

AVERTISSEMENT

Ce document numérisé 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 au même titre que sa version papier. 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.

La Bibliothèque a pris soin d'adresser un courrier à l'auteur dans lequel elle l'informe de la mise en ligne de son travail. Celui-ci peut en suspendre la diffusion en prenant contact avec notre service.

➤ Contact SCD Nancy 1 : theses.sciences@scd.uhp-nancy.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>

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I
FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE ENVIRONNEMENT



N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I

Discipline : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

par

29 OCT. 2003

Nathalie THILLY

le 1^{er} juillet 2003

**IMPACT DE RECOMMANDATIONS SUR LA QUALITE
DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE
DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
Etude d'intervention contrôlée randomisée en milieu hospitalier**

Directeur de thèse

Professeur Serge BRIANÇON

JURY

Rapporteurs : Pr. Guillaume JONDEAU
Pr. Philippe RAVAUD

Membres : Pr. Gilles AULAGNER
Pr. Alain BERETZ
Pr. Yves JUILLIERE

Je tiens à remercier les membres du jury

Monsieur le professeur Gilles AULAGNER

Nous le remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse considération.

Monsieur le professeur Alain BERETZ

Nous le remercions d'avoir accepté de participer à ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de nos remerciements les plus sincères.

Monsieur le professeur Serge BRIANÇON

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail et de nous avoir aiguillé au cours de sa réalisation. Qu'il soit assuré de toute notre gratitude.

Monsieur le professeur Guillaume JONDEAU

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a porté à ce travail en acceptant de le juger. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le professeur Yves JUILLIERE

Nous le remercions d'avoir accepté de participer à l'étude EMIC et de faire partie de ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de tous nos remerciements pour son écoute et sa compréhension.

Monsieur le professeur Philippe RAVAUD

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce travail.
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

J'adresse mes plus sincères remerciements à

Monsieur le docteur François ALLA

Pour tous ses précieux conseils concernant ce travail.

Madame Edith DUFAY

Pour sa participation à l'étude, son aide, sa disponibilité et son soutien tout au long du parcours EMIC.

Mesdames Brigitte RISSE et Béatrice MIZEJEWSKI

Pour m'avoir aidé et accompagné dans le recueil des données.

Monsieur le professeur Faiez ZANNAD

Pour sa participation à l'étude EMIC et sa façon de savoir parfois rassurer.

Les cardiologues qui ont participé à la formalisation des recommandations

Madame MA Preiss et Messieurs N Baille, JL Bourdon, JF Bruntz, P Coulon, A Grentzinger, R Krafft, F Moulin, M Parisot, JP Preiss, JY Thisse et JL Weber

Pour le temps qu'ils ont su nous consacrer et la qualité du travail fourni.

L'ensemble des cardiologues lorrains qui ont participé à l'étude EMIC

Pour l'accueil toujours chaleureux que nous avons pu rencontrer au sein de leurs services.

Et, le personnel du service d'épidémiologie et évaluation cliniques

Pour le soutien et l'amitié qu'ils m'ont accordés.

A Christian,

A ma petite Sarah,

A mes parents et ma famille,

A tous mes amis.

TABLE DES MATIERES

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	5
PARTIE I. L'AMELIORATION DE LA QUALITE DES SOINS MEDICAUX.....	7
1. La variabilité des pratiques.....	7
2. Les facteurs de variation et les solutions proposées.....	8
3. Les recommandations médicales et professionnelles.....	9
3.1. Définition.....	9
3.2. Les conférences de consensus.....	10
3.3. Les recommandations pour la pratique clinique.....	12
3.4. Choix de la méthode de réalisation des recommandations médicales.....	13
3.5. Les méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales.....	14
3.6. L'évaluation de l'efficacité des recommandations médicales.....	18
4. L'évaluation de la qualité des soins.....	20
4.1. Définition.....	20
4.2. La méthode de l'audit clinique.....	21
PARTIE II. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE ET LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION	27
1. Définition.....	27
2. Incidence et prévalence.....	28
3. Morbidité et Mortalité.....	29
4. Conséquences économiques.....	30
5. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque.....	31
5.1. Mécanisme d'action.....	31
5.2. Intérêt des IEC dans l'insuffisance cardiaque.....	33
5.3. Les recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC.....	35
PARTIE III. TRAVAUX REALISES : ETUDE E.M.I.C.....	39
(Evaluation Médicamenteuse de l'Insuffisance Cardiaque)	
1. Introduction.....	39
1.1. Le choix du thème.....	39
1.2. Initialisation de l'étude.....	40
1.3. Objectifs de l'étude.....	41
2. Méthode et résultats.....	41
2.1. Type d'étude.....	41
2.2. Cadre de l'étude, autorisations et moyens.....	41
2.3. L'inclusion et la randomisation des services.....	43
2.4. Les différentes étapes et le calendrier de l'étude.....	44
2.5. La formalisation des Recommandations pour la Pratique Clinique.....	47
2.6. Les enquêtes de pratique.....	48
2.7. Les pratiques initiales de prescription des IEC et les facteurs associés.....	52
2.8. La mise en œuvre des Recommandations pour la Pratique Clinique.....	53
2.9. L'évolution des pratiques de prescription des IEC.....	54
3. Discussion.....	59
4. Conclusion.....	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	84
ANNEXES.....	105
1. Le courrier d'information sur l'étude EMIC	
2. Les plaquettes sur les Recommandations pour la Pratique Clinique	
3. Le questionnaire d'enquête sur les "pratiques idéales"	
4. Le formulaire de recueil des données	



PUBLICATIONS
ET
COMMUNICATIONS PERSONNELLES
SUR LE THEME

PUBLICATIONS DANS DES REVUES A COMITE DE LECTURE



- Thilly N., Briançon S., Juillièrè Y., Dufay E., Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure: practice versus guidelines. J Pharm Technol 2002;18:229-40.
- Thilly N., Zannad F., Dufay E., Juillièrè Y., Briançon S. Elaboration de recommandations de pratique clinique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque. Thérapie, à paraître.
- Thilly N., Briançon S., Juillièrè Y., Dufay E., Zannad F. Improving ACE Inhibitor use in patients hospitalised with systolic heart failure : a cluster randomised controlled trial. J Eval Clin Pract, à paraître.

COMMUNICATIONS AVEC PUBLICATION DANS UNE REVUE

- Thilly N., Briançon S., Juillièrè Y., Dufay E., Zannad F. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque systolique : recommandations de pratique, prescription et facteurs associés. Rev Epidemiol Sante Publique 2000; 48:222. [Abstract]

COMMUNICATIONS A DES CONGRES OU JOURNEES SCIENTIFIQUES

- Thilly N., Briançon S., Juillièrè Y., Dufay E., Zannad F. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque systolique : recommandations de pratique, prescription et facteurs associés. 16èmes journées nationales d'information des pharmaciens hospitaliers. La Baule. 9 - 11 mai 2000.

- Thilly N., Briançon S., Juillière Y., Dufay E., Zannad F. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque systolique : recommandations de pratique, prescription et facteurs associés. Séminaire de pharmaco-épidémiologie. ADEL.F. Paris. 25 – 26 mai 2000.
- Thilly N., Briançon S., Juillière Y., Dufay E., Zannad F. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque systolique : recommandations de pratique, prescription et facteurs associés. 7èmes journées d'études et de formation de TPH. "Du bon usage thérapeutique à la réalité économique". Paris. 21 - 22 mars 2001.
- Thilly N., Briançon S., Juillière Y., Dufay E., Zannad F. L'insuffisance cardiaque et le bon usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Forum AAQTE. "Plaidoyer pour le circuit du médicament : de l'organisation à l'acte clinique". Nancy. 26 – 27 novembre 2002.

CONFERENCES INVITEES

- Thilly N., Juillière Y. Le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. 11èmes journées Franco-Suisses de Pharmacie Hospitalière. Quoi de neuf en cardiologie ? Besançon. 13 – 14 mars 2003.

MEMOIRES, THESES

- Thilly N. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque systolique : recommandations de pratique, prescription et facteurs associés. [Diplôme d'Etudes Approfondies – Epidémiologie Clinique et Evaluation des Actions de Santé]. Nancy : Université Henri Poincaré, Nancy I ; 1999.





INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque constitue un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Sa prévalence n'a cessé d'augmenter durant ces dernières années [1]. Aujourd'hui, l'insuffisance cardiaque touche environ 500 000 patients en France et représente 120 000 nouveaux cas par an [2]. Elle est caractérisée par la fréquence importante des hospitalisations itératives [3,4], une altération majeure de la qualité de vie [5] et une mortalité accrue, estimée à 25 000 décès par an en France [6].

Les progrès thérapeutiques des dernières années ont considérablement modifié la stratégie de prise en charge médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque [7]. Les IEC, en particulier, constituent, de nos jours, la pierre angulaire du traitement. Cependant, malgré ces progrès, le pronostic de l'insuffisance cardiaque reste sombre [8]. En effet, les conclusions des essais cliniques sur la diminution de la mortalité et de la morbidité grâce aux IEC ne sont pas forcément appliquées en pratique clinique où la majeure partie des patients ne reçoit pas le traitement optimal [9-13].

Pour améliorer la qualité des soins, la littérature actuelle propose essentiellement le recours à des outils d'aide à la décision telles que les recommandations médicales, ou encore l'évaluation professionnelle à travers les démarches de type audit clinique.

Dans l'étude d'intervention EMIC, nous avons utilisé et évalué ces méthodes, au moyen d'un essai collectif randomisé, sur le thème de la prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque [16]. Nous avons conduit un audit clinique au cours duquel des recommandations ont été formalisées et mises en œuvre dans la moitié des services de cardiologie inclus. L'autre moitié constituait le groupe témoin, attestant de l'évolution spontanée des pratiques médicales.

Dans une première partie, nous aborderons les méthodes décrites pour améliorer la qualité des soins, et principalement celles utilisées dans notre étude. Nous verrons, en particulier, les difficultés liées à la mise en œuvre et l'évaluation des recommandations médicales.

Dans une deuxième partie, nous évoquerons le problème épidémiologique que constitue l'insuffisance cardiaque, ainsi que ses conséquences socio-économiques. Puis, nous rappellerons l'apport des IEC dans cette pathologie.

Nous finirons, dans une troisième et dernière partie, par la présentation et la discussion des travaux réalisés dans le domaine.

PARTIE I

L'AMELIORATION DE LA QUALITE DES SOINS MEDICAUX

- 1. La variabilité des pratiques**
- 2. Les facteurs de variation et les solutions proposées**
- 3. Les recommandations médicales et professionnelles**
- 4. L'évaluation de la qualité des soins**

1. La variabilité des pratiques

En 1970, J.E. Wennberg et A. Gittelsohn ont étudié les pratiques médicales au sein de petites populations de 10 000 à 200 000 habitants, résidant dans plusieurs zones géographiques [17,18]. Leurs travaux ont mis en évidence pour la première fois l'existence de variations de pratiques en fonction des différentes zones. *"Dans la ville du Maine, l'hystérectomie a été pratiquée si fréquemment au cours des dix dernières années qu'à ce taux-là, 70% des femmes auraient été hystérectomisées à l'âge de 75 ans. Dans une ville voisine, distante de moins de cinquante kilomètres, ce même taux est tellement plus faible que s'il était maintenu, seules 25% des femmes auraient perdu leur utérus au même âge"* [17].

Depuis cette date, les exemples de variations des taux de recours à différentes procédures médicales et chirurgicales entre des groupes de populations sont nombreux [19-27]. L'ampleur des différences de pratiques et la variation des différences régionales selon les procédures et les pathologies sont troublantes. Certaines de ces différences sont inévitables, parce que découlant de l'acte médical lui-même. Mais la majorité d'entre elles seraient injustifiées. Elles mettent directement en cause la qualité des soins et révèlent l'importance des enjeux dans ce domaine. C'est un problème lorsqu'on se place du point de vue du malade, soumis à des traitements différents selon le médecin, l'institution qui l'accueille, et la région dans laquelle sont prodigués les soins. Ce critère local de variations apparaît comme arbitraire, lorsqu'il ne peut être argumenté par des différences épidémiologiques entre les populations.

2. Les facteurs de variation et les solutions proposées

D'après Ph. Wise et J. Eisenberg [28], les principaux facteurs objectifs de variation des pratiques médicales sont des facteurs propres au médecin (âge, type de formation, expérience professionnelle...), des facteurs propres aux patients (caractéristiques socio-démographiques et cliniques) et des facteurs liés à l'offre de soins. Cependant, ces trois types de facteur n'expliquent pas la totalité des variations constatées dans la pratique médicale. Toutes choses égales par ailleurs, ces variations sont aussi la conséquence de facteurs liés à l'exercice médical lui-même. Dans la littérature, les principales difficultés auxquelles sont confrontés les médecins sont :

- Le degré d'incertitude qui caractérise la situation de la décision médicale aujourd'hui. En effet, les variations les plus importantes touchent les affections qui laissent au médecin la plus grande part d'appréciation personnelle [14,28]. J.E. Wennberg affirme que la raison fondamentale des variations de la pratique médicale réside dans l'absence de consensus professionnel sur la meilleure conduite à tenir dans une proportion importante de situations pathologiques communes [29]. On ne connaît pas suffisamment l'utilité clinique des différentes alternatives qui s'offrent face aux situations de la pratique quotidienne, laissant ainsi aux cliniciens une trop grande marge d'interprétation personnelle [14,28].
- L'inflation de l'information. Il peut paraître étonnant qu'à une époque où l'information médicale n'a jamais été aussi abondante, l'on trouve d'une part autant de variations entre praticiens, et d'autre part, un tel décalage entre les résultats de la recherche et la pratique des soins. Or, c'est sans doute précisément dans cette abondance même que réside une partie du problème. En effet, une des difficultés majeure de l'exercice de la médecine aujourd'hui devient alors la mise à jour continue des connaissances à partir de la masse considérable d'informations disponibles [30].

- La qualité de la littérature médicale. Outre la quantité impressionnante de publications médicales, il faut également souligner leur valeur scientifique très inégale [15]. Or, le médecin praticien a souvent peu d'éléments pour juger de la qualité de l'information qu'il trouve dans la littérature, car on ne les lui a pas transmis au cours de sa formation.

Les solutions proposées pour pallier ces difficultés reposent toutes sur un effort pour mieux structurer le raisonnement clinique et formaliser la pratique qui en découle. Il s'agit de donner autant que possible les caractéristiques méthodologiques d'une science à la pratique clinique. L'objectif est de réduire au minimum la part de subjectivité, de telle façon qu'idéalement, toutes les variations constatées soient explicables et, par conséquent, d'améliorer la qualité des soins prodigués. Les principales solutions évoquées dans la littérature sont les suivantes [15,30,31] :

- Former les médecins praticiens à la recherche documentaire et aux principes de la lecture critique de la littérature médicale. L'objectif est de donner aux praticiens les éléments nécessaires pour juger de la qualité de l'information dont il dispose.
- Favoriser le développement et l'utilisation des outils d'aide à la décision médicale. Les principaux outils cités sont l'arbre de décision, les systèmes experts, mais également les recommandations médicales et professionnelles.
- Evaluer la qualité des soins.

3. Les recommandations médicales et professionnelles

3.1. Définition

Les "recommandations médicales et professionnelles" sont définies, dans le domaine de la santé, comme "des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans les circonstances cliniques données" [32]. Un soin est approprié lorsque "le bénéfice clinique qu'il procure est supérieur aux

risques et aux coûts qui en découlent. Ces recommandations peuvent s'appliquer au domaine de la prévention, du diagnostic, du traitement ou du suivi d'une maladie donnée. Elles peuvent prendre en compte les facteurs économiques, sociaux, organisationnels ou éthiques, même si elles portent avant tout sur des situations cliniques.

L'objectif général est de définir clairement les interventions appropriées, celles qui ne le sont pas et celles pour lesquelles il existe une équivoque. Les "recommandations médicales et professionnelles" permettent d'établir l'état des connaissances à propos de situations cliniques, avec pour but l'amélioration des pratiques. Leur élaboration peut être proposée :

- pour aider les acteurs de santé en les informant de l'état des connaissances et/ou des pratiques ;
- pour faciliter l'intégration des connaissances nouvelles dans la pratique courante ;
- pour réduire, sur un point donné, un écart trop important entre l'état des connaissances scientifiques et les pratiques, ou entre les pratiques elles-mêmes.

Une démarche rigoureuse et explicite doit être appliquée pour préparer des "recommandations médicales et professionnelles" valides et crédibles. Plusieurs méthodes existent ; elles sont basées sur une analyse et une synthèse objectives de la littérature scientifique, des avis d'experts et des professionnels et des enquêtes de pratiques. Les deux méthodes principales sont les Conférences de Consensus et les Recommandations pour la Pratique Clinique.

3.2. Les conférences de consensus

La méthode "Conférence de Consensus" consiste en la rédaction de recommandations par un Jury au terme de la présentation publique de rapports d'experts faisant la synthèse des connaissances. Le déroulement tient à la fois de la conférence scientifique, au cours de laquelle des experts exposent et discutent leurs travaux, du débat démocratique, où chaque participant peut exprimer son point de vue et du modèle judiciaire avec l'intervention d'un

Jury. Le Jury, multidisciplinaire et multiprofessionnel, établit les recommandations à huis clos, de la manière la plus indépendante et la plus objective possible, en distinguant ce qui relève de la preuve scientifique, de la présomption et de la pratique usuelle.

Cette méthode a été développée aux Etats-Unis, à la fin des années 1970, sous l'effet de la croissance exponentielle des dépenses de santé, du développement de nouvelles technologies coûteuses et d'un besoin ressenti de faciliter le transfert des résultats de la recherche à la pratique médicale. Le National Institute of Health (NIH) a défini les bases d'organisation et de réalisation des conférences de consensus [33].

En France, l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM), créée en 1989, publiait en 1990 les bases méthodologiques de la réalisation d'une conférence de consensus [34]. Les caractéristiques organisationnelles communes d'une conférence de consensus sont les suivantes [34-35]:

- un promoteur choisit le thème, assure le financement de la conférence et désigne le comité d'organisation ;
- le comité d'organisation choisit et intègre en son sein le président d'un jury, désigne les membres du jury, libelle les questions, invite le public et les experts ;
- les experts exposent les données concernant une question très précise posée par la conférence de consensus ;
- le jury, indépendant et multidisciplinaire écoute et interroge les experts et le public et rédige des recommandations qui constituent le "texte du consensus" ;
- ces recommandations sont largement diffusées et leur impact sur les pratiques professionnelles est mesuré par le comité d'organisation.

3.3. Les recommandations pour la pratique clinique

La méthode Recommandations pour la Pratique Clinique consiste en la rédaction de recommandations par un groupe de travail, multidisciplinaire et multiprofessionnel, au cours de plusieurs réunions étalées dans le temps, avec une validation extérieure par un groupe de lecture.

Développée aux Etats-Unis dans les années 1980 [36,37], cette méthode a été définie pour la première fois en France par l'ANDEM en 1993 [38,39]. Elle fait intervenir habituellement quatre acteurs et se déroule en trois phases [40]. Les quatre acteurs sont :

- le promoteur qui prend l'initiative du processus et en assure le financement ;
- le comité d'organisation qui limite le thème, définit les questions, choisit les participants et assure la logistique de l'ensemble du processus ;
- le groupe de travail qui analyse la littérature, apporte son avis d'expert, réalise des enquêtes et enfin rédige des recommandations intermédiaires ;
- le groupe de lecture qui valide les recommandations intermédiaires et apporte éventuellement des informations complémentaires pour produire les recommandations finales.

Les trois phases sont :

- la phase de travail préliminaire qui consiste à juger l'opportunité du processus, à choisir la méthode, à définir les questions, et à désigner les participants ;
- la phase d'élaboration des recommandations qui comprend une analyse de la littérature médicale, la réalisation d'enquêtes si besoin, la prise en compte d'avis d'experts, et la rédaction de recommandations ;
- la phase de diffusion qui comporte l'élaboration d'un plan de diffusion, l'édition des documents de recommandations, la mise en application des recommandations et la mesure de leur impact.

3.4. Choix de la méthode d'élaboration des recommandations médicales

Le choix de la méthode d'élaboration de recommandations dépend [35,40] :

- de l'étendue du thème retenu ;
- du nombre et de la précision des questions à résoudre ;
- de l'intensité et de l'origine de la controverse existante ;
- de la disponibilité des données médicales et scientifiques ;
- de l'expérience méthodologique des professionnels qui décident d'élaborer des recommandations.

Tableau I. Critères de choix entre la méthode Conférence de Consensus et Recommandations pour la Pratique Clinique pour la rédaction de recommandations médicales

	Conférence de Consensus	Recommandations Pratique Clinique
<i>Etendue du thème - Nombre de questions</i>	Thème à traiter limité : se décline en 4 à 6 questions précises ⇒ rédaction des recommandations dans un délai limité (24 à 48 heures)	Thème à traiter vaste : se décline en de nombreuses questions et sous-questions ⇒ rédaction des recommandations repose sur un travail prolongé
<i>Controverse existante</i>	Existence d'une controverse, qui nécessite un débat public et une prise de position des professionnels	Pas de réelle controverse, ou nombre de questions à controverse limité
<i>Données disponibles</i>	Données disponibles soit contradictoires, soit parcellaires et insuffisantes, sans possibilité de réaliser des études complémentaires	Données multiples et dispersées

[D'après ANAES. Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France. Les recommandations pour la pratique clinique : base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANAES, 1997-réactualisation 1999]

La méthode Conférence de Consensus permet :

- un débat public, pendant lequel tous les avis "pour et contre" sont exprimés et discutés ;
- une prise de position finale par un Jury indépendant, dont les recommandations ne seront pas rediscutées.

La méthode Recommandations pour la Pratique Clinique permet :

- l'analyse d'une littérature abondante par le groupe de travail qui rédige les recommandations et la prise en compte de l'avis des experts ;
- la rédaction de recommandations détaillées sur une stratégie médicale vaste et complexe.

3.5. Les méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales

Lorsqu'on veut faire appliquer des recommandations médicales, il faut envisager des méthodes appropriées de diffusion et de mise en œuvre de ces recommandations [41].

L'étude des interventions destinées à mettre en œuvre des recommandations médicales a fait l'objet de revues systématiques publiées dans la littérature anglo-saxonne. Un groupe de travail de la *Collaboration Cochrane* est spécifiquement dévolu à cette thématique. Ce groupe, appelé EPOC (*Effective Practice and Organization of Care group*) [42], est coordonné depuis 1997 par le Pr Jeremy Grimshaw. Il recense l'ensemble des études publiées selon une méthodologie jugée valide qui évaluent une intervention destinée à "promouvoir la pratique professionnelle la plus efficace".

Malgré la grande variabilité des interventions et l'importance de leur contexte de mise en œuvre (notamment le système de santé dans lequel elles ont été évaluées), il existe actuellement des arguments suffisants pour classer les interventions selon leur degré d'efficacité [43].

• Interventions inefficaces :

- La diffusion simple de l'information

Dans le cadre du groupe EPOC, N. Freemantle a étudié l'efficacité de la diffusion des documents sur les pratiques et les résultats de soins [44]. Neuf études comparant l'efficacité de matériels imprimés à celle de l'absence d'intervention ont été retenues

et analysées. Aucune d'entre elles ne met en évidence un impact significatif des actions de diffusion des recommandations sur les pratiques cliniques.

- **La formation médicale continue "traditionnelle" (FMC didactique)**

Les FMC didactiques sont des présentations formelles, des cours ou enseignements, assurant une transmission passive de l'information.

Dans un certain nombre de revues systématiques issues de l'expérience et de la base de données de l'Université Mc Master (Hamilton, Canada), D. Davis recommande que la FMC didactique soit abandonnée à la fois par les médecins et par les organismes de certification [45]. Sur sept études où les données ont pu être rassemblées, il n'est observé aucun impact significatif de la FMC sur les pratiques médicales.

• **Interventions d'efficacité discutable ou non clairement démontrée :**

- **Les leaders d'opinion**

Un "leader d'opinion" est défini comme "un professionnel de santé désigné par ses collègues comme influent en terme de formation". Une revue sur l'impact des leaders d'opinion a été effectuée dans le cadre du groupe EPOC par M.A. Thomson O'Brien [46]. L'analyse de huit études montre que leur intervention a un impact variable sur la pratique médicale. Mais, seulement deux d'entre elles, estiment cet impact comme étant cliniquement significatif.

- **Les démarches qualité**

S.M. Shortell a analysé les études d'impact des démarches d'amélioration continue de la qualité sur la pratique clinique [47]. Si la plupart des 55 études retenues montrent un impact de telles démarches (dont les modalités de réalisation diffèrent de façon importante d'une étude à l'autre), les trois essais contrôlés randomisés publiés ne montrent aucun impact. La mauvaise méthodologie des études réalisées (avant/après

sans groupe témoin) ne permet pas de conclure à l'efficacité de telles démarches sur les pratiques cliniques.

- **Interventions d'efficacité démontrée, mais avec un effet limité :**

- **L'audit-retour d'information (audit-feedback)**

L'audit-retour d'information est défini comme "tout résumé d'une performance de soins réalisés sur une période donnée et pouvant être transmis *a posteriori* au médecin sous quelque forme que ce soit, écrite, orale ou par informatique". Le retour d'information peut être individuel ou collectif, général ou spécifique des pratiques d'un médecin donné, et son contenu peut être très variable.

Dans le cadre du groupe EPOC, M.A. Thomson O'Brien a analysé 34 études comparant l'audit-retour d'information à l'absence d'intervention [48]. Il retrouve un effet significatif de cette méthode dans 27 études. Cependant, il existe un problème méthodologique majeur dans la plupart de ces travaux : procédure de randomisation peu claire, unité d'analyse inappropriée (unité d'analyse individuelle alors que l'unité de randomisation est collective), critère de jugement biaisé, etc.

- **La formation médicale continue interactive (FMC interactive)**

Les FMC interactives incluent des groupes de travail (workshops), des groupes de discussion, des sessions de formation individualisées ou toute intervention assurant un apprentissage interactif avec participation des médecins formés (jeux de rôle, discussions par cas, ...). D. Davis a observé un impact significatif sur les pratiques pour quatre interventions de ce type sur six analysées [45]. Une revue sur l'impact de la FMC a été effectuée dans le cadre du groupe EPOC par M.A. Thomson O'Brien. L'analyse de dix études sur la FMC "interactive" montre un effet modéré à important pour six d'entre elles et un effet faible pour les quatre autres [49].

• **Interventions d'efficacité démontrée ayant un effet important :**

- **Les visites à domicile (outreach visits)**

La visite à domicile est défini comme "l'intervention d'une personne spécialement formée au lieu d'exercice du professionnel de santé". Sur 18 études retenues par M.A. Thomson O'Brien dans la revue systématique effectuée dans le cadre du groupe EPOC [50], toutes montrent un impact de ce type d'intervention sur les pratiques. La visite à domicile s'accompagne d'une amélioration relative des pratiques de prescription de 20 à 70%. Cependant, ces travaux ont plusieurs limites : il n'existe pas d'étude évaluant l'effet du nombre de visites ou de différentes modalités de la visite. L'efficacité de l'intervention s'estompe après la fin des visites. Le rapport coût-efficacité de cette approche onéreuse n'est pas évalué.

- **Les rappels au moment de la prescription (reminders)**

On regroupe sous le terme reminder ou rappel au moment de la prescription "toutes les interventions qui font en sorte de rappeler au clinicien, au moment où il examine un patient, prescrit des examens ou un traitement, les recommandations concernant la bonne pratique à réaliser dans un contexte précis". Ces rappels peuvent prendre différentes formes ; les rappels papiers, les rappels papiers générés par l'informatique, les rappels informatiques ou téléphoniques sont fréquemment utilisés. Les rappels au moment de la décision constituent les moyens de mise en œuvre des recommandations considérés comme les plus efficaces. Cette efficacité a été démontrée dans un certain nombre de revues systématiques publiées ; elles portent sur l'ensemble des interventions permettant la mise en œuvre des recommandations médicales [51,52], sont limitées à l'utilisation des rappels en médecine préventive [53,54] ou concernent uniquement le recours à des modèles informatiques [54-56].

Quelle que soit la méthode d'intervention utilisée, il faut également souligner que [57] :

- la plupart des travaux montrent une disparition rapide de l'impact des interventions à l'arrêt de celles-ci ;
- l'association de plusieurs méthodes de mise en œuvre est conseillée par de nombreux auteurs ;
- il faut tenir compte du contexte local pour choisir le (ou les) méthode(s) d'intervention.

3.6. L'évaluation de l'efficacité des recommandations médicales [57]

Après mise en œuvre des recommandations, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité de cette intervention sur la qualité des pratiques médicales [36,41,57]. L'évaluation doit être planifiée et suivre des règles méthodologiques précises qui seules permettent d'évaluer l'impact réel. Deux points doivent être soulignés :

- Ces évaluations ne devraient pas prendre la forme de simples études avant/après non contrôlées par un site témoin, études généralement insuffisantes pour établir l'efficacité de l'intervention évaluée. Les résultats de ce type d'étude posent de nombreuses difficultés d'interprétation. En effet, une évolution "spontanée" des pratiques médicales peut se produire en l'absence d'intervention spécifique, du fait de l'éventuelle mise en place de mesures de santé ou de changements socio-culturels. Or, il est fréquent que d'autres changements accompagnent l'intervention étudiée et il est alors difficile d'isoler un effet propre de cette intervention.
- L'étude des pratiques déclarées est insuffisante à elle seule pour affirmer l'impact d'une intervention. En effet, le fait de connaître une recommandation et de déclarer qu'on la suit ne démontre pas qu'elle est réellement appliquée. Dans une étude sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie, 94 % des médecins interrogés déclaraient

que leurs patients avaient eu un dosage récent du cholestérol sanguin. En réalité, ce dosage n'avait été réalisé que chez 39 % des patients [58].

Il y a à ce jour un consensus international fort [42] pour privilégier les méthodes d'évaluation suivantes, dans un ordre décroissant de qualité méthodologique :

- Essais randomisés. Ces essais permettent d'interpréter les résultats de façon causale ; seule l'intervention étudiée peut être la cause d'une différence entre les résultats observés dans chaque groupe, puisqu'elle est la seule différence initiale. Cela conduit souvent à considérer ce type d'essai comme la meilleure méthode d'évaluation.

La randomisation peut être individuelle (tirage au sort des patients) ou collective (ou en grappes – tirage au sort de groupes de patients) [59]. Néanmoins, il est à présent admis que, dans les études d'intervention qui incluent une part d'éducation et/ ou d'organisation des soins, la randomisation collective est à privilégier par rapport à la randomisation de patients ; il s'agit par exemple de tirer au sort des hôpitaux, des services de soins, des équipes médicales ou des médecins. La randomisation collective permet :

- * avant tout, d'éviter les risques de contamination entre les groupes [60]. En réalité, il est quasiment impossible d'obtenir d'un médecin qu'il adopte une pratique différente selon le groupe d'affectation du patient. En cas de contamination, les résultats de l'étude sont biaisés et la différence entre les groupes sous-estimée.
- * de généraliser plus facilement l'intervention mise en œuvre au niveau d'un nombre limité de groupes. Les essais avec randomisation individuelle sont en effet souvent réalisés dans un cadre qui est éloigné de la réalité quotidienne. Les essais avec randomisation collective, plus proches du terrain, fournissent des arguments sur la faisabilité et l'efficacité réelle d'une intervention.
- * d'exploiter de façon positive un phénomène de non indépendance entre les sujets. De façon plus précise, on peut chercher à favoriser les interactions entre les

différentes composantes d'une intervention et entre les sujets auxquels elle s'adresse. On espère ainsi une efficacité plus grande de l'intervention, une diffusion de l'information plus rapide et plus profonde.

Néanmoins, la randomisation collective pose un certain nombre de contraintes en ce qui concerne le recrutement des groupes [61], le calcul du nombre de sujets nécessaire [62,63] et la stratégie d'analyse des résultats [64-66].

- Essais contrôlés avec affectation du type d'intervention selon une méthode quasi expérimentale ou études avant/après avec au moins un site témoin contemporain de l'intervention. Ce type d'étude peut être utilisé lorsque le tirage au sort n'est pas possible pour des raisons pratiques ou éthiques ou que le choix de la population à laquelle l'intervention est appliquée est imposé au départ. En revanche, il faut faire en sorte que la population témoin soit le plus semblable possible à la population bénéficiant de l'intervention. Cela impose au minimum que les caractéristiques initiales des deux populations soient équivalentes et la prise en charge soit identique en dehors de l'intervention étudiée.
- Séries chronologiques, comportant au moins trois mesures.

4. L'évaluation de la qualité des soins [67-71]

4.1. Définition

La qualité est "l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites"[67]. L'évaluation de la qualité des soins est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme "une démarche qui doit permettre de garantir à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même

résultat, au moindre risque iatrogénique et pour sa plus grande satisfaction en terme de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins".

Le principe de l'évaluation est de mesurer des phénomènes témoins de la qualité grâce à des critères. L'objectif de ces mesures est de déterminer les points à améliorer et de définir les actions correctives. Il s'agit donc d'une démarche dont le seul but est l'amélioration de la qualité des soins [31].

Le concept d'évaluation de la qualité des soins, provenant des Etats-Unis [72], est apparu en France à la fin des années 1970. Il est issu de la prise de conscience de la nécessité d'améliorer les pratiques médicales afin de réduire leurs variations injustifiées. Les Professionnels de santé et les Pouvoirs Publics, au travers d'initiatives diverses et de textes réglementaires (lois des 31 janvier 1984, 31 juillet 1991...), ont donné un essor aux pratiques évaluatives dans les établissements de santé. En 1989, le Ministère de la Santé a chargé J.F. Armogathe de constituer un groupe de travail sur le développement de l'évaluation médicale. Les conclusions du rapport de ce groupe de travail [73] ont conduit à la création cette même année de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM), devenue en 1997 l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). L'une des principales missions de ces agences est de promouvoir l'évaluation des pratiques professionnelles.

4.2. La méthode de l'audit clinique

Parmi les méthodes permettant aux professionnels d'évaluer la qualité des soins qu'ils dispensent, la plus couramment utilisée est celle de l'audit clinique [74,75].

L'audit clinique est "une méthode d'évaluation qui permet, à l'aide de critères déterminés, de comparer les pratiques de soins à des références admises en vue de mesurer la qualité de ces pratiques et des résultats de soins, avec l'objectif de les améliorer".

L'audit clinique se déroule en six étapes successives, qui sont les suivantes (cf. figure 1) :

- choix du thème et initialisation de l'étude,

- constitution du référentiel,
- choix du type d'étude et de la méthode de mesure,
- recueil des données et mesure,
- analyse des résultats,
- élaboration des recommandations et suivi.

• **Choix du thème et initialisation de l'étude**

Le thème est défini à partir des problèmes ou des difficultés qui auront pu être observés dans la pratique. Un audit clinique peut s'appliquer à des actions de soins variées, comprenant les phases diagnostique, thérapeutique et préventive. Le thème peut concerner des problèmes identifiés ou ressentis par les professionnels eux-mêmes. Les critères suivants sont déterminants :

- fréquence et gravité du problème,
- conséquences économiques éventuelles,
- possibilité d'amélioration à partir de recommandations applicables.

Un groupe de travail, de préférence pluri-professionnel, est constitué avec désignation d'un responsable. Ce groupe constitue un cahier des charges comprenant le ou les objectifs de l'étude, ses justifications et les principales étapes. Il établit son calendrier de travail dont il organise les différentes étapes en s'entourant de compétences internes ou externes, si cela est nécessaire. Il attribue les responsabilités de chacun et répartit les tâches.

• **Constitution du référentiel (ou choix des critères)**

Cette étape a pour but de déterminer les critères représentatifs de la qualité des soins qui constitueront la base de comparaison entre la pratique réelle et la pratique jugée optimale et, ultérieurement, entre la pratique initiale et une pratique future "améliorée" grâce aux constats effectués lors du premier audit.

Un critère est un élément auquel on se réfère pour porter un jugement, une appréciation. Il se caractérise par :

- une variable qui permet la mesure du critère.
- un standard qui constitue la valeur attendue pour le critère en l'état actuel des connaissances et des recommandations comme témoin de la qualité des soins. Il représente la valeur souhaitable par opposition à la valeur observée et constitue le niveau de performance à atteindre (fixé en pourcentage).
- une ou des exceptions qui sont des circonstances éventuelles jugées acceptables pour justifier, à priori, de l'absence ou de la non-conformité au standard pour un critère déterminé.
- des instructions qui comprennent une définition claire du critère, des commentaires sur les interprétations, les synonymes, les sources et les modalités de saisie de l'information.

Un critère adéquat doit être :

- valide, par l'aptitude à mesurer ce qu'il est censé mesurer,
- quantifiable selon des modalités qui peuvent être variables (binaires, numériques, nominales),
- fiable, c'est à dire apte à une mesure précise et reproductible,
- sensible, en reflétant les variations même de faible amplitude,
- spécifique, c'est à dire caractéristique de l'activité de soin et du paramètre étudié,
- pragmatique en explorant des situations fréquentes et faciles à observer,
- discriminant en faisant la différence entre bonne qualité et moins bonne qualité,
- compréhensible donc formulé en des termes simples et accessibles,
- liés à un comportement : ils doivent refléter une décision, une connaissance ou une pratique, susceptibles d'être améliorées.

Pour établir la liste des critères qui vont permettre de mesurer l'écart existant entre ce qui est souhaité et ce qui est réellement fait, un examen préalable des dispositions réglementaires éventuelles et de la littérature scientifique et/ou professionnelle est indispensable. L'avis de personnes compétentes sur le thème choisi peut également être demandé.

Les critères sélectionnés sont ensuite organisés sous la forme d'une grille d'évaluation. L'ensemble des critères constitue le référentiel.

• **Choix du type d'étude et de la méthode de mesure**

L'étude est une étude descriptive des pratiques de soins, souvent dénommée "enquête de pratiques"[76]. L'enquête de pratique est défini comme "une étude d'observation décrivant l'état des pratiques de la médecine au quotidien" [77]. Le recueil des données de l'enquête peut être prospectif ou rétrospectif.

L'approche prospective est définie comme "une technique permettant de suivre un échantillon de sujets afin d'étudier les phénomènes qui les affectent au cours du temps, sous les yeux de l'enquêteur, et d'appliquer les critères d'évaluation au fur et à mesure du déroulement des événements". Dans ce cas, l'audit prend la forme d'entretiens ou d'observations directes. Le principal inconvénient de cette méthode est qu'elle induit un changement conscient ou inconscient des pratiques.

L'approche rétrospective est définie comme "une technique où l'on applique les critères de mesure à des situations passées". Elle repose sur une analyse des dossiers des malades. Cette méthode évite les biais liés à l'observation directe mais souffre souvent de données colligées de façon incomplète.

Un formulaire de recueil de données doit être rédigé. Il sert à enregistrer les données pendant le déroulement de l'audit clinique. Il doit avoir une présentation claire et non ambiguë et peut être accompagné d'une notice explicative. Il est conseillé de le tester auprès d'un petit échantillon avant de l'utiliser pour l'enquête de pratiques.

• **Recueil des données et mesure**

L'information des professionnels concernés doit être organisée à toutes les étapes du processus d'audit. Mais, celle qui précède le recueil des données revêt une importance particulière. Il est fondamental que les professionnels concernés par l'étude perçoivent de manière positive l'objectif recherché d'amélioration de la qualité des soins délivrés aux patients.

Le recueil des données est assuré par le groupe de travail lui-même ou délégué à un membre de la ou des équipes concernées.

• **Analyse des résultats**

Un bilan est réalisé sur la base des données recueillies. Il doit comprendre :

- les pourcentages d'observations complètes, incomplètes, absentes ou inexploitable,
- l'analyse globale des résultats, critère par critère, afin d'effectuer la comparaison avec les standards définis au préalable.

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux synthétiques où, pour chaque critère, est indiqué le standard visé et la fréquence de réalisation observée, exprimés en pourcentage. L'analyse des résultats consiste à identifier les écarts les plus importants, à les analyser et à rechercher leurs causes (professionnelles, organisationnelles, institutionnelles).

• **Elaboration des recommandations et suivi**

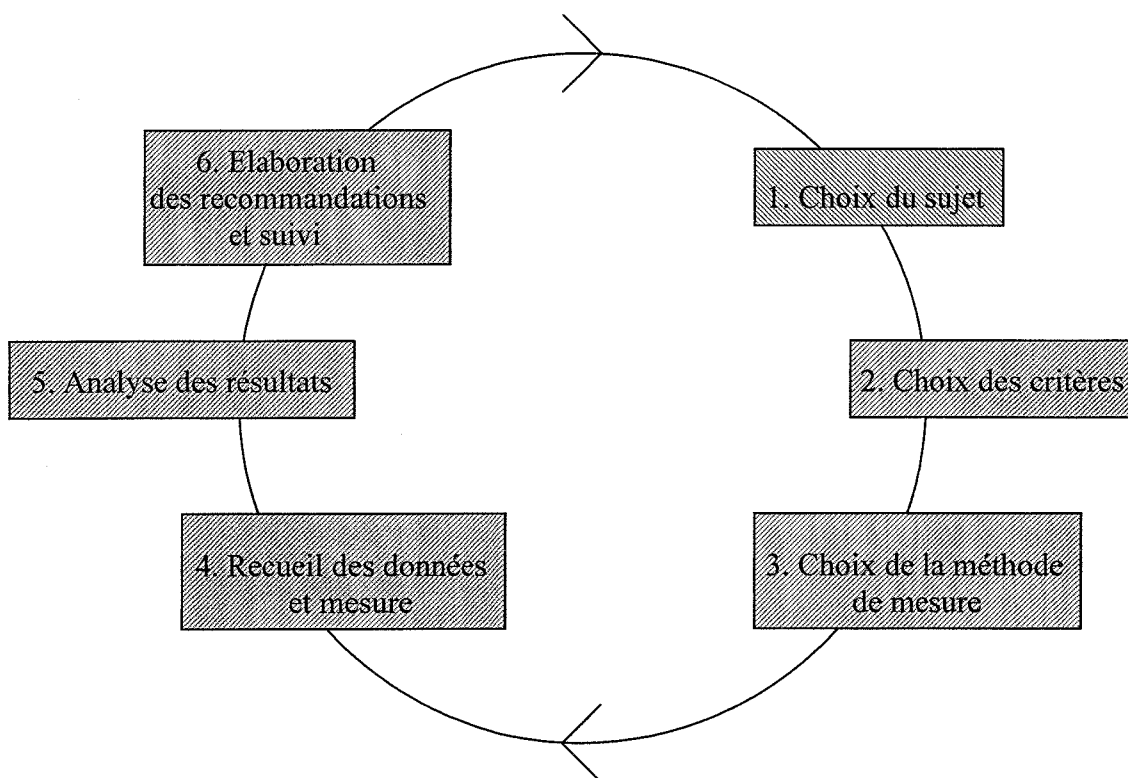
Les recommandations doivent être hiérarchisées en fonction de la facilité et de la rapidité de leur application. Ces mesures correctives nécessitent éventuellement d'être testées pour vérifier qu'elles sont applicables et aptes à améliorer la qualité des soins.

Le plan d'action propose des priorités, des mesures concrètes d'amélioration et un calendrier de réalisation. Il précise les résultats attendus et les moyens à mettre en œuvre.

Un dispositif de suivi est établi et mis en place à échéance fixée, impliquant l'engagement des professionnels concernés dans la durée.

Si les résultats de l'audit clinique ont révélé des écarts significatifs, une nouvelle évaluation sera nécessaire six mois à un an après la première étude. Le délai est adapté en fonction, notamment, de la gravité de la situation et des écarts constatés. L'utilisation des mêmes outils permet la comparaison avec les premiers résultats.

Figure 1. Le cycle de l'audit clinique



[D'après ANDEM. L'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé : l'audit clinique. Paris : ANDEM, 1994, 69p.]

L'audit clinique apparaît bien comme un point d'entrée pertinent pour développer la gestion de la qualité des soins dans les établissements de santé.

Méthode d'évaluation par critères objectifs permettant d'améliorer les pratiques de soins, elle s'accommode bien de l'exercice pluri-professionnel de ces pratiques, telles qu'elles sont organisées dans les établissements de santé. Elle s'inscrit dans les démarches actuelles d'amélioration continue de la qualité, qu'elle peut de surcroît initier.

PARTIE II

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

ET

LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

- 1. Définition**
- 2. Incidence et prévalence**
- 3. Morbidité et mortalité**
- 4. Conséquences économiques**
- 5. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque**

1. Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome classiquement défini comme l'impossibilité pour le cœur d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins métaboliques de l'organisme [78]. Il s'agit d'une affection chronique, au retentissement variable, à l'évolution émaillée d'épisodes de décompensation, associée à une altération importante de la qualité de vie. Si toutes les maladies cardiaques peuvent conduire à l'insuffisance cardiaque, les maladies coronaires sont responsables d'environ la moitié des cas [79]. Les principales manifestations cliniques de l'IC sont la dyspnée, la fatigue et la rétention hydrosodée qui se traduit par des œdèmes pulmonaires et/ou périphériques. En pratique clinique, la sévérité des symptômes est évaluée sur une échelle élaborée par la New York Heart Association (NYHA). On distingue ainsi l'insuffisance cardiaque légère (classe I NYHA), modérée (classe II NYHA) ou sévère (classes III et IV NYHA).

Les définitions les plus récentes [7] distinguent de plus :

- l'insuffisance cardiaque aiguë (œdème aigu du poumon et choc cardiogénique) et l'insuffisance cardiaque chronique, sachant que l'évolution de l'IC chronique est ponctuée d'épisodes aigus ;
- l'insuffisance cardiaque systolique et l'insuffisance cardiaque diastolique.

On parle d'IC diastolique lorsque les signes et symptômes de l'IC surviennent en présence d'une fonction systolique du ventricule gauche au repos préservée (fraction d'éjection/volume télédiastolique normaux). L'IC systolique est caractérisée par une fonction systolique du ventricule gauche altérée (fraction d'éjection < 40 à 45 %).

2. Incidence et prévalence

L'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés est estimée entre 1 et 5 cas pour mille ; elle augmente avec l'âge, pouvant atteindre 50 pour mille chez les patients âgés de plus de 75 ans [80]. De même, la prévalence varie de 3 à 20 pour mille tous âges confondus et de 80 à 160 pour mille chez les plus de 75 ans [81]. Incidence et prévalence tendent à s'accroître, en relation avec le vieillissement de la population, la diminution de la mortalité post-infarctus et la meilleure prise en charge de l'insuffisance cardiaque [2].

L'étude de Framingham, commencée en 1948, a permis de suivre une cohorte de 5209 sujets depuis plus de 40 ans [82]. La prévalence de l'IC était de 8 pour mille chez les sujets de 50-59 ans et de 91 pour mille chez ceux de 80-89 ans. L'incidence annuelle moyenne, de 3 pour mille chez les hommes de 35-64 ans, s'élevait à 10 pour mille chez les hommes de 65-94 ans ; chez les femmes, les chiffres étaient de 2 et 8 pour mille respectivement [83].

En Lorraine, l'étude épidémiologique descriptive EPICAL (EPidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine) [84] a inclus 499 insuffisants cardiaques systoliques sévères (stades III et IV – NYHA) résidant dans la région. Dans cette étude, le recrutement des patients, d'âge compris entre 20 et 80 ans, s'est déroulé entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 1994 par un échantillonnage exhaustif sur l'ensemble des établissements hospitaliers publics et privés lorrains. L'incidence annuelle moyenne de l'IC avancée était de 0.225 pour mille [0.202 – 0.249] dans l'ensemble de la cohorte et s'élevait à 1.480 pour mille [1.164 – 1.855] chez les hommes de 70 à 80 ans.

Plus récemment, la prévalence de la dysfonction ventriculaire gauche et de l'insuffisance cardiaque a été évaluée dans une grande étude épidémiologique échocardiographique, au sein d'une population de 3 960 patients de plus de 45 ans en Angleterre [85]. La prévalence de la dysfonction systolique ventriculaire gauche, définie par une fraction

d'éjection inférieure à 40%, était de 1.8%, la moitié des patients concernés étant asymptomatiques. Une fonction ventriculaire gauche "limite", caractérisée par une fraction d'éjection entre 40 et 50%, était notée chez 2.3% des sujets. L'existence d'une insuffisance cardiaque, certaine ou probable, était notée chez 3.1% des sujets.

L'étude américaine REACH (Ressource Utilization Among Congestive Heart Failure) confirme le caractère épidémique de l'insuffisance cardiaque [1]. A partir d'un total de plus de 29 000 patients insuffisants cardiaques recensés entre 1989 et 1999, les auteurs montrent que l'incidence de la maladie est stable (plus élevée chez l'homme), mais que la prévalence, quel que soit le sexe, a triplé en dix ans. Il existe une augmentation annuelle de la prévalence de 1 pour mille chez les femmes et de 0.9 pour mille chez les hommes.

Les variations d'une étude à l'autre semblent dues à des différences de méthodes et d'époques plutôt qu'à des différences réelles entre les populations.

Appliquées à la France, ces données peuvent permettre d'estimer à 120 000 le nombre de cas incidents chaque année, et à 500 000 le nombre de cas prévalents [2].

3. Morbidité et mortalité

L'insuffisance cardiaque est caractérisée par la fréquence importante des hospitalisations itératives et des réhospitalisations précoces. Jusqu'à un patient sur deux hospitalisé pour IC serait réhospitalisé dans les trois à six mois [3,4].

J. Parameshwar [86] montre que l'IC était à l'origine de 4.9% des admissions hospitalières à Londres dans les années 1990, ce qui représente 100 000 à 200 000 patients. Ce taux a quasiment doublé en dix ans [87,88]. En France, selon les données issues du PMSI [89], en 1999 l'IC représentait 153 345 hospitalisations avec une durée moyenne de séjour de onze jours, soit 1.6% des motifs d'hospitalisation tous âges confondus. Ces données sont confirmées par le réseau des médecins généralistes sentinelles : 55 000 hospitalisations pour IC par an seraient à l'initiative des médecins généralistes, représentant 4.1% des

patients suivis, ce qui ferait de l'IC le deuxième motif d'hospitalisation le plus fréquent tout âge confondu (après les douleurs abdominales) et le premier après 60 ans [90]. Dans l'étude EPICAL [84], le taux annuel d'hospitalisation toutes causes confondues était de 2.01 [2.00 – 2.03], pour une durée cumulée de séjour de 26.4 jours par an [26.1 – 26.7].

L'insuffisance cardiaque est grevée d'une létalité élevée par aggravation progressive de la maladie ou par mort subite. L'étude Framingham [91] révèle un taux de survie à 5 ans de 25% chez les hommes et 38% chez les femmes et, à 10 ans de respectivement 11% et 21%. Une méta-analyse [92] des essais cliniques sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion a inclus 32 essais, 7 105 patients avec un suivi de trois à six mois. Elle montre un taux de survie de 22% dans les groupes contrôles et de 16% dans les groupes traités. Le pronostic est corrélé à l'âge et au degré de dysfonction cardiaque. Dans l'essai CONSENSUS I [93], les patients inclus, en classe IV de la classification NYHA, avaient une mortalité de l'ordre de 50% à deux ans et pratiquement 100% à dix ans. L'étude EPICAL [84] sur l'insuffisance cardiaque sévère témoigne d'une mortalité de 35.4 % après un an de suivi.

Les statistiques de mortalité donnent pour la France, 24 588 décès en 1998, soit près de 5% du total des décès [6]. En Ecosse, une étude a montré que si l'IC était la cause principale de 1.5% des décès, elle contribuait à 14.3% d'entre eux ; plus du tiers des décès attribués aux coronaropathies pourraient être dus à l'insuffisance cardiaque [94].

4. Conséquences économiques

L'insuffisance cardiaque représente un coût financier et social majeur : le montant global de la prise en charge de l'IC est estimé, pour les pays industrialisés, entre 1 et 2% du budget global de santé [95], soit pour la France environ 6 milliards de francs par an [2]. Il serait essentiellement lié aux dépenses hospitalières, qui représenteraient dans les pays industrialisés de 60% à 74% du coût total de la prise en charge [96].

Dans l'étude EPICAL [97], le coût annuel moyen de prise en charge de l'insuffisance cardiaque sévère s'élevait à 125 625 FF par patient dont 92.6 % en hospitalisation.

5. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque chronique

5.1. Mécanisme d'action

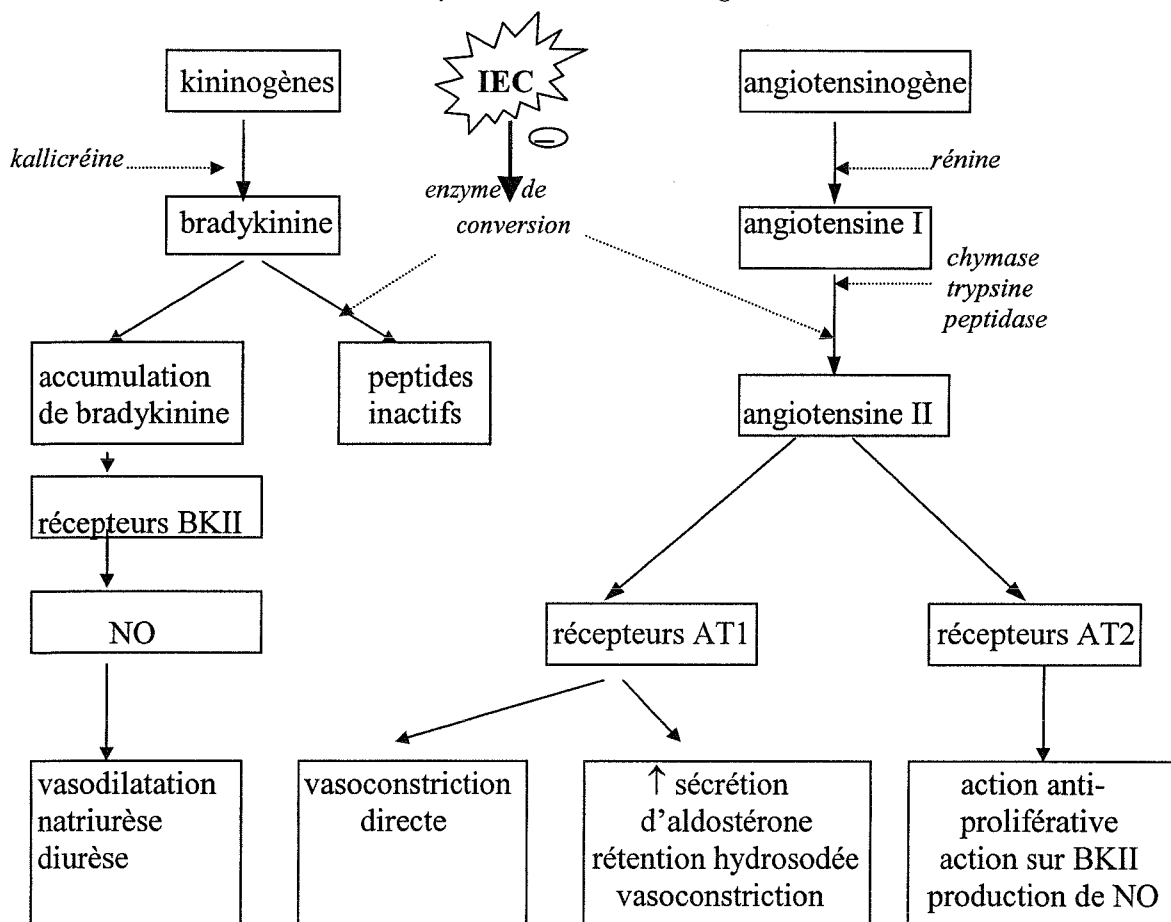
Le système rénine-angiotensine joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle. L'enzyme de conversion de l'angiotensine I permet la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, puissant vasoconstricteur. Celle-ci agit au niveau de plusieurs types de récepteurs spécifiques pour entraîner une vasoconstriction directe ou une potentialisation de l'activité d'autres systèmes neuro-hormonaux (aldostérone, catécholamines, vasopressine, endothéline) [98,99].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) empêchent le clivage de l'angiotensine I, inhibant ainsi la formation de l'angiotensine II (cf. figure 2). Cependant, l'inhibition à long terme n'empêche pas une réapparition d'angiotensine II circulante à des taux semblables à ceux existant avant traitement [100,101]. Ce phénomène serait lié à l'existence d'autres enzymes (chymase, trypsine, peptidase) capables également d'effectuer ce clivage [85]. L'action de ces enzymes pourrait s'exercer de façon plus ou moins importante chez l'homme. Par ailleurs, il existe une enzyme de conversion tissulaire (notamment dans le myocarde) qui pourrait ne pas être inhibée efficacement par les IEC [102]. Ces inconvénients des IEC sont toutefois compensés par une action favorable sur la voie de dégradation de la bradykinine [103,104]. La bradykinine est une hormone puissamment vasodilatatrice. Or, elle est dégradée et inactivée en partie grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. Les IEC permettent ainsi l'accumulation de bradykinine dans l'organisme [105], qui, par l'intermédiaire de son récepteur BKII, accroît la production d'oxyde nitrique (NO) responsable d'une vasodilatation endothélium-dépendante et d'une majoration de la natriurèse [98,106]. De plus, dans un

certain nombre de modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque, les IEC exercent des effets favorables sur le remodelage et la survie, effets qui seraient abolis par l'administration d'antagonistes de la bradykinine [107,108]. Cependant, cette action sur la voie de la bradykinine est responsable de certains effets indésirables des IEC, notamment la toux et l'angioedème, et d'une augmentation des catécholamines circulantes.

Ainsi, l'enzyme de conversion de l'angiotensine I régule la balance entre les propriétés vasodilatatrices et natriurétiques de la bradykinine et les propriétés vasoconstrictives et anti-natriurétiques de l'angiotensine II. Les IEC altèrent cette balance, favorisant la vasodilatation et la natriurèse.

Figure 2. Les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et bradykinine et les sites d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I



[D'après JULLIERE et al. Insuffisance cardiaque chronique. Traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Presse Med 2000;13:743-48]

5.2. Intérêt des IEC dans l'insuffisance cardiaque

• Dans l'insuffisance cardiaque légère

L'IC légère est une insuffisance cardiaque qui se caractérise par une absence de symptômes (classe I – NYHA), même sans traitement, malgré l'existence d'une altération réelle de la fonction ventriculaire gauche. Il s'agit généralement d'une insuffisance cardiaque débutante, faisant suite ou non à un infarctus du myocarde.

Les études SAVE [109], TRACE [110] et le bras "Prévention" de l'étude SOLVD [111] ont précisé l'intérêt des IEC dans l'insuffisance ventriculaire gauche asymptomatique ou avec retentissement fonctionnel minime. Dans ce contexte, ils permettent de réduire la fréquence des hospitalisations et surtout de retarder l'évolution vers des stades ultérieurs de la maladie [112]. Une prise en charge par IEC des patients asymptomatiques est donc recommandée, et de préférence à tout autre vasodilatateur.

• Dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère

Depuis l'étude CONSENSUS I en 1987 [113], le bénéfice des IEC dans l'IC symptomatique est très clairement établi et a été confirmé par d'autres essais cliniques et méta-analyses [92, 114-116]. Quel que soit le stade - modéré (classe II – NYHA) à sévère (classe III et IV – NYHA) - de l'IC avec dysfonction systolique du ventricule gauche, les IEC exercent une action favorable sur les symptômes : amélioration de la qualité de vie des patients en diminuant la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et en augmentant la tolérance à l'effort. Mais surtout, ils ont un effet bénéfique très important sur la mortalité. Ils retardent tous les types de mortalité : mortalité globale, mortalité cardiovasculaire, mortalité par insuffisance cardiaque, mortalité par mort subite. Dans l'étude CONSENSUS I [113], la mortalité à six mois des insuffisants cardiaques sévères était de 29% dans le groupe énalapril contre 48% dans le groupe placebo, différence très significative ($p=0.0002$). Dans l'étude SOLVD [114], pour 1000 insuffisants cardiaques de classe NYHA II et III avec une fraction d'éjection inférieure ou

égale à 35%, l'addition d'énalapril au traitement digitalo-diurétique permettait au bout de trois ans d'épargner 50 décès et 350 hospitalisations. Les IEC constituent actuellement le traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque, en association ou non avec les diurétiques.

• **Dans l'insuffisance cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche du post-infarctus**

L'insuffisance cardiaque est la principale complication à moyen terme de l'infarctus du myocarde et le facteur pronostique le plus important au décours de celui-ci. Depuis l'étude SAVE [109] en 1992, les IEC ont démontré leur capacité à retarder ou à réduire la dysfonction ventriculaire gauche en interférant avec le processus naturel de dilatation et de remodelage ventriculaires. Précocement administrés après infarctus du myocarde (entre le 1^{er} et le 16^{ème} jour) chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique [109,117,118] ou une insuffisance cardiaque transitoire [110,119,120], ils réduisent la mortalité, empêchent le développement d'une insuffisance cardiaque clinique, et diminuent les risques de récurrence d'infarctus. Dans l'étude SAVE [109], la mortalité globale à 42 mois de patients asymptomatiques avec dysfonction systolique était de 20% dans le groupe captopril contre 25% dans le groupe placebo ($p=0.019$). La réduction du risque de récurrences d'infarctus était de 25% ($p=0.015$).

Une récente méta-analyse [121] incluant 12 763 patients avec dysfonction ventriculaire gauche et/ou IC, provenant de cinq grandes études contrôlées dont trois avaient inclus des patients tôt après infarctus, a confirmé que l'usage des IEC réduisait de façon significative la mortalité, les admissions pour IC et les récurrences d'infarctus indépendamment de l'âge, du sexe et de l'usage de diurétiques, aspirine et bêtabloquants. Le bénéfice est maximal chez les patients dont l'IC est la plus sévère.

- **Dans l'insuffisance cardiaque diastolique / avec fonction systolique préservée**

Aucune grande étude contrôlée n'a actuellement été réalisée dans ce type de défaillance cardiaque. Les recommandations thérapeutiques sont en grande partie spéculatives car il existe peu de données sur les patients avec fonction systolique du ventricule gauche préservée ou dysfonction diastolique, ces patients étant exclus de presque tous les grands essais contrôlés dans l'IC. Les IEC ont un intérêt théorique qu'aucune étude clinique n'a encore confirmé [122,123]. Ils peuvent améliorer la relaxation et la distensibilité cardiaque directement, avoir un effet à long terme par régression de l'hypertrophie et baisse de l'hypertension.

- **A très long terme**

Le suivi à 10 ans des patients de l'étude CONSENSUS I [93] démontre que l'effet bénéfique des IEC se maintient à très long terme. Après un an de suivi dans le cadre de l'étude, un traitement au long cours par énalapril était alors proposé à tous les patients ayant survécu. Initialement, 125 patients étaient sous placebo et 127 sous énalapril. Après deux ans de suivi, 83% des patients vivants recevaient toujours un IEC. La différence de mortalité qui existait au terme des six premiers mois de l'essai (réduction de 50%), persistait toujours entre les deux groupes et s'est maintenue au bout de dix ans de suivi (5 patients vivants à dix ans, tous provenant du groupe traité initialement par énalapril). L'effet bénéfique d'un traitement par IEC apparaît donc se maintenir sur une très longue période.

5.3. Les recommandations de prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC

Depuis les dix dernières années, les recommandations de prises en charge diagnostique et thérapeutique de l'insuffisance cardiaque se sont multipliées [7,78,124-132]. Concernant le traitement par IEC, les recommandations ont très peu évoluées entre 1994 et 2001 malgré l'indication de nouvelles classes thérapeutiques dans cette pathologie.

Les IEC demeurent le traitement de première intention chez les patients avec une diminution de la fonction systolique ventriculaire gauche, se traduisant par une fraction d'éjection abaissée (< 40-45 %) [7]. En l'état actuel des connaissances, les recommandations préconisent de débiter le traitement avec de faibles doses d'IEC puis d'augmenter progressivement en fonction de l'état clinique et hémodynamique du patient pour atteindre les doses cibles utilisées dans les essais cliniques publiés. Le tableau II mentionne les doses cibles efficaces d'après plusieurs études cliniques.

Tableau II - Doses d'IEC prouvées efficaces dans les études contrôlées d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire gauche

	Etude de mortalité	
	Produit	Dose cible
<i>Etudes dans l'IC chronique</i>		
Consensus Trial Study Group, 1987 [86]	éналаприл	20 mg x 2/j
Cohn et al. (V-HEFT II, 1991) [88]	éналаприл	10 mg x 2/j
The SOLVD Investigators, 1991 [87]	éналаприл	10 mg x 2/j
ATLAS, 1999 [113]	lisinopril	dose forte: 32.5-35mg/j dose faible: 2.5-5mg/j
<i>Etudes après dysfonction VG* post-infarctus, Avec ou sans IC</i>		
Pfeffer et al. (SAVE, 1992) [82]	captopril	50 mg x 3/j
AIRE, 1993 [93]	ramipril	5 mg x 2/j
TRACE, 1995 [83]	trandolapril	4 mg/j

* VG : ventriculaire gauche

[D'après Remme WJ, Swedberg K and the 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;22:1527-60.]

La posologie des IEC qu'il est nécessaire d'atteindre, est longtemps demeurée l'objet d'un large débat. Tous les grands essais thérapeutiques testant les IEC dans l'insuffisance cardiaque les ont utilisés à forte dose (Tableau II). Les recommandations ont donc toujours conseillé l'utilisation de ces fortes posologies afin d'obtenir les effets favorables démontrés par les études [133]. Des études portant sur un faible nombre de patients ont tenté de comparer les petites et fortes doses d'IEC mais apportent des résultats controversés [134,135]. Les résultats de grandes études sont disponibles depuis peu. L'étude NETWORK [136] comparait trois doses d'éналаприл (5, 10 et 20 mg par jour en deux prises) chez 1532 patients insuffisants cardiaques en classe II (65%) et en classe III

ou IV (35%). Il n'apparaissait pas de différence dans le devenir clinique (aggravation de l'IC, hospitalisation ou mortalité) entre les patients des différents groupes, mais le suivi était limité à six mois. Les fortes doses d'IEC étaient relativement bien tolérées (27% d'effets indésirables chez les patients recevant 20 mg d'énalapril contre 19% chez les patients recevant 5 ou 10 mg d'énalapril). L'étude ATLAS [137] évaluait l'efficacité, la sûreté et la tolérance de deux posologies de lisinopril (Tableau II) chez des patients insuffisants cardiaques de classe II à IV avec fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 30%. Ils recevaient par ailleurs un traitement conventionnel comportant au moins des diurétiques. L'objectif primaire était l'évaluation de la mortalité globale. Un total de 3164 patients était inclus après une phase de traitement où tous recevaient du lisinopril à une dose progressivement atteinte de 12.5 à 15 mg en deux à quatre semaines. La randomisation consistait soit à augmenter la posologie jusqu'à 32.5 à 35 mg/jour, soit à la réduire jusqu'à 2.5 à 5 mg/jour. Seulement 4 à 5% des patients ont été exclus du fait d'effets indésirables rapportés au lisinopril. Le suivi moyen était de 45 mois. Les fortes posologies permettaient une réduction significative du critère combiné mortalité et réhospitalisation (12% - $p = 0.002$) et de la fréquence des hospitalisations (24% - $p = 0.002$) pour insuffisance cardiaque. Il existait une petite diminution de la mortalité globale (8%), mais cette différence n'atteignait pas la significativité statistique ($p = 0.128$). La survenue d'effets indésirables était supérieure de 10% dans le groupe recevant les fortes posologies, alors que plus de 90% des patients de ce groupe recevait la posologie maximale. La tolérance des fortes doses était assez bonne avec une augmentation des effets indésirables qui restait modérée sans entraîner de sorties d'études supplémentaires [137].

Les effets indésirables des IEC, évoqués dans les recommandations [7,78,124-132], sont : hypotension, syncope, insuffisance rénale, hyperkaliémie, angio-œdème et toux sèche. Cependant, une toux sèche peut également être liée à l'IC elle-même ou à des affections

concomitantes, par exemple respiratoires. Si elle est importante, elle peut contraindre à arrêter le traitement par IEC. Certains patients peuvent bien tolérer la reprise du traitement après une période d'interruption.

Les modifications des pressions systoliques et diastoliques, et une augmentation de la créatinine sérique restent en général modestes chez les patients normotendus. Une insuffisance rénale modérée (créatininémie $\leq 250 \mu\text{mol.L}^{-1}$) et une pression artérielle systolique relativement basse (90 mmHg) ne sont pas des contre-indications à un traitement par IEC. La créatinine sérique peut augmenter de 10 à 15 % chez des patients avec IC sévère, quel que soit le taux de départ [138]. Dans la plupart des cas, les taux de créatinine resteront stables ou baisseront pour retrouver leur niveau d'avant le traitement tout en continuant celui-ci. Le risque d'hypotension et de dysfonction rénale augmente chez les patients avec IC sévère, ceux traités avec des doses élevées de diurétiques, les sujets âgés, et les malades avec hyponatrémie ou dysfonction rénale. La surveillance de la fonction rénale est recommandée : avant traitement, 1 à 2 semaines après chaque élévation de dose, à 3 mois, à 6 mois, lorsque le traitement est modifié, et enfin chez les patients ayant une dysfonction rénale passée ou actuelle ou des désordres électrolytiques. Il faut particulièrement surveiller les patients avec une pression systolique basse ou un taux de créatinine $> 250 \mu\text{mol.L}^{-1}$. Les pressions basses ($< 90 \text{ mmHg}$) sont acceptables si le patient est asymptomatique. Les modifications du potassium sont en général faibles (0.2 mmol.L^{-1}) et une hyperkaliémie modeste n'est pas une contre-indication à l'usage des IEC, mais le devient à des taux de potassium supérieurs à 5.5 mmol.L^{-1} . Si un diurétique épargneur de potassium est utilisé pour corriger des taux de potassium, on doit l'interrompre avec le début du traitement par IEC.

Les contre-indications absolues à un traitement par IEC sont : une sténose bilatérale de l'artère rénale et un angio-œdème survenu au cours d'un emploi antérieur d'IEC.

PARTIE III

TRAVAUX REALISES

ETUDE E.M.I.C

(EVALUATION MEDICAMENTEUSE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE)

1. Introduction

2. Méthode et résultats

- *Elaboration de recommandations de pratique clinique - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque, Thérapie* p 47
- *Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure : practice versus guidelines, J Pharm Technol* p 52
- *Improving ACE inhibitor use in patients hospitalised with systolic heart failure : a cluster randomised controlled trial, J Eval Clin Pract* p 58

3. Discussion

4. Conclusion

1. Introduction

1.1. Le choix du thème

Actuellement, l'insuffisance cardiaque s'impose dans les pays industrialisés comme l'un des principaux problèmes de santé publique. Sa prévalence a triplé au cours des dix dernières années [1].

En France, on estime le nombre d'insuffisants cardiaques à 500 000, avec 120 000 nouveaux cas chaque année [2]. L'insuffisance cardiaque est à l'origine d'environ 3.5 millions de consultations et 150 000 hospitalisations par an [2], représentant ainsi le premier motif d'hospitalisation après 60 ans. Les statistiques de mortalité estiment que l'insuffisance cardiaque est à l'origine de 5 % des décès, soit environ 25 000 morts par an [6]. Le montant global de sa prise en charge est important – entre 1 et 2 % du budget global de santé [95] -, soit pour la France environ 6 milliards de francs par an [2].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion constituent actuellement la classe thérapeutique incontournable du traitement de l'insuffisance cardiaque. Les grands essais cliniques des quinze dernières années démontrent leur efficacité pour réduire la mortalité, le nombre de réhospitalisations et la morbidité chez les patients symptomatiques [109,110,113-119]. Les IEC permettent également de retarder l'évolution de la maladie chez les patients asymptomatiques dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est altérée [111,112]. Leur effet bénéfique est retrouvé quels que soient le stade et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque.

Depuis les dix dernières années, les recommandations de pratique et conférences de consensus abordant la prise en charge médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque se sont multipliées [7,78,124-132] ; toutes considèrent les IEC comme le traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque avec altération de la fonction systolique gauche.

Mais, paradoxalement, la littérature internationale dans ce domaine fait état, depuis plusieurs années, de la sous-prescription des IEC en pratique médicale courante [9-13].

En Lorraine, l'étude EPICAL corrobore les données de la littérature internationale. Les traitements à la sortie de l'hospitalisation cardiologique incluante ont été enregistrés et, les traitements ambulatoires étaient disponibles pour une durée de suivi de 18 mois en moyenne. Vingt-cinq % des patients n'étaient pas traités par IEC à la sortie du service de cardiologie et, parmi les patients traités, près de 40 % prenaient des doses inférieures aux fourchettes posologiques mentionnées dans le dictionnaire Vidal (Autorisation de Mise sur le Marché) [139]. Or, les doses cibles d'IEC, préconisées par l'ensemble des recommandations internationales [7,78,124-132], correspondent à la valeur supérieure de cette fourchette posologique.

Dans ce contexte régional, optimiser la prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque systolique représentait un enjeu en terme de santé publique. Une étude d'intervention dénommée EMIC [16] (Evaluation Médicamenteuse de l'Insuffisance cardiaque), dont la méthodologie est issue de l'audit clinique [74,75], a été proposée en 1998 à tous les cardiologues des centres hospitaliers publics ayant participé à l'étude EPICAL.

1.2. Initialisation de l'étude

Un comité de pilotage de l'étude, comprenant deux cardiologues, deux pharmaciens et un épidémiologiste hospitaliers, a été constitué. Ce comité a rédigé le protocole de l'étude, en précisant les objectifs, les principales étapes et le calendrier de travail. Les cinq membres du comité de pilotage ont également tenu le rôle d'experts pendant l'étape d'élaboration des recommandations de pratique clinique.

1.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude EMIC était d'évaluer l'impact de la formalisation et de la mise en œuvre de recommandations sur leur pratique médicale courante.

L'objectif secondaire était de mettre en évidence les facteurs (liés au patient, au médecin et/ou au service) associés aux pratiques de prescription des IEC non conformes aux recommandations. Le but est de mieux comprendre les différents contextes des pratiques déviantes afin d'adopter les solutions appropriées pour améliorer ces pratiques.

La principale retombée attendue de l'étude était l'optimisation de la prescription des IEC dans l'insuffisance cardiaque systolique.

2. Méthode et résultats

2.1. Type d'étude

L'étude EMIC est une étude d'intervention multicentrique, contrôlée avec randomisation collective [140]. L'intervention est représentée par la formalisation et la mise en œuvre de recommandations de pratique clinique et le tirage au sort est réalisé au niveau du service de soins. L'évaluation de l'efficacité de l'intervention repose sur la comparaison de l'évolution des pratiques médicales entre deux groupes : un groupe de services bénéficiant de l'intervention (groupe intervention) et un groupe de services n'en bénéficiant pas (groupe témoin).

2.2. Cadre de l'étude, autorisations et moyens

En 1998, il existait 22 services de cardiologie adulte, répartis dans 19 centres hospitaliers publics ou participant au service public en Lorraine [141]. Parmi ces 19 centres hospitaliers, quatre d'entre eux faisaient partie de deux grandes structures que sont le CHU de Nancy et le CHR de Metz-Thionville. Ces quatre centres hospitaliers abritaient cinq services de cardiologie dont le recrutement en insuffisants cardiaques est élevé. Les quinze autres centres hospitaliers lorrains étaient de taille plus ou moins importante mais

disposaient tous d'un seul service de cardiologie dont le recrutement en insuffisants cardiaques est relativement homogène, d'après les données des Départements d'Information Médicale.

En 2000, les deux services du CHU de Nancy ont fusionné de telle façon que le nombre de services de cardiologie s'élève à présent à 21.

Par ailleurs, les services de cardiologie hospitalière lorrains ont démontré leur capacité à réaliser un travail en commun lors de l'étude EPICAL. Ces services avaient alors déclaré la totalité de leurs cas d'insuffisance cardiaque sévère, avec relevé d'un certain nombre de paramètres dont les prescriptions médicamenteuses.

En 1998, une autorisation de participation à l'étude a été demandée à chacun des 22 chefs de service de cardiologie en question. En cas d'accord favorable, chaque chef de service était chargé d'informer la Commission Médicale et le directeur de son établissement, de la participation du service au projet.

Le protocole de l'étude EMIC a obtenu un accord favorable de la part :

- du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé,
- et, de la Commission Nationale Informatique et Liberté.

Pour sa réalisation, l'étude EMIC a bénéficié d'un financement :

- de l'Institut Electricité Santé (125 000 F),
- du ministère de l'Emploi et la Solidarité, dans le cadre d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique sur le thème "Evaluation des pratiques professionnelles" (1 650 000 F).

2.3. L'inclusion et la randomisation des services

Les critères d'inclusion des services de soins étaient :

- le fait d'être un service de cardiologie,
- de centre hospitalier public ou privé participant au service public,
- accueillant une population adulte,
- et appartenant à l'un des quatre départements de la région Lorraine.

Etaient exclus les services de médecine à visée cardiologique et les services pour lesquels il y avait refus de participation.

Le protocole de l'étude EMIC a été présenté aux chefs des 22 services de cardiologie hospitalière lorrains. Cette présentation s'est déroulée en deux étapes ; après une information synthétique sur l'étude envoyée par courrier postal (cf. annexe 1), l'un des membres du comité de pilotage s'est rendu dans tous les services afin de repreciser le protocole et ses objectifs aux différents chefs de service.

Le service était alors inclus à partir du moment où le chef de service avait renvoyé son accord écrit de participation à l'étude. Vingt et un services, appartenant à 18 centres hospitaliers, ont accepté de participer à l'étude EMIC.

Après inclusion, les services étaient affectés par randomisation, à l'aide d'une table de nombres au hasard, à l'un des deux groupes suivants : un groupe intervention (S1) et un groupe témoin (S2). La randomisation a été réalisée après appariement des services sur le type d'établissement (CHU ou CHR, centres hospitaliers, hôpitaux) et l'activité du service (nombre annuel d'entrées). Les différents services d'une même unité géographique devaient appartenir au même groupe (S1 ou S2) afin d'éviter tout phénomène de contamination.

L'appariement des services permettait d'augmenter la comparabilité des deux groupes, tandis que le tirage au sort avait pour but de contrôler le choix de l'intervention.

Les centres inclus sont les suivants :

• **Groupe intervention (S1) :**

Centres hospitaliers de Bar-le-Duc, Briey, Lunéville, Saint Dié, Sarrebourg, et Vittel.

Hôpitaux de Metz (Ste Blandine), du CHU de Nancy (Central et Brabois), et du CHR de Metz Thionville (Thionville).

• **Groupe témoin (S2) :**

Centres hospitaliers d'Epinal, Freyming-Merlebach, Forbach, Mont st Martin, Neufchateau, Pont à Mousson, Remiremont, Verdun.

Hôpitaux de Saint-Avold et du CHR de Metz Thionville (Metz).

2.4. Les différentes étapes et le calendrier de l'étude

Les différentes étapes de l'étude sont les suivantes (Figure 3) :

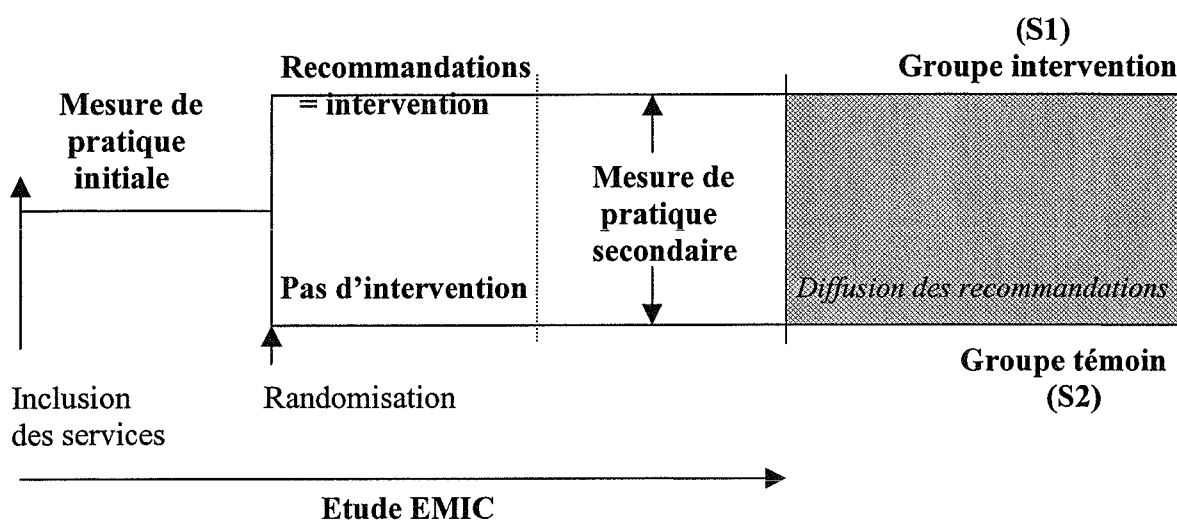
• **Groupe intervention (S1) :**

- Après randomisation, une enquête longitudinale et rétrospective sur les pratiques thérapeutiques initiales dans l'insuffisance cardiaque a été réalisée. Elle portait sur une période de 4 mois précédant la randomisation.
- Dans chaque service, un (ou plusieurs) cardiologue(s) -cardiologues référents- a(ont) participé à la formalisation de recommandations sur la prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque puis a(ont) eu en charge de les mettre en œuvre dans son propre service.
- Une deuxième enquête de pratique longitudinale et rétrospective, de méthodologie identique à la première, était ensuite effectuée. Elle portait sur une période de 4 mois suivant la formalisation et la mise en œuvre des recommandations dans les services.

• **Groupe témoin (S2) :**

- Après randomisation, on a réalisé une enquête longitudinale et rétrospective sur les pratiques thérapeutiques initiales dans l'insuffisance cardiaque. Elle portait sur la même période de 4 mois que celle effectuée dans les services S1.
- Pendant la période de formalisation et mise en œuvre des recommandations dans les services S1, aucune intervention n'a été menée dans le groupe de services S2.
- Une deuxième enquête de pratique longitudinale et rétrospective, de méthodologie identique à la première, était ensuite effectuée. Elle a porté sur la même période de 4 mois que celle effectuée dans les services S1.

Figure 3. Le déroulement de l'étude EMIC



Le calendrier prévisionnel de l'étude est présenté ci-dessous.

Figure V. Calendrier des différentes étapes de l'étude EMIC

LISTE DES TACHES	4 ^e trimestre 1998	1 ^e et 2 ^e trimestre 1999	3 ^e et 4 ^e trimestre 1999	1 ^e et 2 ^e trimestre 2000	3 ^e et 4 ^e trimestre 2000	1 ^e et 2 ^e trimestre 2001	3 ^e et 4 ^e trimestre 2001	1 ^e et 2 ^e trimestre 2002	3 ^e et 4 ^e trimestre 2002
Rédaction du protocole	—————								
Information courrier sur l'étude aux 22 chefs de service	———								
Information orale sur l'étude aux 22 chefs de service – inclusion des services		———							
Contact des médecins DIM – récupération des listes de patients à inclure		———							
Analyse et synthèse de la littérature	—————								
Rédaction et envoi du questionnaire d'enquête sur les pratiques de prescription		———							
Réception du questionnaire d'enquête sur les pratiques de prescription et synthèse		—————							
Rédaction des propositions de RPC par les experts			———						
1 ^o réunion des référents : formalisation des RPC			———						
Rédaction du formulaire de recueil des données			———						
Mesure de pratique en S1 - avant intervention			———						
Analyse des résultats initiaux de S1 et Identification des facteurs associés			———						
2 ^o réunion des référents : diffusion des résultats de pratique et des RPC				———					
Implémentation des RPC dans les services S1				—————					
Mesure de pratique en S2 – avant intervention + en S1 et S2 - après intervention						—————	—————		
Analyse et présentation des résultats finaux								—————	

2.5. La formalisation des Recommandations pour la Pratique Clinique

Nous présentons ici la méthode de formalisation des Recommandations pour la Pratique Clinique (Figure 4) et les résultats obtenus.

Thilly N, Zannad F, Dufay E, Juillière Y, Briançon S. Elaboration de recommandations de pratique clinique – Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque. *Thérapie* 2003, à paraître.

PRESIDENT DE LA SOCIETE

Ph. LECHAT

SECRETAIRE GENERAL DE LA SOCIETE

C. CAPDEVILLE-ATKINSON

COMITE DE REDACTION

C. LIBERSA

(Rédacteur en Chef)

thérapie

Journal de la Société Française de Pharmacologie

ISSN 0040 - 5957 CPPAP 0703 G 82006

<http://www.pharmacol-fr.org/therapie/>



MANUSCRITS et COMMUNICATIONS RAPIDES

à adresser à :

Laboratoire de Pharmacologie

Faculté de Médecine

1, Place de Verdun

59 045 LILLE CEDEX

Tél : 03-20-44-68-58

Fax : 03-20-62-69-92

Lille, le 06/03/2003

N. THILLY

Service d'Epidémiologie et Evaluation

Hôpital Marin - CHU Nancy

E-Mail : pharmaco@chru-lille.fr

CO 34

54035 NANCY CEDEX

REDACTEURS ADJOINTS

M. ANDREJAK

Pharmacovigilance

J. CARON

Communications rapides

C.THERY

Mouvement Thérapeutique

M.O. RICHARD

Relations avec l'éditeur

Cher Collègue,

Nous avons le plaisir de vous informer que votre article :

Elaboration de recommandations de pratique clinique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque.

qui avait été enregistré sous le N° 1 00 117102 a été accepté pour publication et paraîtra dans un prochain numéro du journal.

A cet effet, vous trouverez ci-joint la feuille de déclaration de droits de copyright à nous renvoyer signée par tous les auteurs dans les meilleurs délais.

En vous remerciant encore pour votre collaboration, nous vous prions de croire en l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le Comité de rédaction

Editeurs: **ADIS International Limited**
Chowley Oak Lane, Tattenhall
CHESTER CH3 9GA Great Britain
Téléphone : 01 47 17 49 19
Télécopie : 01 47 17 49 10

Administration et Publicité :
S.F.P- Thérapie
Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine
1, Place de Verdun 59 045 LILLE CEDEX France
Tél: 03-20-44-68-58 Fax: 03-20-62-69-92

ELABORATION DE RECOMMANDATIONS

DE PRATIQUE CLINIQUE

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES' ELABORATION

Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure

Auteurs : Nathalie Thilly^{1,2}, Faiez Zannad^{3,4}, Edith Dufay², Yves Juillière³, Serge Briançon¹

1. Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques (UPRES EA1124) – Hôpital Marin, CHU Nancy
- 54 035 Nancy cedex
2. Service de Pharmacie – Centre Hospitalier de Lunéville – BP 206 – 54 301 Lunéville cedex
3. Département des Maladies Cardiovasculaires (UPRES EA2403) – Hôpital de Brabois, CHU
Nancy - 54 500 Vandoeuvre
4. Centre d'Investigation Clinique (CIC-INSERM) – Hôpital Jeanne d'Arc, CHU Nancy – 54 200
Dommartin les Touls

Correspondance et offprints : Nathalie Thilly,

Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Hôpital Marin–CHU Nancy, CO n°34, 54035 Nancy

Tél : 03 83 85 21 63 Fax : 03 83 85 12 05 E-mail : n.thilly@chu-nancy.fr

Ce travail a bénéficié du soutien financier de l'Institut Electricité Santé, La Fondation pour la Recherche Médicale, et du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité (PHRC 1998)

Remerciements : nous tenons à remercier Mme le Pr M. Kessler (Service de néphrologie, Nancy) et les cardiologues référents - Dr N. Baille (Metz), Dr J.L. Bourdon (Saint Dié), Dr J.F. Bruntz (Nancy), Dr P. Coulon (Sarrebourg), Dr A. Grentzinger (Nancy), Dr R. Krafft (Nancy), Dr D. Morizot (Vittel), Dr F. Moulin (Nancy), Dr M. Parisot (Briey), Dr M.A. Preiss (Bar le Duc), Dr J.P. Preiss (Nancy), Dr J.Y. Thisse (Thionville), Dr J.L. Weber (Lunéville) - qui ont participé à l'élaboration du consensus régional .

Résumé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent la classe thérapeutique incontournable du traitement de l'insuffisance cardiaque. Cependant, de la littérature internationale aux données régionales, il est fait état de leur sous-prescription en pratique cardiologique. Malgré l'abondance des conférences de consensus, aucune cible en particulier la stratégie thérapeutique par IEC. Dans ce contexte, des recommandations de pratique clinique sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par IEC ont été formalisées par des cardiologues hospitaliers lorrains. Cette formalisation s'est déroulée selon une méthode standardisée combinant l'analyse de la littérature et les opinions d'experts. Au final, 17 recommandations ont été adoptées et classées en 4 rubriques : indications et contre-indications, posologies et modalités de surveillance, gestion des effets indésirables, et associations déconseillées. La formalisation de ces recommandations est l'étape clé d'une démarche d'amélioration de la qualité, initiée en 1999 dans les services de cardiologie de la région.

Mots clés : consensus, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, insuffisance cardiaque, recommandations de pratique clinique.

Abstract

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are, at present, the cornerstone of therapy for congestive heart failure. Nevertheless, international literature and regional data have reported their underutilisation in the practice of cardiology. Despite the abundance of consensus conferences, none deals especially with ACE inhibitors' therapeutic strategy. In this context, clinical practice guidelines on the ACE inhibitors' management in systolic heart failure have been drafted in Lorraine by hospital cardiologists. The guidelines were formulated using a standardised procedure, combining literature analysis and experts opinions. At last, 17 guidelines were adopted, under four headings : indications and contraindications for ACE inhibitors, dosages and treatment monitoring specifications, adverse effects management, and contraindicated concomitant therapy. The drafting of clinical practice guidelines is the leading step of a quality improvement program, initiated in 1999 in the cardiology wards of the region.

Key words : consensus, angiotensin-converting enzyme inhibitors, congestive heart failure, clinical practice guidelines

1. Introduction

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) constituent actuellement la classe thérapeutique incontournable du traitement de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique. Les grands essais cliniques des dix dernières années démontrent leur efficacité pour réduire la mortalité, le nombre de réhospitalisations et la morbidité chez les patients symptomatiques.^[1-13] Chez les patients asymptomatiques dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est altérée, les IEC permettent de retarder l'évolution de la maladie.^[14,15] Leur effet bénéfique dans la dysfonction systolique est retrouvé quels que soient le stade et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque. Après une période d'incertitude sur les doses optimales,^[16,17] la supériorité en terme de morbi-mortalité des fortes doses validées par les essais cliniques par rapport à des doses moindres est à présent admise.^[1-15,18-21]

Malgré la multiplication des recommandations et conférences de consensus abordant notamment la prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque,^[22-26] la littérature internationale fait état de leur sous-prescription en pratique médicale courante.^[27-33] L'étude épidémiologique EPICAL^[33,34] (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine), portant sur les 499 insuffisants cardiaques sévères résidant en Lorraine en 1994, corrobore ces données. Les IEC étaient prescrits chez 75 pour cent de ces patients et 38 pour cent d'entre eux en bénéficiaient à des doses inférieures à celles utilisées dans les essais cliniques.

Dans ce contexte, un projet d'amélioration de la qualité des soins^[35] a été initié en 1999 dans des services de cardiologie ayant participé à l'étude EPICAL.^[33-34] Ce projet a débuté par la formalisation consensuelle de recommandations de pratique clinique (RPC) sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC. La décision d'élaborer des RPC locales, malgré l'existence de recommandations internationales, est motivée par plusieurs raisons ; rendre l'information sur le sujet plus facilement accessible : les recommandations internationales traitant de l'insuffisance cardiaque^[22-26] abordent de façon profuse toutes les dimensions du problème de santé - épidémiologie, étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitements non médicamenteux et médicamenteux par diurétiques, IEC, digitaux, bêta-bloquants, etc... Identifier la stratégie de prise en charge par IEC de l'insuffisance

cardiaque systolique en milieu hospitalier devient alors un exercice difficile. Traiter les modalités organisationnelles concernant le partage d'informations et le relais en médecine ambulatoire est la deuxième raison : cet aspect n'est pas abordé dans les recommandations officielles ; l'objectif, en le faisant, est d'améliorer la sécurité d'une prise en charge thérapeutique où interviennent différents acteurs de santé. Enfin, permettre aux cardiologues prescripteurs de s'approprier les recommandations : les expériences menées jusqu'ici tendent à démontrer que c'est l'élaboration ou l'adaptation des recommandations par ceux-là mêmes qui sont chargés de les appliquer, qui a le plus de chance d'obtenir un résultat. Le choix d'experts locaux pour définir ou adapter les recommandations nationales ou internationales est un élément important qui favorise leur passage dans la pratique locale.^[36-38]

L'objet du présent article est d'exposer la démarche d'élaboration des RPC et le résultat obtenu.

2. Méthode

Les recommandations de pratique clinique ont été formalisées selon une méthodologie dérivée de celles recensées par l'"Institute of Medicine".^[39]

Trois principes de base sous-tendaient l'ensemble de cette démarche : être en accord avec les recommandations internationales,^[22-26] respecter les données de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et s'appuyer sur un niveau de preuve suffisant.

La formalisation des RPC s'est déroulée en 3 étapes. Tout d'abord, un groupe d'experts constitué de deux cardiologues, deux pharmaciens et un épidémiologiste hospitaliers, a rédigé un questionnaire d'enquête portant sur les principaux aspects de la prise en charge thérapeutique par IEC de l'insuffisance cardiaque. Ce questionnaire a été envoyé à tous les prescripteurs de dix services de cardiologie adulte de centres hospitaliers publics Lorrains inclus dans le projet (cf. annexe). Pour chaque question soulevée, ces derniers devaient mentionner quelles étaient selon eux les pratiques idéales de prise en charge thérapeutique, et non pas décrire leurs propres pratiques. Cette enquête constitue un état des lieux sur les connaissances initiales des prescripteurs concernant les

recommandations existantes. Elle avait alors pour but de faciliter les étapes ultérieures de formalisation des RPC.

Les experts ont ensuite rédigé des propositions de recommandations de pratique clinique à partir des réponses au questionnaire d'enquête mais aussi des données de la littérature internationale^[22-26] et des "Résumés des Caractéristiques de Produits".

Pour finir, une journée de travail a été consacrée à la présentation de ces propositions de recommandations par les experts à douze cardiologues référents (cf. annexe), représentant les 10 services de cardiologie inclus. Chaque recommandation a fait l'objet d'un débat puis d'un vote à bulletin secret. En cas de vote favorable aux deux tiers des voix, la proposition était adoptée. Dans le cas contraire, elle était soit reformulée par le groupe d'experts en tenant compte des arguments avancés par les cardiologues, soit abandonnée.

3. Résultats

3.1. L'enquête initiale

Le questionnaire de l'enquête initiale a été envoyée aux 42 cardiologues exerçant dans les 10 services inclus ; 23 d'entre eux (55 pour cent) ont répondu. Au total, 40 questions ont été posées dont 32 pour lesquelles les recommandations internationales apportent une réponse.^[22-26]

Les réponses au questionnaire d'enquête sont regroupées dans le tableau I. Elles mettent en évidence un certain nombre de points de divergence des cardiologues entre eux d'une part, et entre les cardiologues et les recommandations officielles d'autre part. En ce qui concerne les indications et contre-indications à l'instauration d'un IEC, les principales divergences se situent face aux cas de dyspnée de stade I, d'hyponatrémie, d'antécédent d'hypersensibilité à la classe et de toux. Les connaissances des posologies d'initiation et des posologies cibles d'IEC dans l'insuffisance cardiaque sont également très variables, alors qu'elles sont bien définies dans la plupart des recommandations officielles. Pour finir, il existe un certain nombre de doutes quant à l'attitude à adopter vis à vis du traitement par IEC en cas de survenue d'un effet indésirable.

3.2. Les recommandations de pratique clinique

Sur 27 recommandations proposées par les experts, 22 ont été adoptées d'emblée, 4 adoptées après reformulation et 1 abandonnée.

3.2.1. La proposition de RPC abandonnée

"Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, les patients doivent être revus en consultation après la sortie du service afin d'atteindre la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée" a été abandonné.

3.2.2. Les propositions de RPC reformulées

1. "Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC doit être instauré, quelle que soit la natrémie" a été reformulé "*Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, une hyponatrémie ne contre-indique pas l'instauration d'un traitement par IEC. En cas de natrémie < 130 mEq/L, sa cause doit être identifiée et éventuellement corrigée au préalable*".

2. "Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas de situation qui exige d'adapter la posologie d'entretien des IEC en dehors de l'insuffisance rénale" a été reformulé "*Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas de situation qui exige de limiter la posologie à atteindre des IEC en dehors de l'insuffisance rénale. Le rapport bénéfice/risque des IEC dans l'insuffisance cardiaque associée à l'insuffisance rénale (créatininémie > 266 µmol/L) est actuellement inconnu*".

3. "L'arrêt d'un traitement par IEC ne peut être envisagé qu'en cas d'apparition d'un effet indésirable grave et imputable à l'IEC. En cas d'arrêt d'un IEC, il faut toujours tenter sa réintroduction sauf en cas de contre-indication absolue (œdème de Quincke, sténose bilatérale de l'artère rénale)" a été reformulé "*En cas de survenue d'un œdème de Quincke imputable au traitement ou de découverte d'une sténose bilatérale de l'artère rénale, l'IEC doit immédiatement être arrêté. Sa réintroduction ne doit jamais être envisagée dans le premier cas de figure et uniquement après correction de la sténose dans le deuxième*".

4. "Pendant un traitement par IEC, en cas d'augmentation de la créatininémie, on doit envisager d'abord la réduction de la posologie des diurétiques ou des autres médicaments associés

éventuellement en cause afin d'atteindre et / ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée" a été reformulé "*En cas d'augmentation de la kaliémie et / ou de la créatininémie, plusieurs attitudes peuvent être envisagées : correction du trouble, diminution de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause, diminution de la posologie des IEC, arrêt de l'IEC. En cas d'arrêt (ou de diminution de la posologie) de l'IEC, sa réintroduction (ou le rétablissement de la dose antérieure) doit toujours être tenté après la correction du trouble*".

3.2.3. Les RPC validées

Les 26 RPC finalement adoptées, avec ou sans reformulation, ont ensuite été synthétisées sous la forme des 17 recommandations, validées par les référents. Pour en faciliter la lecture, ces recommandations sont classées en quatre thèmes : (A) les indications et contre-indications à l'instauration d'un IEC, (B) les posologies et modalités de surveillance du traitement, (C) la gestion des effets indésirables et (D) les associations thérapeutiques déconseillées (Tableau II).

4. Discussion

La méthode utilisée pour formaliser les RPC locales est une méthode standardisée combinant l'analyse de la littérature et les opinions d'experts.^[36,40,41] Outre leurs propres opinions, les experts devaient également prendre en considération les avis des cardiologues prescripteurs, à travers les réponses au questionnaire de l'enquête initiale. La principale retombée attendue de cette enquête était de minimiser l'effet d'éventuels leaders d'opinion, au niveau des experts eux-mêmes et au niveau des cardiologues référents ayant en charge la validation définitive des recommandations. Les réponses au questionnaire ont mis en évidence des divergences par rapport aux recommandations officielles sur des points clés de la prise en charge par IEC ; il s'agit notamment des posologies journalières dont on sait actuellement qu'elles ont un impact direct sur la morbi-mortalité.^[20] Ceci confirme tout l'intérêt de la démarche de formalisation des RPC et les enjeux en terme de qualité des soins.

La plupart des RPC adoptées respectent bien les trois principes de base fixés à l'initiation de la démarche : accord avec les recommandations internationales^[22-26] et les données de l'AMM Française

et niveau de preuve suffisant. Cependant, les RPC relatives à la notification de l'information thérapeutique dans le dossier médical (RPC B6 et C5) ne font référence à aucune donnée officielle, ni recommandation ou conférence de consensus publiée. Néanmoins, il nous a paru important d'aborder cet aspect dans le but de sécuriser la prise en charge thérapeutique du patient. L'objectif est de promouvoir une culture de l'écrit plus importante pour que la conduite du traitement, qui implique une variété de professionnels de santé, puisse être optimale. Par exemple, la (ou les) raison(s) d'arrêt ou de diminution posologique d'un IEC doivent être notifiées dans le dossier médical et / ou la lettre de sortie (RPC C5). En effet, la réadministration d'un IEC en cas d'antécédent d'œdème de Quincke à cette classe thérapeutique peut avoir des conséquences très graves. Seule la connaissance de cet antécédent peut alors prévenir ce type d'incident.

L'augmentation excessive de la charge de travail des cardiologues hospitaliers était l'argument à l'origine du rejet à 85 pour cent de la RPC qui a finalement été abandonnée. Lorsqu'un IEC est instauré en cours d'hospitalisation chez un insuffisant cardiaque, il n'est pas toujours possible d'atteindre la posologie la plus élevée tolérée à la sortie du service, en raison de durées de séjour souvent limitées. Les experts ont suggéré de revoir les patients en consultation, après leur sortie d'hospitalisation, afin d'adapter les posologies d'IEC. Les référents ont estimé que cette proposition générerait un surcroît d'activité la rendant inapplicable en pratique courante. Néanmoins, pour apporter une solution à ce problème de posologie, les référents ont adopté une attitude préventive : les informations relatives à l'augmentation des doses d'IEC doivent figurer dans la lettre de sortie (RPC B6), afin de faciliter le relais en ambulatoire par le médecin généraliste ou le cardiologue libéral.

Les RPC reformulées l'ont été pour diverses raisons. Eviter les situations à l'origine d'une potentielle augmentation de risque iatrogène est la première d'entre elles. Les recommandations internationales^[22-26] préconisent de prescrire un traitement par IEC en cas d'insuffisance cardiaque, quelle que soit la natrémie. Or, les IEC ne constituent pas un traitement d'urgence de l'insuffisance cardiaque. Dans ces conditions, les référents ont donc jugé qu'il était préférable de corriger l'hyponatrémie (< 130 mEq/L) avant d'instaurer un IEC, susceptible d'aggraver le déséquilibre ionique.

La formalisation de recommandations exige un travail de rigueur sur la sémantique. Il s'avère primordial afin que les RPC soient bien comprises et donc bien appliquées. C'est la raison pour

laquelle, dans la deuxième proposition de RPC reformulée, le terme "posologie d'entretien" a été remplacé par les référents par "posologie à atteindre". Dans le contexte de l'insuffisance rénale, il s'agit de limiter les doses d'IEC à priori, c'est à dire au moment même où la décision d'instaurer un IEC est prise, ce qui correspond bien à la notion de "posologie à atteindre". De la même façon, "l'arrêt d'un IEC ne peut être envisagé qu'en cas d'apparition d'un effet indésirable grave ..." a été reformulé de manière plus explicite. En effet, les référents ont estimé que "un effet indésirable grave" pouvait être interprété différemment selon le prescripteur et qu'il fallait préciser exactement ce dont il s'agissait.

Dans certaines situations cliniques, la stratégie thérapeutique à adopter n'a pas été définie de façon univoque dans nos RPC. En effet, l'absence de publications et / ou l'insuffisance des données de la science au moment de la formalisation des recommandations, n'ont pas toujours permis de statuer. L'attitude des experts et des référents a alors été soit de ne pas mentionner la situation soit de proposer plusieurs alternatives possibles. Ainsi, l'attitude thérapeutique chez les insuffisants cardiaques dont la fraction d'éjection est conservée (RPC A1) ou chez ceux dont la créatininémie est supérieure à 266 $\mu\text{mol/L}$ (RPC A4) n'a pas été abordée. De même, en cas d'augmentation de la kaliémie et / ou de la créatininémie, les référents ont jugé que plusieurs attitudes pouvaient être envisagées en fonction du contexte et qu'il n'était pas possible de les prioriser les unes par rapport aux autres de manière générale. Ce qui les a conduit à reformuler la recommandation proposée par les experts. En pratique, la décision thérapeutique dans ces situations particulières est laissée à l'initiative du prescripteur.

A l'inverse, les données issues des essais cliniques ont permis aux experts et référents d'aller au delà des résumés des caractéristiques des produits en ce qui concerne les posologies cibles. En effet, les doses cibles retenues pour les différentes spécialités représentent la valeur supérieure des fourchettes posologiques indiquées dans les autorisations de mise sur le marché et la littérature internationale (RPC B3).

Les RPC locales, formalisées début 1999, sont en accord avec les recommandations internationales sur l'insuffisance cardiaque ultérieurement publiées.^[42-45] En effet, malgré les données récentes relatives à l'intérêt d'autres classes thérapeutiques (béta-bloquants, spironolactone) dans l'insuffisance cardiaque,

ces dernières recommandations n'ont pas remis en cause la stratégie de prise en charge par IEC et ne font que corroborer les précédentes et donc celles que nous avons formalisées.

5. Conclusion

La formalisation du consensus régional de prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque par les IEC est l'étape clé de notre projet d'amélioration de la qualité. Un programme d'information sur les recommandations adoptées a ensuite été mis en place par chaque cardiologue référent, secondé par l'un des cinq experts, et ce, pour l'ensemble des médecins de son service. Dans les dix services de cardiologie inclus, une mesure rétrospective de la pratique de prescription des IEC dans l'insuffisance cardiaque systolique, avant et après la formalisation des recommandations, permettra d'évaluer l'impact de notre démarche.

ANNEXE

Etablissements hospitaliers inclus

Référents

Centre Hospitalier Jeanne D'Arc (Bar le Duc)

M.A. Preiss

Centre Hospitalier Maillot (Briey)

M. Parisot

Centre Hospitalier de Lunéville

J.L. Weber

Hôpital Sainte Blandine (Metz)

N. Baille

Hôpital Bel Air (CHR Metz-Thionville)

J.Y. Thisse

Hôpital Central (CHU Nancy)

J.F. Bruntz, F. Moulin

Hôpital de Brabois (CHU Nancy)

A. Grentzinger, J.P. Preiss

Centre Hospitalier Saint Charles (Saint Dié)

J.L. Bourdon

Centre Hospitalier Saint Nicolas (Sarrebouurg)

P. Coulon

Centre Hospitalier de Vittel

D. Morizot

REFERENCES

1. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure : results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435
2. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302
3. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA *et al.* for the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677
5. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 324: 821-828
6. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction : AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997; 349: 1493-1497

PUBLICATION

7. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen JE *et al.* A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3 : effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-85
10. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitor on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 18: 1450-1456
11. Szabo BM, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, Lie KI. Alterations in the prognosis of chronic heart failure : an overview of the major mortality trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 427-434
12. Massie BM. 15 years of heart-failure trials : what have we learned ? *Lancet* 1998; 352 (suppl 1): S129-S133

13. Borghi C, Ambrosioni E. Evidence-based medicine and ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (suppl 2): S24-S35
14. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691
15. Kleber FX, Niemöller L, Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure : results of the Munich Mild Heart Failure Trial. *Br Heart J* 1992; 67: 289-296
16. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure : a dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19: 481-489
17. Pitt B, Nicklas JM. Target doses of ACE inhibitors in heart failure : where should we aim ? *Eur Heart J* 1998; 19: 370-371
18. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG *et al.* Neurohormonal and clinical responses to high-versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 79-82
19. Luzier AB, Forrest A, Adelman M *et al.* Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 82: 465-469

PUBLICATION

20. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW *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; 100: 2312-2318
21. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG *et al.* Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure : results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med* 2001; 161: 165-171
22. Committee on Evaluation and Management of Heart Failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-1398
23. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753
24. Johnstone DE, Abdulla A, Arnold JM *et al.* Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque. Rapport de la conférence consensuelle. Société Canadienne de Cardiologie. *Can J Cardiol* 1994; 6: 635-654
25. Kleber FX, Wensel R. Current guidelines for the treatment of congestive heart failure. *Drugs* 1996; 51: 89-98

26. Adams KF Jr, Ellis ML, Williamson KM, Patterson JH. The AHCPR clinical practice guideline for heart failure revisited. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1197-1204
27. Bungard TJ, McAlister FA, Johnson JA, Tsuyuki RT. Underutilisation of ACE inhibitors in patients with congestive heart failure. *Drugs* 2001; 61: 2021-2033
28. Cleland JGF. ACE inhibitors for the prevention and treatment of heart failure : why are they under-used ? *J Hum Hypertens* 1995; 9: 435-442
29. Bart BA, Gattis WA, Diem SJ, O'Connor CM. Reasons for underuse of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1118-1120
30. Struthers AD. Rationalizing the heart failure trials : from theory to practice. *Eur Heart J* 1997; 18 (suppl E): E5-E8
31. Husten L. ATLAS shows global undertreatment of heart failure (letter). *Lancet* 1998; 351: 1035
32. Philbin EF. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. *Clin Cardiol* 1998; 21: 103-108
33. 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. *Eur Heart J* 2000; 139: 624-631

PUBLICATION

34. Zannad F, Briançon S, Juillière Y *et al.* and the EPICAL investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure : the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 734-742
35. Thilly N, Briançon S, Juillière Y *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure : practice versus guidelines. *J Pharm Technol* 2002; 18: 229-240
36. Wennberg JE. The paradox of appropriate care. *JAMA* 1987; 258: 2568-2569
37. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A *et al.* Clinical guidelines : potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527-530
38. Welsby PD. Evidence-based medicine, guidelines, personality types, relatives and absolutes. *J Eval Clin Pract* 2002; 8: 163-166
39. Field M.J., Lohr N. *Clinical Practice Guideline. Direction for a new program.* Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press, 1990
40. White LJ, Ball JR. The clinical efficacy assessment project of the American College of Physicians. *Int J Technol Assess Health Care* 1985; 1: 169-174
41. Woolf S.H. *Interim manual for clinical practice guideline development.* Rockville: Agency for Health Care Policy and Research, 1991

PUBLICATION

42. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83(2A): 1A-38A

43. Mc Murray J, Cohen-Solal A, Dietz R *et al.* Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure : putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 495-502

44. Somberg JC. Clinical therapeutic conference : congestive heart failure therapy. *Am J Ther* 2001; 8: 65-72

45. Remme WJ, Swedberg K and the 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; 23: 426-427

PUBLICATION

Tableau I. Les IEC dans l'insuffisance cardiaque : réponses au questionnaire d'enquête initiale

QUESTIONS	REponses			
Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré chez tout insuffisant cardiaque :	Toujours (%)	Jamais (%)	Parfois (%)	
- de stade I de dyspnée	38	9	53	
- de stade II de dyspnée	81	0	19	
- de stade III de dyspnée	95	0	5	
- de stade IV de dyspnée	81	0	19	
- dont l'étiologie est ischémique	78	0	22	
- dont l'étiologie est non ischémique.	74	0	26	
Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, l'instauration d'un IEC est à proscrire en cas de :	Non (%)	Oui (%)	à partir de : m ± s	
- dysfonctionnement rénal (µmol/L)	29	71	208 ± 40.7	
- pression artérielle basse (mm Hg)	19	81	88.8 ± 9.6	
- hyperkaliémie (mEq /L)	18	82	5.2 ± 0.061	
- hyponatrémie (mEq /L)	62	38	129.3 ± 36.9	
- âge élevé. (années)	100	0		
Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, l'instauration d'un IEC est à proscrire en cas de :	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)	
- antécédent d'hypersensibilité à un IEC	25	55	20	
- antécédent d'œdème de Quincke sous IEC	0	90	10	
- sténose bilatérale de l'artère rénale	0	76	24	
- rythme cardiaque non sinusal	100	0	0	
- toux.	43	14	43	
Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, il faut prescrire uniquement les IEC ayant l'indication AMM officielle.	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)	
	38	62	0	
La molécule IEC qu'il faut prescrire dépend de l'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque.	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)	
	80	15	5	
Parmi les IEC suivants, précisez la dose/ jour d'initiation dans l'insuffisance cardiaque :	Réponses en %			
- captopril	6.25mg : 7	12.5mg : 29	25mg : 29	≥75mg : 35
- cilazapril	aucune réponse			
- énalapril	2.5mg : 8	5mg : 50	≥10mg : 42	
- fosinopril	5mg : 80	≥10mg : 20		
- lisinopril	2.5mg : 17	5mg : 50	≥10mg : 33	
- périndopril	1mg : 8	2mg : 54	4mg : 38	
- quinalapril	5mg : 57	10 mg : 14	20mg : 29	
- ramipril	1.25mg : 41	2.5mg : 35	≥5mg : 24	
- trandolapril	0.5mg : 30	1mg : 10	2mg : 60	
Pendant la phase de progression posologique, une surveillance biologique régulière doit être réalisée	Non (%)	Oui (%)		
	0	100		
	Examens (%): créatininémie (86), kaliémie (43), ionogramme (38), urée (14), natrémie (5)			
	Rythmes (%): 1 fois / semaine (33), à chaque changement de dose (24), 2 fois / semaine (14), autres (29)			

PUBLICATION

QUESTIONS	REponses		
Certaines situations cliniques nécessitent une surveillance biologique particulière et/ou une adaptation posologique	Non (%) 0	Oui (%) 100	
	Si oui, situations (%) : Insuffisance rénale (100), âge élevé (29), tension artérielle basse (19), association spironolactone (19), hyperkaliémie (10), diabète (10)		
Parmi les IEC suivants, précisez la dose / jour efficace dans l'insuffisance cardiaque :	Réponses en %		
- captopril	150 mg : 100		
- cilazapril	5mg : 100		
- énalapril	20mg : 62	≥20mg : 38	
- fosinopril	10mg : 10	20mg : 60	30mg : 30
- lisinopril	20mg : 63	30 ou 35mg : 16	40mg : 21
- périndopril	4mg : 57	8mg : 43	
- quinalapril	10mg : 12	20mg : 62	30 ou 40mg : 26
- ramipril	5mg : 22	10mg : 56	20mg : 22
- trandolapril	2mg : 40	4 mg : 60	
La dose journalière efficace des IEC dans l'insuffisance cardiaque est :	la dose maximale cliniquement tolérée :	27 %	
	la dose maximale tolérée :	23 %	
	la dose maximale biologiquement tolérée :	18 %	
	la dose entraînant une amélioration des signes échographiques et / ou de la FEVG :	18 %	
	autres :	14 %	
Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, en cas d'instauration d'un IEC pendant l'hospitalisation :	Non (%)	Oui (%)	
- il faut avoir atteint la dose journalière efficace à la sortie du service	67	33	
- il faut revoir les patients en consultation après la sortie pour atteindre la dose efficace	33	67	
Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, si la dose journalière d'IEC à la sortie du service est inférieure à la dose efficace, il faut mentionner dans la lettre de sortie pour le médecin traitant :	Non (%)	Oui (%)	
- la dose efficace à atteindre	5	95	
- les modalités de progression posologique	5	95	
- les surveillances clinique et biologique	0	100	
Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie non efficace mais bien tolérée, il faut augmenter les doses pendant le séjour.	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)
	5	86	9
Lors de la survenue d'une baisse tensionnelle, il faut en premier lieu réduire la posologie :	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)
- des IEC	29	19	52
- des digitaliques, en cas de co-prescription	95	0	5
- des diurétiques, en cas de co-prescription	19	57	24
- autres (%)	Dérivés nitrés (19), autres hypotenseurs (14)		vasodilatateurs (19),

PUBLICATION

QUESTIONS	REPONSES		
Lors d'une augmentation de la créatininémie, il faut en premier lieu réduire la posologie :	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)
- des IEC	5	32	63
- des diurétiques, en cas de co-prescription	5	41	54
- autres	-	-	
En premier lieu, lors de la survenue d'une toux :	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)
- il faut augmenter la posologie des diurétiques	47	11	42
- il faut diminuer la posologie des IEC	58	11	31
- il faut arrêter les IEC	10	15	75
L'association d'un IEC à d'autres classes thérapeutiques est à proscrire :	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)
	80	10	10
	Si oui, sont cités : spironolactone , sartans, diurétiques épargneurs de potassium		
Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un IEC doit être arrêté dans les situations suivantes :	Non (%)	Oui, (%)	à partir de : m ± s
- dégradation de la fonction rénale (µmol/L)	4	96	211.5 ± 38.0
- diminution de la pression artérielle (mm Hg)	0	100	85.0 ± 6.8
- augmentation de la kaliémie (mEq /L)	14	86	5.4 ± 0.063
- diminution de la natrémie (mEq /L)	71	29	127.0 ± 20.0
Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un IEC doit être arrêté devant l'apparition des situations suivantes :	Non (%)	Oui (%)	Parfois (%)
- hypersensibilité au produit	5	81	14
- œdème de Quincke à l'IEC	0	95	5
- sténose bilatérale de l'artère rénale	10	62	28
- rythme cardiaque non sinusal	100	0	0
- toux	5	19	76

m = moyenne, s = écart-type

FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Tableau II. Recommandations de pratique clinique de prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

A – Indications et contre-indications

A1- Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré dès qu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche systolique ($FE \leq 45\%$), quelle que soit la classe NYHA et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque.

A2- En dehors des contre-indications absolues, il n'y a pas d'impossibilité à prescrire un IEC. Actuellement, aucune classe thérapeutique n'a démontré le même bénéfice que les IEC et dans les mêmes conditions.

A3- Bien que l'existence d'un effet de classe soit vraisemblable, il convient de prescrire uniquement les IEC qui ont l'indication officielle «insuffisance cardiaque congestive». Le trandolapril et le ramipril ont une indication officielle limitée à l'insuffisance cardiaque dans le post-infarctus.

A4- La présence d'un(e) insuffisance rénale chronique, stable (créatininémie $\leq 266 \mu\text{mol/L}$), hypotension artérielle asymptomatique, hyponatrémie, âge élevé du patient, toux pré-existante, ne contre-indique pas l'instauration d'un traitement par IEC. Le rapport bénéfice/risque des IEC dans l'insuffisance cardiaque associée à l'insuffisance rénale (créatininémie $> 266 \mu\text{mol/L}$) est actuellement inconnu. En cas de natrémie $< 130 \text{ mEq/L}$, sa cause doit être identifiée et éventuellement corrigée au préalable.

A5- La présence d'un(e) kaliémie supérieure à 5.5 mEq/L , antécédent confirmé d'hypersensibilité de nature allergique ou toxique aux IEC, antécédent d'œdème de Quincke lié à la prise d'un IEC, sténose bilatérale de l'artère rénale, contre-indique l'instauration d'un traitement par IEC.

B - Posologies et surveillances

B1- Les posologies maximales d'initiation et posologies à atteindre (cibles) des IEC sont les suivantes :

SPECIALITES	POSOLOGIES D'INITIATION MAXIMALES	POSOLOGIES CIBLES
Captopril (Lopril [®] , Captolane [®])	18.75 mg	150 mg
Cilazapril (Justor [®])	0.5 mg	5 mg
Enalapril (Rénitec [®])	2.5 mg	20 mg
Fosinopril (Fozitec [®])	5 mg	40 mg
Lisinopril (Prinivil [®] , Zestril [®])	5 mg	20 mg
Périndopril (Coversyl [®])	2 mg	4 mg
Quinapril (Acuitel [®] , Korec [®])	5 mg	40 mg
Ramipril (Triatec [®])	5 mg	10 mg
Trandolapril (Gopten [®] , Odrik [®])	0.5 mg	4 mg

B2- Durant la phase d'adaptation posologique, la fonction rénale et l'ionogramme doivent être contrôlés :

- 3 à 5 jours après l'initiation du traitement,
- 3 à 5 jours après chaque augmentation posologique, ou,
- en cas de déstabilisation de ces paramètres, tous les 3 à 5 jours jusqu'à leur stabilisation.

B3- Il n'existe pas de critère permettant de juger de l'efficacité d'un IEC au niveau individuel. Les doses doivent être augmentées tant que l'IEC est cliniquement et biologiquement toléré jusqu'à atteindre la posologie cible (recommandation B1).

PUBLICATION

B4- Il n'y a pas de situation qui exige de limiter la posologie cible des IEC en dehors de l'insuffisance rénale (créatininémie > 266 µmol/L).

B5- Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie inférieure à la posologie cible mais bien tolérée, il faut augmenter les doses pendant le séjour.

B6- En cas d'instauration d'un IEC durant l'hospitalisation, il n'est pas toujours possible d'atteindre la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée à la sortie du service. Dans ce cas, la lettre de sortie doit mentionner : la posologie à atteindre, les modalités de progression posologique, les surveillances clinique et biologique à réaliser.

C - Gestion des effets indésirables

C1- Lors de la survenue d'une toux et après avoir éliminé les autres causes que l'intolérance aux IEC, on doit proposer au patient de maintenir le traitement par IEC.

C2- En cas de survenue d'une hypotension artérielle symptomatique, on doit d'abord envisager la réduction de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause afin d'atteindre et / ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée.

C3- En cas de survenue d'un œdème de Quincke imputable au traitement ou de découverte d'une sténose bilatérale de l'artère rénale, l'IEC doit immédiatement être arrêté. Sa réintroduction ne doit jamais être envisagée dans le premier cas de figure et uniquement après correction de la sténose dans le deuxième.

C4- En cas d'augmentation de la kaliémie et/ou de la créatininémie, plusieurs attitudes peuvent être envisagées : correction du trouble, diminution de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause, diminution de la posologie des IEC, arrêt de l'IEC.

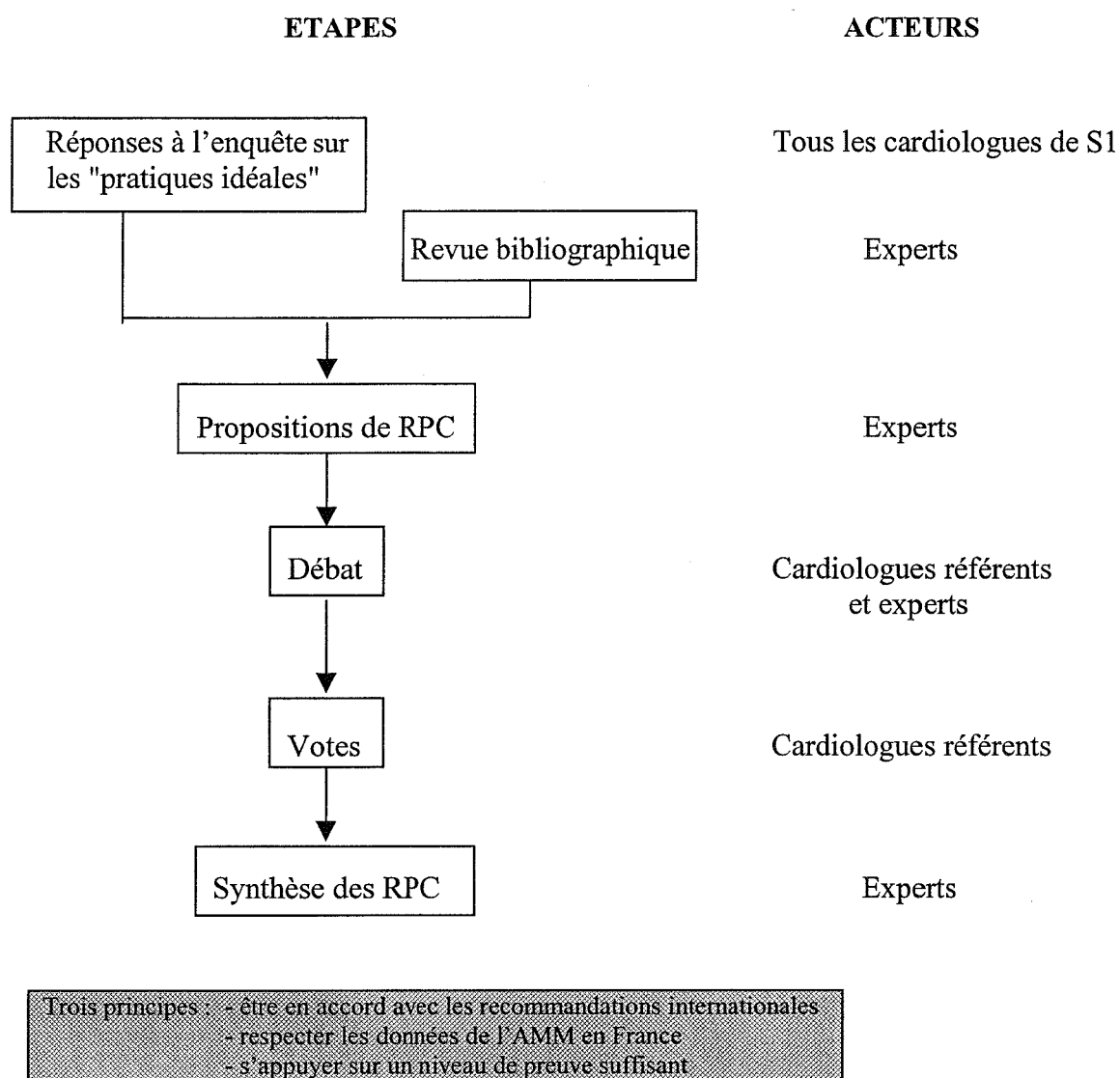
En cas d'arrêt (ou de diminution de la posologie) de l'IEC, sa réintroduction (ou le rétablissement de la dose antérieure) doit toujours être tenté après la correction du trouble.

C5- Il faut toujours notifier la (ou les) raison(s) d'arrêt ou de diminution posologique d'un IEC dans le dossier médical et/ou la lettre de sortie.

D - Associations thérapeutiques déconseillées

D1- L'association de la spironolactone à forte dose (>50mg/j), du triamtérène, de l'amiloride, d'un antagoniste de l'angiotensine II ou d'un AINS est à éviter avec un IEC.

Figure 4. Les étapes de formalisation des RPC



2.6. Les enquêtes de pratique

Ces enquêtes ont pour but de mesurer, dans l'ensemble des services inclus, les pratiques médicales de prescription des IEC dans l'insuffisance cardiaque à deux périodes différentes ; la première période se situe avant l'intervention dans les services S1 et la deuxième se situe après cette intervention. Il s'agit d'enquêtes rétrospectives, conduites à partir des dossiers médicaux de patients hospitalisés dans les services participants et qui remplissent les critères d'inclusion.

Étaient inclus tous les patients :

- entrés dans l'un des services de cardiologie participants pendant l'une des deux périodes de temps définies,
- hospitalisés pour une durée supérieure à 24 heures,
- avec un diagnostic principal ou secondaire d'insuffisance cardiaque (codé I11.0, I13.0, I13.2, I50.0, I50.1, I50.9, ou J81 selon la Classification Internationale des Maladies – dixième révision [142]),
- un âge inférieur ou égal à 75 ans le jour de l'entrée,
- et, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 45%.

La sélection des patients par rapport aux quatre premiers critères d'inclusion était réalisée par les Départements d'Information Médicale de chaque établissement. La restriction aux patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 45% était effectuée au moment du recueil des données, au vu du dossier médical.

• **Recueil des données** [143]

Pour mesurer la pratique médicale, un formulaire d'enquête (cf. annexe 3) a été construit à partir des RPC, testé sur une vingtaine de cas puis validé par le comité de pilotage de l'étude.

Ce formulaire comporte trois parties (Tableau III) ; la première concerne le patient, la deuxième le médecin prescripteur et la troisième le service de soins. La partie relative au patient comporte des renseignements d'ordre socio-démographique, clinique, biologique et thérapeutique. Les données socio-démographiques et cliniques étaient celles recueillies à l'entrée dans le service, alors que les données biologiques et thérapeutiques étaient relevées pendant toute la durée de l'hospitalisation.

Dans ce formulaire, certaines données étaient relevées afin de mesurer l'adéquation entre la pratique médicale et les RPC alors que d'autres étaient relevées pour tester leur association éventuelle à certaines pratiques déviantes par rapport aux RPC. C'est par

exemple le cas des données relatives au médecin ou au service et des données socio-démographiques ou certaines données cliniques et biologiques concernant le patient.

Le formulaire était complété par des assistantes de recherche clinique formées à ce recueil, à partir des dossiers médicaux de tous les patients répondant aux précédents critères d'inclusion.

Tableau III. Composition du formulaire d'enquête

Données relatives au patient	Données relatives au médecin	Données relatives au service
<p>Socio-démographiques : Sexe, âge, durée de séjour, statut à la sortie, séjour multiservice, situation familiale, catégorie socio-professionnelle</p> <p>Cliniques : Fraction d'éjection, troubles du rythme, dyspnée, œdèmes, étiologie et évolution de l'IC*, facteurs de risque, pathologies associées, fréquence cardiaque, tension artérielle</p> <p>Biologiques : Créatininémie, kaliémie, natrémie</p> <p>Thérapeutiques : Tout médicament à visée cardio-vasculaire</p>	<p>Sexe, année de thèse, titre, statut, chef de service, activité libérale extra-hospitalière</p>	<p>Nombre d'entrées totales, de journées d'hospitalisation, de lits d'hospitalisation, de médecins-équivalents temps plein, et nombre moyen d'internes</p>

* IC = Insuffisance cardiaque

• Nombre de sujets nécessaire

L'hypothèse de recherche est que le processus de formalisation et mise en œuvre de RPC améliore la pratique médicale de prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque. En pratique initiale, on estime le pourcentage de prescriptions conformes d'IEC (soit prescription d'un IEC x à la bonne dose) à 30% (soit 75% x 40 %), d'après les données thérapeutiques de l'étude EPICAL. Aux risques α 5 % et β 10 %, il fallait inclure environ 200 patients dans chaque groupe et à chaque temps de mesure pour mettre en évidence

une augmentation d'au moins 20 % du pourcentage de prescriptions conformes dans le groupe intervention (hypothèse unilatérale) [144]. On suppose que ce même pourcentage reste stable au cours du temps dans le groupe témoin. Pour inclure 200 patients par groupe, le recueil exhaustif des données devait porter sur des périodes d'environ quatre mois, d'après les données de recrutement fournies par les Départements d'Information Médicale. Dans chacun des groupes, la première enquête de pratique (avant intervention) a porté sur la période du 1^{er} mars au 30 juin 1998, et la deuxième (après intervention) sur la période du 1^{er} septembre au 31 décembre 2000. En réalité, la variabilité du recrutement des insuffisants cardiaques a fait que la durée du recueil évaluée à quatre mois s'est avérée un peu trop courte pour inclure 200 patients dans chaque groupe et à chaque période.

2.7. Les pratiques initiales de prescription des IEC et les facteurs associés

Nous présentons ici les pratiques initiales de prescription des IEC dans le groupe intervention (S1) et les facteurs associés aux pratiques non conformes aux RPC.

Thilly N, Briançon S, Juillière Y, Dufay E, Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure: practice versus guidelines. J Pharm Technol 2002;18:229-240.

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Congestive Heart Failure: Practice Versus Guidelines

NATHALIE THILLY, SERGE BRIANÇON, YVES JUILLIERE,
EDITH DUFAY, AND FAIEZ ZANNAD

Background: Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors decrease morbidity and mortality in patients with systolic heart failure. In the practice of cardiology, ACE inhibitors are insufficiently prescribed by cardiologists.

Objective: To measure the deviation between observed practice and clinical practice guidelines (CPGs), and to identify factors contributing to the deviation.

Methods: CPGs have been developed from available international guidelines via a procedure involving a consensus group. A practice survey was conducted on 208 patients less than 75 years old hospitalized in public hospital cardiology units. Factors associated with nonadherence to CPGs were identified among characteristics of patients, practitioners, and cardiology units in logistic regression models.

Results: In patients for whom the prescription of ACE inhibitors was not contraindicated, ACE inhibitor therapy was not initiated in 14%, and the CPR dosages were not attained in 51.2% of the cases. Factors associated with treatment not being initiated were age over 60 years ($p = 0.001$), increased ejection fraction ($p = 0.005$), and treatment with diuretics ($p = 0.001$) and digitalis glycosides ($p = 0.008$) at hospital admission. Factors associated with prescription of subtarget doses were age over 60 years ($p = 0.024$), low serum potassium concentration ($p = 0.014$), and absence of digitalis glycoside treatment ($p = 0.039$) at the start of ACE inhibitor administration.

Conclusions: Our work has shown that cardiologists tend to adapt their prescription of ACE inhibitors to clinical situations that are not considered relevant in international guidelines. The implementation of CPGs in cardiology units should target adequate information about these situations.

J Pharm Technol 2002;18:229-40.

This article is approved for continuing education credit

ACPE Universal Program Number: 407-000-02-054-H01

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are, at present, the cornerstone of therapy for congestive heart failure (CHF) involving systolic dysfunction. Major clinical trials¹⁻¹³ have shown the ability of ACE inhibitors to reduce mortality, the rate of hospital readmissions, and cardiovascular events in symptomatic patients. In asymptomatic patients with left-ventricular systolic dysfunction, ACE inhibitors slow the progression of the disease.^{14,15} The beneficial effects on systolic dysfunction are observed whatever the stage and etiology of CHF. Following a period during which there was uncertainty with respect to the optimum dosages,^{16,17} it is now agreed that the best

strategy to reduce morbidity and mortality involves using high doses that have been validated in clinical trials in comparison with lower doses.^{1-15,18-21}

Despite the abundance of guidelines and consensus conferences on treatment of CHF with ACE inhibitors,²²⁻²⁶ international literature has reported²⁷⁻³³ underutilization in medical practice. EPICAL^{33,34} (Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine), an epidemiologic study on advanced CHF carried out in 1994 in Lorraine, France, confirmed this fact: ACE inhibitors were prescribed to 75% of the 499 trial patients, and 38% were receiving doses below those used in clinical trials. In this

NATHALIE THILLY PharmD, Research Fellow, Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Nancy, France; Service de pharmacie, Lunéville, France; SERGE BRIANÇON MD PhD, Professor, Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Nancy; YVES JUILLIERE MD PhD, Professor, Département des maladies cardiovasculaires, Nancy; EDITH DUFAY PharmD, Service de pharmacie, Lunéville; FAIEZ ZANNAD MD PhD, Professor, Centre d'investigation clinique; Dommartin lès Toul and Département des maladies cardiovasculaires, Nancy. Reprints: Nathalie Thilly PharmD, Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Hôpital Marin, CHU Nancy, CO n°34, 54000 Nancy, France, FAX 03 83 85 12 05, E-mail eval@chu-nancy.fr

This work was supported by grants from l'Institut Electricité Santé, la Fondation pour la Recherche Médicale, and le Ministère de la Santé (Projet Hospitalier de Recherche Clinique 1998).

context, a quality improvement program³⁵⁻³⁷ was initiated in 1998 in cardiology wards that had taken part in the EPICAL study. The purpose of the project was to optimize the prescribing of ACE inhibitors in the treatment of CHF. The first stage in the project included the drafting of our own clinical practice guidelines (CPGs), the development of a criteria set, and a practice survey. These instruments allowed us to determine the deviation of observed practice from CPGs and to identify factors associated with the nonadherence to CPGs by physicians.

Methods

Ten cardiology wards for adults in public hospitals in the Lorraine region were involved. According to the size of these hospitals, 1 or 2 referee cardiologists were appointed to contribute to the drafting of the guidelines (Appendix I).

CPGs AND THE CRITERIA SET

The CPGs were formulated using a procedure derived from those listed by the Institute of Medicine.³⁸ A task force made up of 2 cardiologists, 2 pharmacists, and an epidemiologist in hospital practice drafted an initial proposal based on international literature²²⁻²⁶ on the treatment of CHF. Subsequently, decisions on the guidelines have been made through discussions between task force members and referees, followed by secret ballots. If two-thirds of the votes were in favor, the recommendation was adopted. If not, the task force members either abandoned or redrafted the recommendation based on the arguments put forward during the debates.



Despite the abundance of guidelines and consensus conferences on treatment of CHF with ACE inhibitors, international literature has reported underutilization in medical practice.



Of the 29 initially proposed guidelines, 1 was rejected and 4 were redrafted before gaining approval from the

referees. The proposals agreed on were combined into 17 CPGs under 4 headings: indications and contraindications for ACE inhibitors, dosages and treatment monitoring specifications, adverse effects management, and contraindicated concomitant therapy (Appendix II).

There were 4 underlying principles in this procedure: integrating informational aspects into the CPGs (CPG B6 and C5, which refer to information on prescriptions available in medical files and discharge letters), remaining in adherence to international guidelines,²²⁻²⁶ taking official labeled drug use in France into account, and using only evidence-based data.

The criteria set developed by the task force was composed of 13 criteria derived from the above guidelines (Table 1). It constituted an assessment tool enabling comparison between the state of medical practice and the CPGs.³⁵ Each criterion was composed of an element and a standard that, in this instance, was systematically fixed at 100%. If necessary, the element may be accompanied by 1 or several exceptions corresponding with situations in which it was not possible to comply with the element. A CPG could constitute either an element or the exceptions to a criterion. The first 3 criteria concerned indications and contraindications. Criteria 4-8 concerned dosages and monitoring of treatment. The management of adverse effects was dealt with in criteria 9-11, and contraindicated combined therapy was addressed in criteria 12 and 13.

PRACTICE SURVEY

Sample

The target population of the survey was patients with systolic CHF (left-ventricular ejection fraction $\leq 45\%$), less than 75 years old, and hospitalized in cardiology wards. Patients were identified by the diagnosis-related group as having a main or secondary diagnosis of CHF according to the *International Disease Classification*, 10th revision.³⁹ The sample of 208 patients had been admitted to the hospital between March 1, 1998, and June 30, 1998, for more than 24 hours. Based on prescription data available from the EPICAL study,^{36,37} power was set at 90% and alpha at 0.05, with a sample size of 200 for an effect size of 20%.

Data Collection

Data collection concerned medical practice previous to the development of the CPGs. It was performed based on a retrospective analysis of medical records, using a survey form that included clinical, biologic, and therapeutic characteristics of the patients (Tables 2 and 3) and details about the prescribing practitioner and the cardiology unit (Table 4). Clinical data were those recorded on admission. Data relating to systolic blood pressure, biologic factors, and treatment were those recorded at admission, on discharge, and on the day treatment with any ACE inhibitor was initiated. Only the therapeutic

Table 1. Criteria Set for Management of Systolic CHF with ACE Inhibitors^a

ELEMENTS	EXCEPTIONS	RESULTS ^b	CPG
1. ACE inhibitor treatment should be initiated in all patients presenting with left-ventricular dysfunction, by ejection fraction $\leq 45\%$ ¹	acute renal dysfunction, serum creatinine >3 mg/dL, symptomatic hypotension, serum potassium >5.5 mEq/L, serum sodium <130 mEq/L, history of hypersensitivity to ACE inhibitors, history of angioneurotic edema secondary to ACE inhibitors, bilateral stenosis of the renal artery	86.0% (85 + 13/114)	A1, A2, A4, A5
2. ACE inhibitors, when prescribed, should carry official indication for CHF whether or not CHF is associated with post-MI ²		98.8% (164/166)	A3
3. ACE inhibitor treatment should not be initiated with serum potassium >5.5 mEq/L, history of hypersensitivity to ACE inhibitors, history of angioneurotic edema related to ACE inhibitors, bilateral stenosis of the renal artery, acute renal dysfunction		66.7% (4/6)	A5
4. ACE inhibitor treatment should be initiated at maximum doses given in recommendation B1 ³		77.6% (66/85)	B1
5. 3–5 d after initiating treatment, serum creatinine and ionogram should be checked ³	discharge from the unit before the 3rd d after treatment starts	78.8% (55 + 12/85)	B2
6. On discharge, ACE inhibitor treatment should be prescribed at doses given in B1 ⁴	mention of target dose in discharge letter, serum creatinine >3 mg/dL, symptomatic hypotension, serum potassium >5.5 mEq/L	48.8% (63 + 17/164)	B1, B3, B4, B6
7. Any ACE inhibitor treatment prescribed at doses that are below the target dose at time of admission should be increased in the course of hospitalization	acute renal dysfunction, serum creatinine >3 mg/dL, symptomatic hypotension, serum potassium >5.5 mEq/L, serum sodium <130 mEq/L, history of hypersensitivity to ACE inhibitors, history of angioneurotic edema/ACE inhibitors, and bilateral stenosis of the renal artery	45.0% (20 + 7/60)	B5
8. On discharge, if ACE inhibitor doses are lower than the highest clinically and biologically tolerated doses, the discharge letter should mention			
8a: the dosage to be reached		5.6% (5/90)	B6
8b: the way in which this increase is to be implemented		4.4% (4/90)	
8c: clinical and biologic monitoring required		14.4% (13/90)	

ACE = angiotensin-converting enzyme; CHF = congestive heart failure; CPG = clinical practice guideline.

^a100% achievement expected for each criterion.

^b(a + b/c) = % where

a = number of patients in whom the element conforms

b = number of patients concerned by exceptions

c = number of patients in which the criterion is measured

1. not receiving ACE inhibitors on admission
2. receiving ACE inhibitors on discharge
3. in whom ACE inhibitors were initiated during hospitalization
4. receiving ACE inhibitors with the official indication "for congestive heart failure" on discharge
5. in whom ACE inhibitors were discontinued in the course of hospitalization
6. in whom ACE inhibitors were reduced in the course of hospitalization
7. in whom ACE inhibitors were discontinued in the course of hospitalization and re-established on discharge
8. receiving ACE inhibitors on admission or in whom they were initiated in course of hospitalization

(continued on page 232)

classes most frequently prescribed for CHF were taken into account: loop and thiazidic diuretics, potassium-sparing diuretics, digitalis glycosides, beta-blockers, nitrates, angiotensin II receptor antagonists, amiodarone, and potassium salts. The details collected about the practitioners were gender, qualifying year, professional status, and type of professional activity. The cardiology unit data concerned the annual number of admissions, the number of hospital days, the number of beds, and the number of equivalent full-time practitioners and residents in the department, in order to assess their workload.

DATA ANALYSIS

The proportion of adherence with each criterion was calculated and compared with the 100% standard. A comparison of drug therapy on admission and discharge was carried out by MacNemar chi² test. To identify the

factors associated with nonadherence of the points dealt with in the CPGs, 4 dependent variables (endpoints) were used. These binary variables were derived from the criteria set and represent the main elements of the 4 headings defining CHF management using ACE inhibitors: introduction of ACE inhibitors in the course of hospitalization (criterion 1), prescription of target doses (criterion 6), adverse effect management (criterion 9 combined with criterion 10), and concomitant drug therapy (criterion 12). Among patient, practitioner, and ward characteristics, factors associated with each of the above criteria were identified by bivariate analysis — Pearson's chi² test for qualitative factors and Student's *t*-test for quantitative factors. Factors reaching the threshold of 0.15 and the corresponding level 1 interactions were then candidates in a stepwise ascending logistic regression model for which the significance threshold α was fixed at 0.05. The statistical analyses were carried out with BMDP software.⁴⁰

Table 1. Criteria Set for Management of Systolic CHF with ACE Inhibitors^a (continued)

ELEMENTS	EXCEPTIONS	RESULTS ^b	CPG
9. In case of appearance of symptomatic hypotension during ACE inhibitor treatment, doses of concomitant drugs liable to be responsible should be reduced before any alteration in ACE inhibitor treatment		90.0% (18/20)	C2
10a. If ACE inhibitors are discontinued, an attempt should be made to reinstate them ⁵	angioneurotic edema with ACE inhibitors, noncorrected bilateral stenosis of renal artery, nonnormalized serum potassium/creatinine	71.9% (19 + 4/32)	C4
10b. If ACE inhibitor dosage is decreased, an attempt should be made to return to the previous dosage ⁶	nonnormalized serum potassium/creatinine	62.5% (35 + 0/56)	
11. If ACE inhibitors are discontinued, the medical file should record the reasons ⁷		22.2% (2/9)	C5
12. Spironolactone at high dosages (>50 mg/d), triamterene, amiloride, and angiotensin II receptor antagonists should not be given with ACE inhibitors		93.3% (194/208)	D1
13. In patients treated with ACE inhibitors, treatment with spironolactone at high doses (>50 mg/d), triamterene, amiloride, and angiotensin II receptor antagonists should not be initiated ⁸		92.2% (165/179)	D1

ACE = angiotensin-converting enzyme; CHF = congestive heart failure; CPG = clinical practice guideline.

^a100% achievement expected for each criterion.

^b(a + b/c) = % where

a = number of patients in whom the element conforms

b = number of patients concerned by exceptions

c = number of patients in which the criterion is measured

1. not receiving ACE inhibitors on admission

2. receiving ACE inhibitors on discharge

3. in whom ACE inhibitors were initiated during hospitalization

4. receiving ACE inhibitors with the official indication "for congestive heart failure" on discharge

5. in whom ACE inhibitors were discontinued in the course of hospitalization

6. in whom ACE inhibitors were reduced in the course of hospitalization

7. in whom ACE inhibitors were discontinued in the course of hospitalization and re-established on discharge

8. receiving ACE inhibitors on admission or in whom they were initiated in course of hospitalization

Table 2. Clinical and Biologic Characteristics of Patients (n = 208) as Recorded in Medical File

Characteristic	%	Mean ± SD
Main diagnosis on admission		
heart failure (left-ventricular dysfunction, CHF, acute pulmonary edema)	78.4	
coronary dysfunction	8.2	
atrial fibrillation	2.9	
other	10.6	
Left-ventricular ejection fraction (%)		31.3 ± 9.2
Dyspnea on admission		
severe (NYHA III and IV)	78.4	
moderate (NYHA I and II)	20.2	
information not recorded	1.4	
Edema on admission	76.9	
peripheral	46.6	
pulmonary	43.3	
Etiology		
ischemic (MI)	47.6 (36.6)	
nonischemic	43.3	
information not recorded	9.1	
Duration of heart failure		
<1 mo	41.3	
1 mo–1 y	7.2	
1–5 y	14.4	
>5 y	8.2	
unknown or not recorded	28.9	
Risk factors		
tobacco use	54.3	
hypertension	52.9	
hyperlipidemia	29.8	
diabetes	28.9	
alcohol use	23.1	
obesity	22.1	
Associated pathologies		
renal (renal dysfunction)	24.0 (21.1)	
respiratory (obstructive bronchopneumopathy)	20.2 (13.5)	
arterial	13.0	
thyroid	9.1	
Non-sinus cardiac rhythm		
on admission (atrial fibrillation)	36.1 (28.9)	
on discharge (atrial fibrillation)	11.1 (9.6)	
Previous cardiac treatment		
pacemaker	12.0	
coronary vascular repair (bypass, coronary angioplasty)	20.2 (2.3, 2.1)	
valve replacement	5.8	
Serum creatinine (mg/dL)		
admission		1.5 ± 0.7
discharge		1.6 ± 0.1
Serum potassium (mEq/L)		
admission		4.1 ± 0.5
discharge		4.3 ± 0.5
Serum sodium (mEq/L)		
admission		138.1 ± 4.3
discharge		137.9 ± 4.2
Systolic BP (mm Hg)		
admission		12.8 ± 2.6
discharge		11.9 ± 2.3

CHF = congestive heart failure; MI = myocardial infarction; NYHA = New York Heart Association.

Results

SUBJECTS

The patients included (n = 208) were mainly men (73.6%) with a mean ± SD age of 64.2 ± 9.1 years. The average duration of hospitalization was 11.9 ± 7.4 days, and 5 deaths were recorded in the hospitalization period. The clinical and biologic characteristics of the patients are given in Table 2 and the characteristics relating to the practitioners and the cardiology unit in Table 4. In more than 3 of 4 cases, CHF was the main cause of hospitalization and was a recent diagnosis (<1 mo) in many patients (39.4% of newly diagnosed patients; Table 2).

THERAPEUTIC PRACTICES

The distribution of patients according to whether ACE inhibitors were used on admission, were initiated in the course of hospitalization, and were still used on discharge is presented in Figure 1. On admission, 45.2% of the patients were already taking ACE inhibitors. A single ACE inhibitor bearing the official indication label "congestive heart failure" was prescribed for 97.9% of these subjects, with 65.2% receiving ACE inhibitor treatment at a dosage below the target level. The dosage was increased in the course of hospitalization for 35% of these subjects.

Of the 203 patients who were discharged alive, 81.8% were treated with ACE inhibitors. CHF was the official indication for ACE inhibitors among 98.8% of these patients. More than 60% were receiving dosages below the target dose; 7.3% had a clinical profile that did not allow the dosage to be reached, and 5.6% were discharged with a letter to the general practitioner mentioning the target dose.

Of the 85 patients treated with ACE inhibitors on admission and at discharge, 12.9% had treatment temporarily discontinued during the course of hospitalization.

Among the 29 patients who were not taking ACE inhibitors on admission or in the course of hospitalization, evidence of prescription in the course of previous hospitalizations was found in 65.5% of the records, suggesting that this treatment had been discontinued.

The other cardiovascular drugs prescribed are listed in Table 3. Drugs for CHF (diuretics, digitalis, beta-blockers) were significantly more widely used on discharge than on admission in patients for whom this hospitalization was generally the result of the first decompensation

episode. On the other hand, barely half the number of patients received nitrates on discharge compared with those receiving them on admission.

COMPARISON OF PRACTICE WITH THE CRITERIA

The rate of adherence in practice in relation to each criterion is presented in Table 1. Indications and contraindications (criteria 1–3), adverse effects management (criteria 9 and 10), concomitant therapy (criteria 12 and 13), and the monitoring of biologic factors (criterion 5) were observed by the majority of cardiologists. Concern-

ing target doses (criteria 6 and 7), practice was not in line with guidelines in more than half of the instances. Likewise, the CPGs relating to the information about prescribing (criteria 8 and 11) were only observed in 22.2% of instances at most. Eight of the 13 criteria had an adherence rate above 70%. Exceptions concerned 10–15% of patients, depending on the criteria under consideration. For instance, ACE inhibitor administration was initiated for 74.6% of patients; 11.4% had a clinical profile that justified not prescribing a drug from that class, so that adherence with this criterion rose to 86%.

FACTORS ASSOCIATED WITH NONADHERENCE OF GUIDELINES

Etiology, duration of the condition, and CHF risk factors were not associated with the 4 analyzed criteria (1, 6, 9 combined with 10, 12), nor were associated comorbidity and treatment other than drugs prior to hospitalization (Table 5). The characteristics of the practitioners and the cardiology units were not related to the deviation from guidelines. It should be noted that serum creatinine concentrations were not found to be associated with nonadherence to criteria related to initiating therapy and to target doses.

INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS OF ACE INHIBITORS

The age of patients was associated with nonadherence of this criterion. The analyses showed a threshold effect at 60 years: below that age, ACE inhibitor treatment was always initiated (unless there was a relevant reason against it), and in those older than 60 years, nonadherence was observed in 19% of the cases. An increase of 5% in the ejection fraction increased the probability of not establishing ACE inhibitors by 1.45. Likewise, ACE inhibitors were less readily begun in the course of hospitalization for patients who were already receiving loop and thiazidic diuretics or digitalis glycosides on admission than for those who were not. Nevertheless, at the time of discharge, the patients on loop and thiazidic diuretics were more likely to receive ACE inhibitor treatment than the others ($p = 0.005$). These results were observed in multivariate as well as bivariate analysis.

TARGET DOSES

Compared with patients under 60 years of age, subjects older than 60 years of age received target doses less frequently. The likeli-

Table 3. Treatment of Patients on Admission and Discharge

TREATMENT	ADMISSION (n = 208) %	DISCHARGE (n = 203) %	ADMISSION/ DISCHARGE p Value
ACE inhibitors	45.2	81.8	<10 ⁻⁴
Loop and thiazidic diuretics	75.0	90.6	<0.001
Spirolactone	8.6	7.9	0.10
Digitalis glycosides	27.9	46.3	<10 ⁻⁴
Beta-blockers	6.7	13.8	<0.001
Nitrates	40.4	26.6	<0.001
Angiotensin II receptor antagonists	2.4	3.0	0.56
Amiodarone	16.3	27.1	<0.001
Potassium salts	42.8	64.0	<10 ⁻⁴

ACE = angiotensin-converting enzyme.

^aComparison with the McNemar test in the 203 patients at admission and discharge.

Table 4. Demographic Characteristics of Practitioners (n = 44) and Cardiology Units (n = 10)

Characteristic	%	Median	Range
Practitioners			
male	81.8		
years in practice (n)		18	1–36
status			
HP full-time	47.7		
HP part-time	27.3		
assistant	11.4		
HP, university professor	9.1		
HP, senior lecturer	4.6		
clinical director	18.2		
activity outside hospital	27.3		
Cardiology units			
beds (n)		44	14–86
annual admission (n)		2,018	735–4,680
annual hospital days (n)		9,489	3,501–21,450
practitioners equivalent to full-time (n)		5.5	1–9.5
hospital days/full-time practitioner (n)		2,441	1,143–4,219
residents (n)		4.0	1–5
university activity	20.0		

HP = hospital practitioner.

hood of nonadherence increases with age in a linear manner ($p = 0.016$). The severity of heart failure (ejection fraction, dyspnea, edema) was not related to whether target doses were reached. Similarly, target doses were not reached at the time of discharge any more frequently in patients receiving ACE inhibitors on admission than in those for whom the treatment was initiated in the course of hospitalization. Leaving the hospital while receiving the target dose was not related to the total duration of hospital stay, but to the duration of stay following the start of ACE inhibitor administration; this criterion was observed more often as the duration of stay increased. As for treatment, blood pressure and biologic factors, values used in this analysis, were defined as being those applicable either on the day when ACE inhibitor treatment was initiated or on the day of admission if no ACE inhibitors were initiated in the course of hospitalization. Digitalis glycosides were associated with more frequent prescribing of the target dose on discharge. Low serum potassium concentrations increased the probability of not reaching this dose. Serum sodium concentrations and the presence of atrial fibrillation in the course of hospitalization, both candidate variables for the multivariate analysis, were discovered not to be associated with the criterion.

CONCOMITANT THERAPY

The presence of peripheral edema on admission was the only factor associated with nonadherence to CPGs in the multivariate analysis. This concerned concomitant use of high doses of spironolactone with ACE inhibitors and not the other contraindicated associations (triamterene, amiloride, angiotensin II receptor antagonists).

MANAGEMENT OF ADVERSE EFFECTS

Logistic regression did not reveal any factor associated with inadequate adherence to the guidelines.

Discussion

It is an established fact that the use of ACE inhibitors provides benefits in terms of morbidity and mortality in systolic CHF,¹⁻¹⁵ but underutilization in the treatment of CHF has also been documented.²⁷⁻³³ To initiate a quality improvement program, 2 difficulties had to be addressed — drafting guidelines for practice and gaining knowledge of the factors that are associated with nonadherence of such guidelines. The practice survey therefore had a double purpose: measuring the gap between the practices and guidelines and explaining the reasons for such deviations.

The decision to formalize our CPGs based on preexisting international guidelines²²⁻²⁶ was made for several reasons. For practice to conform to a set of criteria means that the practitioners have to fully master the guidelines. They are much more likely to acquire this capacity if they take part in the drafting of guidelines. Our CPGs focus on systolic CHF, ACE inhibitors, and practice in hospital cardiology wards. The relevant information that is disseminated through the international guidelines thus becomes more accessible to practitioners. Further, the informational aspects of the prescription are not included in international guidelines. To include them improves the quality of therapeutic procedures implemented for patients following hospitalization in a cardiology unit. The formalized CPGs are in accordance with guidelines subsequently published.⁴¹⁻⁴³

In the practice survey, information was collected retrospectively from medical records. The limitations of such a method is the inconsistent and inadequate quality of information. However, data collected were mainly objective (e.g., treatment, biologic, blood pressure). Conversely, the lack of information on clinical events that justify treatment modifications can also lead to inadequate therapeutic management (e.g., symptomatic hypotension).

The results of this study show that cardiology practice is in line with CPGs concerning indications and contraindications, management of adverse effects, concomitant therapies that should be avoided, and the biologic monitoring that should be performed. On the other hand, target doses and the management of therapeutic information constitute the main domains of deviation.

Since the publication of the results of the CONSENSUS I (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) in 1987, the prescription of ACE inhibitors in CHF has been gradually accepted by cardiologists in hospital units. Philbin³² reported that 51% of the patients received ACE inhibitor therapy at the time of hospital discharge in his study in 1992 and 64% in 1998 ($p < 0.0005$). In Lorraine, the EPICAL study^{33,34} in 1994 showed that 75% of patients received ACE inhibitors at hospital discharge for severe heart failure (New York Heart Associ-

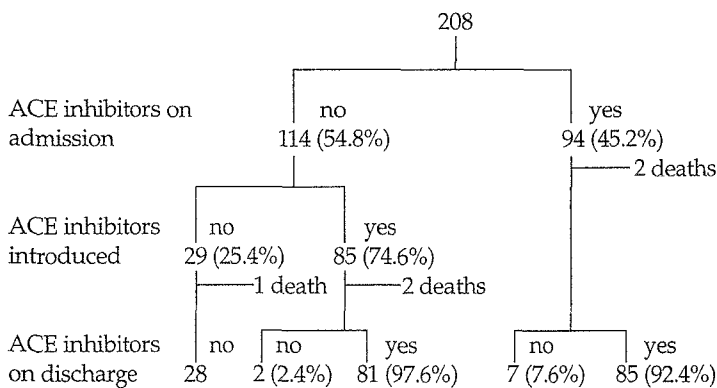


Figure 1. Numbers (percentages) of patients treated with ACE inhibitors on admission, in the course of hospitalization, and on discharge from the cardiology units. ACE = angiotensin-converting enzyme.

ation classes III and IV). In our study, this proportion reached 82% for all the combined classes of severity. An increase in the prescription rate in our patients during hospitalization concerned not only ACE inhibitors, but also other therapies. The increased frequency of, prescription of digitalis, diuretics, and beta-blockers on discharge compared with admission demonstrates this fact (Table 3).

Age and left-ventricular ejection fraction (an indicator of the seriousness of CHF⁴⁴) were found to be associated with nonprescription use of ACE inhibitors, as described

in earlier studies.^{32,33} Among patients older than 60 years, practitioners, probably aware of a higher rate of complications, have to take precautions such as discontinuing furosemide, rehydration, and repeated biologic tests to improve tolerance to ACE inhibitors. These constraints may well lead to their reluctance in starting ACE inhibitor treatment. Cardiologists are more willing to prescribe ACE inhibitors when left-ventricular ejection fraction is reduced. This attitude has probably been influenced by the results of the SOLVD (Studies of Left Ventricular Dys-

Table 5. Factors Associated with Deviation from Clinical Practice Guidelines^a

VARIABLES	ASSOCIATED FACTORS	BIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS		
		OR	p VALUE	OR	95% CI	p VALUE
ACE inhibitors initiated (criterion 1)	pt. age (y)					
	≤60	1		1		
	>60	α^b	0.001	α		0.001
	ejection fraction	1.45 ^c	0.033	1.45 ^c	1.00 to 2.23	0.050
	hypokalemic diuretics on admission					
	no	1				
yes	α^b	0.001	α		0.001	
Target doses (criterion 6)	digitalis on admission					
	no	1		1		
	yes	7.69	0.001	6.66	1.59 to 27.90	0.008
	duration of stay/ ACE inhibitors initiated	0.94	0.016	0.93	0.87 to 0.98	0.013
	serum potassium	0.51	0.034	0.41	0.20 to 0.83	0.014
	serum sodium	1.08	0.046			NS
Adverse effects (criteria 10 and 11)	pt. age (y)					
	≤60	1		1		
	61–70	1.88		2.02	0.89 to 4.58	
	>70	2.78	0.045	3.33	1.33 to 8.34	0.024
	digitalis					
	no	1		1		
yes	0.51	0.042	0.47	0.23 to 0.96	0.039	
Concomitant drugs ^d (criterion 12)	atrial fibrillation during hospitalization					
	no	1				
	yes	2.68	0.044			NS
	noninsulin-dependent diabetes					
	no	1				
	yes	2.33	0.121			NS
Concomitant drugs ^d (criterion 12)	pacemaker					
	no	1				
	yes	2.61	0.137			NS
	peripheral edema on admission					
	no	1		1		
	yes	4.61	0.011	4.92	1.31 to 18.48	0.011
Concomitant drugs ^d (criterion 12)	noninsulin-dependent diabetes					
	no	1				
	yes	α^b	0.072			NS
	first episode of cardiac decompensation					
	no	1				
	yes	2.63	0.134			NS

ACE = angiotensin-converting enzyme; CI = confidence interval; OR = odds ratio.

^aOdds ratios and statistical significance by bivariate analysis (Pearson χ^2 and Student's *t*-tests, $\alpha = 0.015$). Odds ratios (OR), 95% CI, and statistical significance in multivariate logistic regression.

^bCriterion 1 is complied with in all patients in our sample under the age of 60.

Criterion 1 is complied with in all patients in our sample admitted without hypokalemic (loop and thiazidic) diuretics.

Criterion 12 is complied with in all noninsulin-dependent diabetics in our sample.

^cOR corresponding to a 5% increase in ejection fraction. Bold indicates significant factor.

^dFor example, ACE inhibitors—spironolactone.

function) study,² which showed the benefit of minimum or no ACE inhibitor administration in cases of only slightly altered ejection fraction (30–35%). In addition, patients who are not treated with loop and thiazidic diuretics and digitalis glycosides on admission are far more frequently started on ACE inhibitors during their hospital stay. This may explain the reluctance of practitioners in France to modify treatment prescribed by one of their colleagues.

One interesting aspect of our study is that, being part of a quality improvement program, it is not limited to lack of use of ACE inhibitors; rather, it focuses on unjustified lack of treatment. In previous studies,^{32,33} a high concentration of serum creatinine appeared to be the factor most strongly associated with nonprescription of ACE inhibitors. The results of our study show that, as long as serum creatinine is below 3 mg/dL, its concentration has no influence on the initiation of treatment.

The daily dose of ACE inhibitors was increased in 45% of our patients during their hospitalization who were admitted when receiving well-tolerated doses that were below the target dose. On discharge, 48.8% of patients were receiving the doses recommended in our CPGs. The dosage of ACE inhibitors in CHF is uncertain, and our results merely reflect this fact. In the NETWORK study,¹⁶ for the first time, several dosages were compared, but no significant difference was found in terms of mortality rate or hospitalization for enalapril, doses of 5, 10, and 20 mg. The reason was probably the lack of statistical power because of the limited 6-month follow-up period. It is in the ATLAS (Assessment of Lisinopril and Survival) study²⁰ that a significant reduction of the combined mortality/hospitalization criteria was observed for high doses of lisinopril (32.5–35 mg) in relation to low doses (2.5–5 mg) without additional tolerance problems.²¹ However, these extreme doses are not used in common medical practice in France. In this context, it would seem logical to prescribe the doses used in clinical trials. For example, enalapril 20 mg/d was the dose used in the SOLVD study.² In our study, the fact that target doses had not been reached on discharge is explained by the short durations of hospitalization after initiation of ACE inhibitors, preventing titration of doses to those recommended in the criteria set. Economic limitations do not support gradual increase in ACE inhibitor doses and attainment of target doses on discharge. Even so, letters addressed to general practitioners mentioned the target dosage only in 5.6% of cases.

The likelihood of reaching target dosages decreases with age, probably for the same reason that ACE inhibitor treatment is not initiated. Serum potassium concentrations are low in patients treated with high doses of loop diuretics. The adverse hypotensive effects that diuretics engender may justify caution by practitioners in increasing ACE inhibitor doses when using high doses of loop diuretics.

As for concomitant therapy, the presence of peripheral edema on admission tended to favor coprescription of

spironolactone at high dosages and ACE inhibitors. Cardiologists were no doubt influenced in their prescribing by information from the RALES (Randomised Aldactone Evaluation Study),⁴⁵ the final results of which had been published.⁴⁶ These results are in favor of alterations in the CPGs developed, since coprescription of spironolactone and ACE inhibitors is now being encouraged.

▲

CHF does not involve solely cardiologists in hospital practice.

▼

Management of information concerning treatment was another point of deviation. When the dose of ACE inhibitors on discharge was below the target dose, the letter addressed to the general practitioner rarely mentioned information about how treatment should be subsequently conducted. Likewise, the reasons for discontinuing ACE inhibitor administration were given only in 22% of the medical files. At the same time, treatment of CHF does not involve solely cardiologists in hospital practice: other hospital practitioners, general practitioners, and cardiologists in private practice can also intervene in the course of treatment. In 1998 in Nancy University Hospital, 56% of patients diagnosed as having CHF were in wards other than cardiology units. If the use of ACE inhibitors is well known among cardiologists in hospital practice, it is probably less so among other health professionals involved with these patients.⁴⁷⁻⁴⁹ In this context, relaying medical information to hospital practitioners via medical files and to outside practitioners via the discharge letter appears to be an essential task. It can certainly contribute to the quality of medical treatment of CHF beyond the period of hospitalization in a cardiology unit.

Our study is centered on hospital cardiologist practices in patients less than 75 years old with systolic heart failure. The choice of hospital specialists is justified by the fact that, on one hand, they initiate most of the ACE inhibitor therapies in heart failure and, on the other hand, they are regarded as experts for management of this pathology. The first target of a structured quality improvement program must be the experts from the considered field. It is therefore premature to try to improve the prescribing of ACE inhibitors by other health professionals when hospital cardiologists' practice is not adherent with the CPGs. Patients greater than 75 years old are excluded from most clinical trials of ACE inhibitors in CHF and, in the European guidelines,²³ special guidelines are made concerning their treatment. Prescribing an ACE inhibitor at target dosages is even more difficult in elderly

patients because of necessary precautions.²³ A quality improvement program has to initially target situations in which a change of therapeutic practices is easier before trying to solve more complex situations.³⁷ Generalization of these results to practitioners other than hospital cardiologists and to older patients remains open to discussion.

Summary

More than half of the patients with systolic CHF received ACE inhibitors at subtarget doses at discharge from cardiology units. Despite evidence of the effectiveness of ACE inhibitors in elderly patients with systolic CHF, age was the most important factor associated with suboptimal prescribing practice.

Implementation of the CPGs in cardiology units is the next stage of this work. For this, all practitioners have to be provided with guidelines designed specifically for their use. The aim of this information will be to call their attention to areas where there is deviation from the CPGs and to the patient's associated characteristics. Such information should contribute to better therapeutic management of systolic CHF. ≈

We thank Michèle Kessler MD PhD, Professor, Service de Néphrologie, CHU de Nancy, for scientific collaboration.

References

1. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
2. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
3. 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;325:303-10.
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
5. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821-8.
6. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet* 1997;349:1493-7.
7. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
8. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico*. *Lancet* 1994;343:1115-22.
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80-5.
10. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450-6.
11. Szabo BM, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, Lie KI. Alterations in the prognosis of chronic heart failure: an overview of the major mortality trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:427-34.
12. Massie BM. 15 years of heart-failure trials: what have we learned? *Lancet* 1998;352(suppl 1):S129-33.
13. Borghi C, Ambrosioni E. Evidence-based medicine and ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(suppl 2):S24-35.
14. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
15. Kleber FX, Niemöller L, Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial. *Br Heart J* 1992;67:289-96.
16. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison. The NETWORK Investigators. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
17. Pitt B, Nicklas JM. Target doses of ACE inhibitors in heart failure: where should we aim? *Eur Heart J* 1998;19:370-1.
18. Gattis WA, Larsen RL, Hasselblad V, Bart BA, O'Connor CM. Is optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dosing neglected in elderly patients with heart failure? *Am Heart J* 1998;136:43-8.
19. Luzier AB, Forrest A, Adelman M, Hawari FI, Schentag JJ, Izzo JL Jr. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor underdosing on rehospitalization rates in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:465-9.
20. 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;100:2312-8.
21. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Packer M, Poole-Wilson PA, et al. Tolerability of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med* 2001;161:165-71.
22. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee on Evaluation and Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376-98.
23. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:736-53.
24. Société Canadienne de Cardiologie. Rapport de la conférence consensuelle. Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Can J Cardiol* 1994;6:635-54.
25. Kleber FX, Wensel R. Current guidelines for the treatment of congestive heart failure. *Drugs* 1996;51:89-98.
26. Adams KF Jr, Ellis ML, Williamson KM, Patterson JH. The AHCPR clinical practice guideline for heart failure revisited. *Ann Pharmacother* 1997;31:1197-204.
27. Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994;71:584-87.
28. Cleland JGF. ACE inhibitors for the prevention and treatment of heart failure: why are they under-used? *J Hum Hypertens* 1995;9:435-42.

29. Bart BA, Gattis WA, Diem SJ, O'Connor CM. Reasons for under-use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997;79:1118-20.
30. Struthers AD. Rationalizing the heart failure trials: from theory to practice. *Eur Heart J* 1997;18(suppl E):E5-8.
31. Husten L. ATLAS shows global undertreatment of heart failure (letter). *Lancet* 1998;351:1035.
32. Philbin EF. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. *Clin Cardiol* 1998;21:103-8.
33. Echemann M, Briançon S, Juillièrre Y, Mertes PM, Virion JM, Zannad F. Determinant of ambulatory prescription of angiotensin-converting enzyme inhibitor in heart failure: the EPICAL study (abstract). *Eur Heart J* 1998;19(suppl):1701.
34. Zannad F, Briançon S, Juillièrre Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *Épidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine*. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-42.
35. L'audit clinique. Bases méthodologiques de l'Évaluation des Pratiques Professionnelles. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, 1999.
36. An introduction to quality improvement in health care. Oakbrook Terrace: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, 1991.
37. Mise en place d'un programme d'amélioration de la qualité dans un établissement de santé. Principes méthodologiques. Paris: Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale, 1996.
38. Field MJ, Lohr N. Institute of Medicine. Clinical practice guideline. Direction for a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
39. CIM 10: Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, 1993.
40. Dixon WJ. BMDP statistical software manual. Berkeley, CA: University of California Press, 1992.
41. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
42. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001;3:495-502.
43. Somberg JC. Clinical therapeutic conference: congestive heart failure therapy. *Am J Ther* 2001;8:65-72.
44. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 suppl):VI5-I6.
45. Pitt B. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Eur Heart J* 1995;16(suppl N):107-10.
46. 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 (RALES). *N Engl J Med* 1999;10:709-17.
47. Edep ME, Shah NB, Tateo IM, Massie BM. Differences between primary care physicians and cardiologists in management of congestive heart failure: relation to practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:518-26.
48. Chin MH, Wang JC, Zhang JX, Lang RM. Utilization and dosing of angiotensin-converting enzyme inhibitors for heart failure. Effect of physician specialty and patient characteristics. *J Gen Intern Med* 1997;12:563-6.
49. Chin MH, Friedmann PD, Cassel CK, Lang RM. Differences in generalist and specialist physicians' knowledge and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 1997;12:523-30.

Appendix I. Participants in the Study

Task force members

Nathalie Thilly PharmD, Serge Briançon MD PhD, Yves Juillièrre MD PhD, Edith Dufay PharmD, Faiez Zannad MD PhD

Referee cardiologists

Noël Baille MD (Metz), Jean-Louis Bourdon (Saint Dié), Jean-François Bruntz MD (Nancy), Patrice Coulon MD (Sarrebouurg), Alain Grentzinger MD (Nancy), Rémi Krafft MD (Nancy), Frédéric Moulin MD (Nancy), Marc Parisot MD (Briey), Marie-Ange Preiss MD (Bar le Duc), Jean-Phillipe Preiss MD (Nancy), Jean-Yves Thisse MD (Thionville), Jean-Luc Weber MD (Lunéville)

Investigation centers

CHU de Nancy: Hôpital central, Hôpitaux de Brabois; Hôpitaux de: Bar le Duc, Briey, Lunéville, Metz (Sainte Blandine), Saint Dié, Sarrebouurg, Thionville, Vittel

Appendix II. Clinical Practice Guidelines for ACE Inhibitor Treatment of Systolic Congestive Heart Failure

A. Indications and contraindications

- A1: Unless there is a contraindication, treatment with ACE inhibitors should be initiated whenever there is left-ventricular systolic dysfunction (EF \leq 45%), regardless of the NYHA classification and heart failure etiology.
- A2: ACE inhibitors can be prescribed in most cases, unless there is an absolute contraindication. To date, no therapeutic class has demonstrated the same benefits as ACE inhibitors under the same conditions.
- A3: Although a class effect is likely, only ACE inhibitors accompanied by the official indication "congestive heart failure" should be used. Trandolapril and ramipril have an official indication that is limited to post-myocardial infarction heart failure.
- A4: The presence of chronic renal dysfunction that is stable (serum creatinine \leq 3 mg/dL), asymptomatic low blood pressure, high serum sodium concentrations, advanced age of patient, and pre-existing cough do not constitute contraindications for initiating ACE inhibitor administration. The risk/benefit ratio of ACE inhibitors in CHF associated with renal dysfunction (serum creatinine $>$ 3 mg/dL) is not known. In case of serum sodium concentrations $<$ 130 mEq/L, the cause should be identified and, if necessary, treated before therapy is begun.
- A5: The presence of serum potassium concentrations $>$ 5.5 mEq/L, confirmed history of hypersensitivity of allergic or toxic nature to ACE inhibitors, history of angioneurotic edema linked to ACE inhibitor treatment, and bilateral stenosis of the renal artery constitute contraindications for ACE inhibitor treatment.

B. Dosages and monitoring

- B1: Maximum doses for initiating the treatment and target doses to be reached for ACE inhibitors are as follows :

Specialties	Dose (mg)	
	Initial	Target
Captopril	18.75	150
Cilazapril	0.5	5
Enalapril	2.5	20
Fosinopril	5	40
Lisinopril	5	20
Perindopril	2	4
Quinapril	5	40
Ramipril	5	10
Trandolapril	0.5	4

- B2: In the dosage adaptation phase, renal function and ionograms should be monitored 3–5 days after initiation of treatment, 3–5 days after each increase in the dosage, or, in the case of destabilization of these parameters, every 3–5 days until they stabilize.
- B3: There are no criteria making it possible to assess the efficiency of ACE inhibitor treatment at the individual level. Doses should be increased as long as the treatment is clinically and biologically tolerated, until the target dose is reached (guideline B1).
- B4: There is no situation that requires limiting ACE inhibitor dosage except for renal dysfunction (serum creatinine $>$ 3 mg/dL).
- B5: If a patient suffering from CHF is hospitalized while undergoing ACE inhibitor treatment at a dose that is below the target dose, but well tolerated, the dose should be increased in the course of hospitalization.
- B6: If ACE inhibitor treatment is initiated in the course of hospitalization, it is not always possible to reach the highest clinically and biologically tolerated dose before discharge. In this case, the discharge letter should specify the dose to be reached, the way in which the increase should be implemented, and the clinical and biological monitoring required in this process.

C. Management of adverse effects

- C1: If a cough appears; after excluding causes other than nontolerance of ACE inhibitors, the patient should be advised to continue ACE inhibitor treatment.
- C2: In case of appearance of symptomatic hypotension, the first course of action is to reduce doses of concomitant drugs that may also be responsible so as to reach and/or maintain ACE inhibitor dose at the highest concentration that is clinically and biologically tolerated.
- C3: If angioneurotic edema that can be related to the treatment or bilateral stenosis of the renal artery occurs, ACE inhibitors should immediately be discontinued. They should never be reinstated in the first instance, and only after correction of the stenosis in the second occurrence.
- C4: If increased serum potassium concentrations and/or serum creatinine concentrations develop, several approaches are possible: the disorder can be corrected, the doses of other drugs that may be responsible can be reduced, the ACE inhibitor doses can be reduced, and ACE inhibitor treatment can be stopped. If ACE inhibitor treatment is discontinued (or reduced), an attempt should always be made to reinstate treatment (or return the previous dosage) once the disorder has been remedied.
- C5: The reasons for discontinuing ACE inhibitor treatment or reducing doses should always be recorded in the medical file and/or the discharge letter.

D. Contraindicated concomitant therapy

- D1: Spironolactone at high doses ($>$ 50 mg/d), triamterene, amiloride, angiotensin II receptor antagonists, and NSAIDs are not recommended in association with ACE inhibitors.

ACE = angiotensin-converting enzyme; CHF = congestive heart failure; EF = ejection fraction; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; NYHA = New York Heart Association.

2.8. La mise en œuvre des RPC

L'analyse des résultats de l'enquête de pratique initiale (avant intervention) dans les services S1 a permis d'identifier les recommandations pour lesquelles la pratique cardiologique n'était pas conforme et de mettre en évidence les principaux facteurs associés à ces pratiques déviantes. Suite à cette analyse, le comité de pilotage a réuni les cardiologues référents qui avaient précédemment participé à la formalisation des RPC. Les recommandations ont été rappelées et les résultats de l'enquête initiale présentés. Un certain nombre de documents a été remis à chaque référent ; il s'agissait en l'occurrence d'une présentation des RPC et des principaux résultats de l'enquête de pratique sur disquette, diapositives ou transparents (au choix) et de plaquettes imprimées reprenant les différentes RPC, en version intégrale et en version synthétisée – format poche de blouse (cf. annexe 4).

Dans chaque service, le (ou les) référent(s), accompagné d'un des membres du comité de pilotage, ont présenté :

- les recommandations régionales,
- les pratiques déviantes à corriger,
- les facteurs associés à ces pratiques déviantes, afin d'ouvrir le débat sur les solutions adaptées à ces contextes.

Le tout était accompagné de cas cliniques illustrant le propos.

2.9. L'évolution des pratiques de prescription des IEC

La conformité des pratiques de prescription des IEC aux recommandations est présentée dans le tableau ci-dessous, pour chaque groupe et chaque période.

Tableau IV. Adhésion des pratiques aux RCP sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC avant et après intervention

(Les pourcentages présentés dans ce tableau sont les taux d'adhésion au critère en tenant compte des exceptions)

ELEMENTS	EXCEPTIONS	GROUPE INTERVENTION		GROUPE TEMOIN		EFFET GROUPE	EFFET PERIODE	INTERAC-TION
		1998	2000	1998	2000			
1. Un traitement par IEC doit être instauré chez tout patient présentant une dysfonction ventriculaire gauche, objectivée par une FE _v ≤45%.	- insuffisance rénale aiguë - créatininémie > 30 mg/l - hypotension artérielle symptomatique - kaliémie > 5,5 mmol/l - natrémie < 130 mmol/l - antécédents d'hypersensibilité aux IEC - antécédents d'oedème de Quincke/ IEC - sténose bilatérale de l'artère rénale	86,0 % (85+13/114) ^a	80,0 % (61+7/85)	61,0 % (41+5/75)	64,0 % (44+7/80)	p<0.0001	NS	NS
2. Un traitement par IEC ne doit pas être instauré si : - kaliémie > 5,5 mmol/l, - antécédents d'hypersensibilité aux IEC, - antécédents d'oedème de Quincke aux IEC, - sténose bilatérale de l'artère rénale, - insuffisance rénale aiguë.		66,7 % (4/6)	86,0 % (18/21)	91,0 % (10/11)	100 % (14/14)	NS	NS	NS
3. Tout IEC prescrit doit avoir l'indication officielle insuffisance cardiaque congestive, en post-IDM ou non.		98,8 % (164/166)	99,0 % (149/151)	96,0 % (105/109)	97,0 % (112/115)	NS	NS	NS
4. Un traitement par IEC doit être initié aux doses maximales mentionnées dans la recommandation B1.		77,6 % (66/85)	77,0 % (47/61)	78,0 % (31/40)	82,0 % (36/44)	NS	NS	NS
5. 3 à 5 jours après l'initiation du traitement, il faut contrôler :	- sortie du service avant le 3 ^e jour suivant l'initiation du traitement	a- 78,8 % (55+12/85)	77,0 % (42+5/61)	75,0 % (28+2/40)	84,0 % (34+3/44)	NS	NS	NS
5a- la créatininémie,		b- 78,8 % (55+12/85)	80,0 % (44+5/61)	75,0 % (28+2/40)	84,0 % (34+3/44)	NS	NS	NS
5b- le ionogramme.								
6. A la sortie du service, un traitement par IEC doit être prescrit aux posologies mentionnées dans la recommandation B1.	- mention de la posologie à atteindre dans la lettre de sortie - créatininémie > 30 mg/l - hypotension artérielle symptomatique - kaliémie > 5,5 mmol/l	48,8 % (63+17/164)	72,0 %* (77+30/149)	28,0 % (21+8/105)	44,0 %* (34+15/112)	p=0,001	p<0.0001	NS

7. A la sortie du service, en cas de traitement par IEC à une posologie < à la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée, la lettre doit mentionner :		a- 5,6 % (5/90)	17,0 %* (9/52)	5,0 % (4/78)	5,0 % (3/66)	NS	p=0,02	NS
7a- la posologie à atteindre,		b- 4,4 % (4/90)	15,0 %* (8/52)	4,0 % (3/78)	6,0 % (4/66)	NS	p=0,02	NS
7b- les modalités de progression posologique,		c- 14,4 % (13/90)	27,0 % (14/52)	6,0 % (5/78)	9,0 % (6/66)	NS	p=0,03	NS
7c- les surveillances clinique et biologique à réaliser.								
8. Tout IEC prescrit à posologie inférieure à la posologie cible à l'entrée dans le service, doit être augmenté pendant le séjour.	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale aiguë - créatininémie > 30 mg/l - hypotension artérielle symptomatique - kaliémie > 5,5 mmol/l - natrémie < 130 mmol/l - antécédents d'hypersensibilité aux IEC - antécédents d'oedème de Quincke/ IEC - sténose bilatérale de l'artère rénale 	45,0 % (20+7/60)	61,0 % (18+12/49)	39,0 % (19+4/59)	33,0 % (14+4/55)	NS	NS	NS
9. Le dossier médical doit mentionner les raisons d'arrêt d'un IEC.		22,2% (2/9)	80,0 % (8/10)	54,5 % (6/11)	42,9 % (6/14)	NS	NS	NS
10a. En cas d'arrêt d'un IEC, sa réintroduction doit être tentée.	<ul style="list-style-type: none"> - oedème de Quincke aux IEC - sténose bilatérale de l'artère rénale non corrigée 	a- 71,9 % (19+4/32)	83,0 % (52+1/64)	53,0 % (19+2/38)	76,0 %* (36+3/51)	NS	p=0,01	NS
10b. En cas de diminution posologique d'un IEC, le rétablissement de la dose antérieure doit être tenté.	<ul style="list-style-type: none"> - créatininémie/kaliémie non normalisées - créatininémie/kaliémie non normalisées 	b- 62,5% (35+0/56)	86,0 %* (24/28)	89,0 % (16+0/18)	81,0 % (13+0/16)	NS	NS	NS
11. En cas de survenue d'une hypotension artérielle symptomatique sous IEC, la réduction de posologie des médicaments associés éventuellement en cause doit être réalisée avant toute modification du traitement IEC.		90,0 % (18/20)	100 % (16/16)	83,0 % (5 /6)	91,0 % (10/11)	NS	NS	NS
12. La spironolactone à forte dose (>50mg/j) ou le triamtèrene ou l'amiloride ou un antagoniste de l'angiotensine II et un IEC ne doivent pas être associés.		93,3 % (194/208)	98,4 % (184/187)	93,2 % (151/162)	95,2 % (158/166)	NS	NS	NS
13. Chez un patient sous IEC, un traitement par spironolactone à forte dose (>50mg/j), triamtèrene, l'amiloride ou antagoniste de l'angiotensine II ne doit pas être instauré.		92,2 % (165/179)	98,2 % (160/163)	91,3 % (116/127)	93,8 % (122/130)	NS	NS	NS

^a $(a+b/c) = \%$

a = nombre de patients pour lesquels l'élément est conforme, b= nombre de patients concernés par le(s) exception(s), c= nombre de patient sur lesquels le critère est mesuré

En analyse univariée : dans chaque groupe et pour chaque RPC, les pourcentages d'adhésion avant intervention ont été comparés aux pourcentages d'adhésion après intervention à l'aide du test du X^2 de Pearson, aux risques α 5 % et β 10 %. Les différences statistiquement significatives sont mentionnées dans le tableau par * (RPC 6, 7 et 10).

En analyse multivariée : nous avons recherché l'existence d'un effet groupe (S1/S2), d'un effet période (avant/après intervention) ou d'une interaction groupe x période sur l'évolution des pourcentages d'adhésion à chaque critère (% après - % avant intervention) dans les deux groupes. Pour cela, nous avons utilisé le modèle de régression logistique hiérarchique (avec $\alpha = 5$ % et $\beta = 10$ %) [143], en ajustant les résultats sur les caractéristiques des patients qui différaient significativement entre les deux périodes. Les résultats de ces analyses figurent dans les trois dernières colonnes du tableau.

Nous présentons ici l'évolution des pratiques de prescription des IEC dans les deux groupes d'étude et discutons l'efficacité de l'intervention mise en œuvre.

Thilly N, Briançon S, Juillière Y, Dufay E, Zannad F. Improving ACE inhibitor use in patients hospitalised with systolic heart failure : a cluster randomised controlled trial. Journal of evaluation in Clinical Practice 2003, à paraître.

AM/pf
28 April 2003

Dr. N. Thilly
Service d'épidémiologie et évaluation cliniques
Hopital Marin
CHU Nancy
CO no. 34
54000 Nancy
FRANCE

Professor of Public Health Sciences
Barts and the London Queen Mary's
School of Medicine and Dentistry
c/o P.O. Box LB48
London EC1A 1LB
UK

Telephone 020 - 8525 - 8665

Facsimile 020 - 8525 - 8661

Dear Dr. Thilly

**Improving ACE inhibitor use in patients hospitalized with systolic heart failure:
a cluster randomized control trial**

Thank you for your letter with submission of 21 April 2003.

Your paper was reviewed this morning by the Commissions Review Group which normally exercises the peer review function for invited manuscripts but which we also use to fast-track unsolicited material, depending on its workload.

I am delighted to tell you that the Group met this morning and had no substantive criticism of your work and on the basis of their advice I am happy to confirm acceptance of your paper for publication in the *Journal of Evaluation in Clinical Practice*.

In order to proceed I should be grateful if you would (1) provide an identical copy of the article on disc or e-mail it to the above account & (2) complete the enclosed copyright assignment form and return it to the above address or fax it to 020 - 8525 - 8661.

Do keep the *Journal* in mind for further such interesting work.

I look forward to hearing from you and in the interim send kind regards.

Yours sincerely



Professor Andrew Miles

Professor of Public Health Sciences/

Editor-in-Chief, *Journal of Evaluation in Clinical Practice*

**IMPROVING ACE INHIBITOR USE IN PATIENTS HOSPITALISED
WITH SYSTOLIC HEART FAILURE : A CLUSTER RANDOMISED CONTROLLED TRIAL**

Nathalie Thilly¹, Serge Briançon², Yves Juillière³, Edith Dufay⁴, and Faiez Zannad⁵

Affiliations

¹ Research Assistant, Service d'épidémiologie et évaluation cliniques (UPRES EA3444), CHU Nancy, 54000 Nancy, FRANCE

and Pharm D, Service de pharmacie, CH Lunéville, 54301 Lunéville, FRANCE

² MD PhD, professor, Service d'épidémiologie et évaluation cliniques (UPRES EA3444), CHU Nancy, 54000 Nancy, FRANCE

³ MD PhD, professor, Département des maladies cardiovasculaires (UPRES EA2403), CHU Nancy, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, FRANCE

⁴ Pharm D, Service de pharmacie, CH Lunéville, 54301 Lunéville, FRANCE

⁵ MD Ph D, professor, Département des maladies cardiovasculaires (UPRES EA2403), CHU Nancy, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, FRANCE

and Centre d'Investigation Clinique, CHU Nancy, 54200 Dommartin lès Toul, FRANCE

Correspondence

Correspondence Dr N. Thilly Service d'épidémiologie et évaluation cliniques Hôpital
Marin CHU Nancy CO n°34 54000 Nancy France

Tél : 03 83 85 21 63 Fax : 03 83 85 12 05 E.mail : n.thilly@chu-nancy.fr

Running title : Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure

Keywords : Angiotensin-converting enzyme inhibitors; Clinical practice guidelines;
Medical audit; Randomised controlled trial; Systolic heart failure.

ABSTRACT

Rationale – The efficacy of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in treating heart failure is well established, but there is concern that these agents are underutilised.

Aims and objectives – To evaluate the effect of developing and implementing Clinical Practice Guidelines (CPGs) on the quality of care given to patients receiving ACE inhibitors for systolic heart failure.

Methods – Twenty cardiology units in Lorraine (France) were randomised to an experimental (n=10) or a control group (n=10). In each experimental unit, physicians were involved in drafting and implementing CPGs; those at control units were not. Practice surveys were conducted in all units before and after the intervention ; 723 patients with heart failure and less than 75 years old were included. The main outcome was compliance with the CPGs.

Results – Before intervention, clinicians in both groups were already compliant with CPGs relating to indications and contra-indications, adverse effects management, concomitant therapy and monitoring of biologic factors. After intervention, adherence to others CPGs was generally better in the experimental group. Compliance with the CPG relating to ACE inhibitor dose on discharge was higher in the experimental group ($p=0.003$). Compliance with CPGs relating to increasing ACE inhibitors doses ($p<0.0001$) and the contents of discharge letter ($p=0.02$) improved in all units between the two periods.

Conclusion – These results suggest that physicians involved in drafting and implementing CPGs are more likely to comply with them.

1. INTRODUCTION

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are considered the cornerstone of therapy for systolic heart failure. They not only reduce mortality and morbidity in symptomatic patients (The CONSENSUS trial study group 1987; The SOLVD investigators 1991; Cohn *et al.* 1991; Pfeffer *et al.* 1992; The AIRE study investigators 1993; Kober *et al.* 1995; Garg & Yusuf 1995; Hall *et al.* 1997; Szabo *et al.* 1997; Massie 1998), but also slow progression of the disease in asymptomatic individuals with left ventricular systolic dysfunction (The SOLVD investigators 1992; Kleber *et al.* 1992). The therapeutic efficacy involves using high doses of ACE inhibitors that have been validated in clinical trials.

Yet, despite numerous consensus conferences and official guidelines (Société Canadienne de Cardiologie 1994; ACC/AHA Task Force 1995; Kleber & Wensel 1996; Adams *et al.* 1997; Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology 1997; The membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure 1999; Remme *et al.* 2001), ACE inhibitors remain underused in congestive heart failure worldwide (Bart *et al.* 1997; Husten 1998; Philbin 1998; Bungard *et al.* 2001). EPICAL (*Epidémiologie de l'Insuffisance cardiaque Avancée en Lorraine*), a 1994 epidemiological investigation of advanced heart failure in Lorraine, France (Zannad *et al.* 1999; Echemann *et al.* 2000), confirmed the international results. In this context, it was essential to optimise the ACE inhibitors' management in systolic heart failure.

In 1998, a Hospital Clinical Research Program (Thilly *et al.* 2002) supported by the French Ministry of Health began in cardiology units involved in EPICAL. The aim was to investigate whether involving physicians in the development and implementation of

Clinical Practice Guidelines (CPGs) improved the quality of care given to their patients. The present cluster randomised controlled trial looks at compliance with CPGs concerning ACE inhibitor therapy in systolic heart failure in cardiology units where staff drafted and received the guidelines, compared with those where they did not.

2. METHODS

Setting

Twenty of 21 adult cardiology units in the public hospitals of Lorraine participated (Appendix). After matching for number of annual admissions, they were randomised to the experimental group (with guidelines) or the control group (no guidelines). Units and practitioners' characteristics are presented in Table 1. Two university units on the same hospital site were deliberately assigned to the same (experimental) group in order to avoid contamination.

CPG development and implementation

In each of the experimental units, depending on its size, one or two referee cardiologists were appointed in order to contribute to the development and implementation of CPGs (Appendix). The guidelines were formulated between December 1998 and June 1999 using a standardised procedure involving literature analysis and expert opinion (Field & Lohr 1990), as reported in detail elsewhere (Thilly *et al.* 2002). Eventually, seventeen CPGs were adopted and classified under four headings: indications and contra-indications of ACE inhibitors prescription; dosages and treatment monitoring; management of adverse effects; and contra-indicated concomitant therapy. Between March and June 2000, referees at each experimental unit presented the validated CPGs to their colleagues as part of a comprehensive educational program. These

presentations, followed by discussion with case-reports were supported by educational materials including audio-visual and computer-produced information. Each physician received the CPGs published as a booklet .

Survey design

A “before-after” survey was conducted in both groups of units between March and June 1998 (before the development-implementation of the CPGs) and between September and December 2000 (after the development-implementation of the CPGs). An external medical record audit method was used to compare the evolution in the use of ACE inhibitors between the two groups. Inclusion criteria for patients were: age less than 75 years; systolic heart failure (Left Ventricular Ejection Fraction \leq 45%); and hospitalisation for more than 24 hours at a participating unit. A main or secondary diagnosis of congestive heart failure conforming to IDC-10R was required (OMS 1993). With power set at 90% and alpha at 5%, a population of 800 was necessary to detect a difference in compliance of 20% in the experimental group, assuming there was no compliance change in the control group.

Data collection

Data collected from medical records comprised demographic, clinical, and therapeutic characteristics of the patients (Tables 2 and 3); and informations to judge the medical practice compliance with CPGs. Outcomes were the seventeen compliance rates with CPGs. Compliance was scored as 1 if the guideline was followed, 0 if not.

Statistical analysis

The effect of guidelines on quality of care was determined using generalised linear modelling procedures appropriate for hierarchical data. Compliance's levels were modelled through logistic regressions as a function of the group, the period and their interaction, adjusted for patient characteristics that differed statistically between 1998 and 2000. The significance level was set at 5% in a two-side test. Statistical analyses were performed using the SAS[®] statistical package.

3. RESULTS

3.1. Patients' characteristics

Demographic and clinical characteristics (Table 2) : The incidence of pulmonary oedema was significantly higher in 2000 than in 1998 regardless of group, and valvular disease was less often associated with heart failure. In the experimental group, hospital stays were shorter in 2000 than 1998 and the respiratory disease was less often founded. The Left Ventricular Ejection Fraction of the control group was greater in 2000 than in 1998. No other significant changes were observed.

Therapeutic characteristics (Table 3) : Experimental group patients received significantly more drugs in 2000 than in 1998. The increase concerned loop and thiazide diuretics, followed by potassium salts, potassium-sparing diuretics, beta-blockers, digitalis glycosides and amiodarone. Control unit patients were more likely in 2000 than in 1998 to be prescribed potassium-sparing diuretics, and less likely to be given digitalis glycosides. A trend towards increased beta-blocker prescription was noted in 2000.

On admission in 1998, 45.2% of experimental group patients were receiving ACE inhibitors, compared with 54.5% in 2000 ($p = 0.07$). Figures in the control group were 53.7% and 51.8%, respectively.

3.2. ACE inhibitors use on discharge

In 1998, 81.2% of experimental patients were receiving ACE inhibitors on discharge, compared with 82.0% in 2000. Control group figures were 71.2% and 71.0%, respectively. In both 1998 ($p = 0.02$) and 2000 ($p = 0.02$), ACE inhibitors were prescribed significantly more often in the experimental group than to controls.

3.3. Compliance with CPGs

In 1998, among the seventeen CPGs, the eleven relating to indications and contra-indications, adverse effects management, concomitant therapy, and monitoring of biologic factors were already well observed by clinicians ; they were then excluded from further analysis as practices were not open to improvement. However, recommendations for target doses and record keeping were adhered to in fewer than 50% of cases (Table 4).

Experimental group : Compliance with the CPG concerning ACE inhibitor dose on discharge was significantly better in 2000 than in 1998 ($p < 10^{-4}$). No difference was observed between 2000 and 1998 in compliance with the CPG relating to increasing the dose ($p = 0.09$), with an evident lack of statistical power.

Compliance with the CPG concerning discharge letter content was significantly better for the first two items (dosage and how to increase it) in 2000 than in 1998 ($p < 0.02$, $p < 0.02$). The effect size of the CPG concerning noting reasons for discontinuation in the medical file was too small to detect any significant difference.

Control group : Compliance with the CPG concerning ACE inhibitor dose on discharge was significantly better in 2000 than in 1998 ($p < 0.02$). However, the difference was not as great as in the experimental group, and improvement was easier because the baseline rate was lower (28.0% versus 48.8%). No difference in compliance with the CPG for increasing the ACE inhibitor dose (which was lower in 2000 than 1998), was observed.

Whatever the item, there was no difference in compliance with the CPG relating to discharge letter content between 1998 and 2000. The effect size was too weak to detect any significant difference in the CPG relating to noting reasons for discontinuation in the medical file.

Logistic regression analysis (Table 5) evidenced that, compared with controls, compliance was significantly better in the experimental group for the CPG relating to ACE inhibitor dose on discharge ($p = 0.003$). Regardless of group, compliance was better in 2000 than in 1998 with recommendations concerning increasing the ACE inhibitor dose ($p < 0.0001$) and the content of discharge letters ($p = 0.02$ for the target dose and how to reach it). Logistic regression was not applied to the CPG relating to recording reasons for discontinuation in the medical file because of the weak effect size.

4. DISCUSSION

Compared to the international literature and the EPICAL study (Zannad *et al.* 1999; Echemann *et al.* 2000), ACE inhibitors have been widely prescribed to treat heart failure since 1998. Conversely, recommendations for dosing and record keeping are not necessarily followed. The baseline rates appeared to differ, particularly for the CPGs

relating to the ACE inhibitors doses on discharge and the mention of discontinuation in medical records, indicating that cardiology units did not have the same baseline of conformed medical decisions. However, it is the difference between the time periods for the both groups which is important for the comparison rather than the comparison between the both groups.

The number of medical decisions compliant with CPGs increased more in the experimental group than among controls, suggesting that involvement in drafting and implementing them was beneficial, even though the change did not reach significance. Two reasons may explain the lack of significance. Firstly, to impute the practice modifications between the two periods to CPGs, the state-of-the-art treatment should not have been modified over the selected period. In actual fact, the therapeutic management changed over this period in response to the findings of studies using beta-blockers and spironolactone (Australia/ New Zealand heart failure research collaborative group 1997; CIBIS II investigators and committee 1999; MERIT-HF Study Group 1999; Pitt *et al.* 1999); then, guidelines published since 1999 (The membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure 1999; Remme *et al.* 2001) have emphasised that all patients with systolic heart failure should receive an ACE inhibitor and every effort should be made to increase the dose to the target used in clinical trials (Packer *et al.* 1999; Massie *et al.* 2001; Tang *et al.* 2002). The guidelines and international literature published in 1999 and 2000 may explain the increased compliance with recommendations concerning target doses of ACE inhibitors seen in both the experimental group ($p < 10^{-4}$) and controls ($p < 0.02$). Secondly, not all guidelines apply in all cases. For example, increasing the ACE inhibitor dose was relevant only when doses were below target on admission. Similarly, entry of reasons

for discontinuation in the medical file was applicable only if ACE inhibitors were discontinued during hospitalisation. Such exclusions may reduce the sample size enough to rule out reliable analysis.

Concerning the way to improve the quality of care, a few studies have been published but many controversies remain. Simply distributing guidelines and published reports from consensus conferences does not change practice (Freemantle *et al.* 2000). Interventions such as involving local physicians in the development of guidelines, dissemination of information by local opinion leaders, use of algorithms linked with patient records, patient reminders, outreach visits, and chart review with feedback have an inconsistent effect (Woolf *et al.* 1999; Welsby 2002). The ability of guidelines to significantly improve patient care depends on many factors including the clinical setting (Grilli & Lomas 1994) and how the recommendations are developed, disseminated, and implemented (Eddy 1990). In a systematic review of 91 studies, Grimshaw *et al.* (2001) concluded that guidelines are most likely to change clinical behaviour when developed by physicians they are aimed at, disseminated in a specific educational program, and implemented via patient-specific reminders during consultations. However, in North America at least, educational outreach is reported to have had little effect on prescribing and preventive care (Oxman *et al.* 1995). Our results show that medical practice is more often in line with guidelines in the units whose practitioners drafted and received them. However, the question arises of whether the changes seen in the experimental group here are attributable to involvement in drafting CPGs, their implementation, or both. In a next stage, we plan to address it by looking at the effect of implementing CPGs on ACE inhibitor use in control units. We will thus answer to this last interrogation. But a few other questions remains not yet settled: what are the measures to involve physicians

PUBLICATION

in quality assurance programs ?, what are the adapted implementation strategies for which subject and what reason of non-compliance ?, what is the stability of the compliance level over time ?

APPENDIX

Investigating centres :

CHU de Nancy : Hôpital central, Hôpitaux de Brabois ; Hôpitaux de : Bar le Duc, Briey, Epinal, Freyding-Merlebach, Forbach, Lunéville, Metz (Bon Secours, Ste Blandine), Mont st Martin, Neufchateau, Pont à Mousson, Remiremont, Saint Avold, Saint Dié, Sarrebourg, Thionville, Verdun, Vittel.

Referee cardiologists:

N. Baille (Metz – Ste Blandine), J.L. Bourdon (Saint Dié), J.F. Bruntz (Nancy), P. Coulon (Sarrebourg), A. Grentzinger (Nancy), R. Krafft (Nancy), F. Moulin (Nancy), M. Parisot (Briey), M.A. Preiss (Bar le Duc), J.P. Preiss (Nancy), J.Y. Thisse (Thionville), J.L. Weber (Lunéville).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank : All the referee cardiologists, and
Michèle Kessler MD PhD, Professor, Service de Nephrology, CHU
Nancy, France
For scientific collaboration

Funding : The study was funded by grants from l'Institut Electricité Santé; la
Fondation pour la Recherche Médicale; and le Ministère de la Santé
(Projet Hospitalier de Recherche Clinique 1998).

REFERENCES

- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators (1993) Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 324, 821-828.
- Adams, K.F. Jr, Ellis, M.L., Williamson, K.M. & Patterson, J.H. (1997) The AHCPR clinical practice guideline for heart failure revisited. *The Annals of Pharmacotherapy* 31, 1197-1204.
- American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) Task Force on Practice Guidelines Committee on Evaluation and Management of Heart Failure (1995) Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 26, 1376-1398.
- Australia / New Zealand heart failure research collaborative group (1997) Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 349, 375-380.
- Bart, B.A., Gattis, W.A., Diem, S.J. & O'Connor, C.M. (1997) Reasons for underuse of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *The American Journal of Cardiology* 79, 1118-1120.

PUBLICATION

- Bungard, T.J., McAlister, F.A., Johnson, J.A. & Tsuyuki, R.T. (2001) Underutilisation of ACE inhibitors in patients with congestive heart failure. *Drugs* 61, 2021-2033.
- CIBIS II Investigators and Committee (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet* 353, 9-13.
- Cohn, J.N., Johnson, G., Ziesche, S. *et al.* (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 325, 303-310.
- The CONSENSUS trial study group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England Journal of Medicine* 316, 1429-1435.
- Echemann, M., Zannad, F., Briançon, S., Juilliere, Y., Mertes, P.M., Virion, J.M. & Villemot, J.P. (2000) Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction : the EPICAL study. *European Heart Journal* 139, 624-631.
- Eddy, D.M. (1990) Guidelines for policy statements : the explicit approach. *Journal of the American Medical Association* 263, 2239-2243.

PUBLICATION

- Field, M.J. & Lohr, N. (1990) Clinical Practice Guideline. Direction for a new program. Institute of Medicine. National Academy Press, Washington DC.
- Freemantle, N., Harvey, E.L., Wolf, F., Grimshaw, J.M., Grilli, R. & Bero, L.A. (2000) Printed educational materials : effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2, CD000172.
- Garg, R. & Yusuf, S. (1995) Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitor on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Journal of the American Medical Association* 18, 1450-1456.
- Grilli, R. & Lomas, J. (1994) Evaluating the message : the relationship between compliance rate and the subject of a practice guideline. *Medical Care* 32, 202-213.
- Grimshaw, J.M., Shirran, L., Thomas, R., Mowatt, G., Fraser, C., Bero, L., Grilli R., Harvey, E., Oxman, A., O'Brien, M.A. (2001) Changing provider behavior : an overview of systematic review of interventions. *Medical Care* 39 (suppl 2), II2-45.
- Hall, A.S., Murray, G.D. & Ball, S.G. (1997) Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction : AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. *Lancet* 349, 1493-1497.

- Husten, L. (1998) ATLAS shows global undertreatment of heart failure (letter). *Lancet* 351, 1035.
- Kleber, F.X., Niemöller, L. & Doering, W. (1992) Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure : results of the Munich Mild Heart Failure Trial. *British Heart Journal* 67, 289-296.
- Kleber, F.X. & Wensel, R. (1996) Current guidelines for the treatment of congestive heart failure. *Drugs* 51, 89-98.
- Kober, L., Torp-Pederson, C., Carlsen, J.E., Bagger, H., Eliassen, P., Lyngborg, K., Videbaek, J., Cole, D.S., Auclert, L., Pauly, N.C. (1995) A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *The New England Journal of Medicine* 333, 1670-1676.
- Massie, B.M. (1998) 15 years of heart-failure trials : what have we learned ? *Lancet* 352(suppl 1), S129-S133.
- Massie, B.M., Armstrong, P.W., Cleland, J.G., Horowitz, J.D., Packer, M., Poole-Wilson, P.A., Ryden, L. (2001) Toleration of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure : results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment Lisinopril and Survival. *Archives of Internal Medicine* 161, 165-171.

- The membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure (1999) Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology* 83(2A), 1A-38A.
- MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353, 2001-2007.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1993) Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes – dixième révision, Genève.
- Oxman, A.D., Thomson, M.A., Davis, D.A. & Haynes, R.B. (1995) No magic bullets : a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Canadian Medical Association Journal* 153, 1423-1431.
- Packer, M., Poole-Wilson, P.A., Armstrong, P.W., Cleland, J.G., Horowitz, J.D., Massie, B.M., Ryden, L., Thygesen, K., Uretsky, B.F. (1999) 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* 100, 2312-2318.
- Pfeffer, M.A., Braunwald, E., Moye, L.A. *et al.* for the SAVE investigators (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 327, 669-677.

- Philbin, E.F. (1998) Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. *Clinical Cardiology* 21, 103-108.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., Wittes, J. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *The New England Journal of Medicine* 10, 709-717.
- Remme, W.J., Swedberg, K. & the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 23, 426-427.
- Société Canadienne de Cardiologie (1994) Rapport de la conférence consensuelle. Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque. *The Canadian Journal of Cardiology* 6, 635-654.
- The SOLVD investigators (1991) Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine* 325, 293-302.
- The SOLVD investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England Journal of Medicine* 327, 685-691.

- Szabo, B.M., Van Veldhuisen, D.J., De Graeff, P.A. & Lie, K.I. (1997) Alterations in the prognosis of chronic heart failure : an overview of the major mortality trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 11, 427-434.
- Tang, W.H., Vagelos, R.H., Yee, Y.G., Benedict, C.R., Willson, K., Liss, C.L. & Fowler, M.B. (2002) Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 39, 79-82.
- Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology (1997) The treatment of heart failure. *European Heart Journal* 18, 736-753.
- Thilly, N., Briançon, S., Juillière, Y., Dufay, E. & Zannad, F. (2002) Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure : practice versus Guidelines. *Journal of Pharmacy Technology* 18, 229-239.
- Welsby, P.D. (2002) Evidence-based medicine, guidelines, personality types, relatives and absolutes. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 8, 163-166.
- Woolf, S.H., Grol, R., Hutchinson, A., Eccles, M. & Grimshaw, J. (1999) Clinical guidelines : potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *British Medical Journal* 318, 527-530.

PUBLICATION

- Zannad, F., Briançon, S., Juillière, Y., Mertes, P.M., Villemot, J.P., Alla, F., Virion, J.M. & the EPICAL investigators (1999) Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure : the EPICAL study. *Journal of the American College of Cardiology* 33, 734-742.

Table 1 Cardiology units and practitioners' characteristics

Cardiology units' characteristics	Experimental group	Control group	Significance (p value)
No of units	10	10	–
No of units with university connections	2	0	–
Mean (SD) No of beds	36.3 (22.3)	29.6 (11.1)	0.41
Mean (SD) No of annual admissions	1797.2 (1190.6)	1439.6 (838.3)	0.45
Mean (SD) No of annual hospital days	9361.7 (5019.5)	7839.1 (3707.5)	0.46
Mean (SD) No of practitioners (full-time equivalents)	3.9 (2.9)	3.8 (2.9)	0.95
Practitioners' characteristics	Experimental group	Control group	Significance (p value)
No of practitioners	48	39	–
No (%) of male	81.8	94.3	0.03
Mean (SD) No of years in practice	14.0 (10.4)	17.1 (7.9)	0.12
Status (%) :			
- No of HP*, university professor	13.6	0	–
- No of HP full-time	47.7	71.8	
- No of HP part-time	27.3	28.2	
- No of assistant	11.4	0	
No (%) of activity outside hospital	27.3	25.7	0.89

* HP : hospital practitioner

Table 2 Patients' characteristics

	Experimental group			Control group		
	1998	2000	<i>p</i> value	1998	2000	<i>p</i> value
No of patients	208	187	–	162	166	–
No (%) of male	73.6	77.5	0.36	74.7	74.7	1.0
Mean (SD) age (years)	64.2 (9.1)	63.6 (8.9)	0.45	65.4 (8.0)	64.6 (8.4)	0.39
Mean (SD) No of length of stay (days)	11.9 (7.4)	10.4 (6.4)	0.04	9.2 (6.3)	9.5 (5.4)	0.68
No (%) of heart failure main diagnosis	78.4	80.7	0.56	79.0	77.1	0.68
Mean (SD) LVEF (%)	31.3 (9.2)	31.4 (9.0)	0.89	29.2 (11.9)	33.0 (10.3)	0.002
No (%) of pulmonary oedema	43.3	66.8	10⁻⁵	35.2	64.5	10⁻⁷
No (%) of first decompensation	40.4	33.2	0.14	27.8	36.1	0.11
Time since heart failure diagnosis (%)* :						
- No < 1 year	14.4	17.1	0.46	12.3	15.6	0.39
- No ≥ 1 year	38.0	34.8		45.7	25.9	
- No of unknown or unrecorded	47.6	48.1		42.0	58.5	
Cardiovascular disease (%) :						
- No of hypertension	52.9	54.5	0.74	50.0	54.8	0.38
- No of non sinus cardiac rhythm	38.5	43.3	0.06	48.1	47.6	0.92
- No of valvular disease	51.2	33.7	0.001	42.0	23.5	0.001
- No of coronary disease	48.0	55.6	0.14	52.4	59.6	0.19
Associated diseases (%) :						
- No of respiratory	20.2	30.3	0.02	35.8	28.9	0.18
- No of arterial	13.0	18.2	0.15	11.1	16.9	0.13
- No of renal	24.0	19.8	0.31	18.5	13.9	0.25

* Comparison between patients with duration < 1 year and patients with duration ≥ 1 year or unknown

Table 3 Patients' treatment on admission

	Experimental group			Control group		
	1998	2000	<i>p</i> value	1998	2000	<i>p</i> value
Mean (SD) No of cardiovascular drugs	3.23 (1.54)	4.82 (1.62)	0.0001	4.67 (1.38)	4.80 (1.46)	0.41
No (%) of treatment by :						
- ACE inhibitors	45.2	54.5	0.08	53.7	51.8	0.75
- Loop and thiazide diuretics	75.0	92.5	10⁻⁶	96.9	96.9	1.0
- Potassium-sparing diuretics (including spironolactone)	11.5 (75.0)	34.7 (78.5)	10⁻⁷ (10⁻⁶)	17.3 (53.6)	27.1 (82.2)	0.03 (10⁻³)
- Digitalis glycosides	27.9	38.0	0.03	48.7	35.5	0.02
- Beta-blockers	6.7	27.3	10⁻⁷	16.7	24.7	0.07
- Nitrates	40.4	43.8	0.48	50.0	53.6	0.51
- Angiotensin II antagonists	2.4	5.9	0.08	3.1	3.6	0.79
- Amiodarone	16.3	26.7	0.01	36.4	33.7	0.61
- Potassium salts	42.8	79.7	10⁻⁹	85.2	79.5	0.18

Table 4 Compliance with CPGs relating to target doses and record keeping*

ELEMENTS	EXCEPTIONS	EXPERIMENTAL GROUP		CONTROL GROUP	
		1998	2000	1998	2000
On discharge, ACE inhibitor treatment should be prescribed at doses recommended in the CPGs ⁽¹⁾ .	-mention in discharge letter of dose to be reached -serum creatinine > 3 mg/dl -symptomatic low blood pressure -serum potassium > 5.5 mmol/l	48.8 % (80 / 164)**	72.0 % (107 / 149)	28.0 % (29 / 105)	44.0 % (49 / 112)
ACE inhibitor treatment prescribed at doses below the target on admission should be increased during hospitalisation ⁽²⁾ .	-acute renal dysfunction -serum creatinine > 3 mg/dl -symptomatic low blood pressure -serum potassium > 5.5 mmol/l -serum sodium < 130 mmol/l -history of hypersensitivity to ACEIs -history of angioneurotic oedema / ACEIs -bilateral stenosis of the renal artery	45.0 % (27/60)	61.0 % (30 / 49)	39.0 % (23 / 59)	33.0 % (16 / 49)
When the ACE inhibitor regimen on discharge is lower than the highest clinically and biologically tolerated dose, the discharge letter should mention ⁽³⁾ :					
- the dosage to be reached		5.6 % (5 / 90)	17.0 % (9 / 52)	5.0 % (4 / 78)	5.0 % (3 / 66)
- how the increase is to be implemented		4.4 % (4 / 90)	15.0 % (8 / 52)	4.0 % (3 / 78)	6.0 % (4 / 66)
- clinical and laboratory monitoring required		14.4 % (13 / 90)	27.0 % (14 / 52)	6.0 % (5 / 78)	9.0 % (6 / 66)
Reasons for discontinuation of ACE inhibitors should be recorded in the patients' medical file ⁽⁴⁾ .		22.0 % (2 / 9)	80.0 % (8 / 10)	54.5 % (6 / 11)	42.9 % (6 / 14)

Compliance assessed on the basis of :

- (1) patients receiving ACEIs with the official indication 'for congestive heart failure' on discharge
- (2) patients receiving ACEIs at a dose below target on admission
- (3) patients receiving ACEIs at a dose below target on discharge
- (4) patients in whom ACEIs were discontinued during hospitalisation and re-established on discharge

* 100% achievement expected for each CPG

** (a/b) = % where

a= No of patients in whom the element conforms or concerned by exceptions

b= No of patients in which the CPG is measured

PUBLICATION

Table 5 Association between the CPGs and the group, the period, and the group/period interaction (logistic regression)

CPG	EFFECTS	OR	95 % CI	p VALUE
ACE inhibitor dose on discharge	Group C	1		
	E	2.3	[1.3-3.9]	0.003
	Period 98	1		
	00	2.7	[1.7-4.4]	<0.0001
	Group/period interaction	1.4	[0.7-2.9]	0.40 (NS)
Increasing ACE inhibitor dose	Group C	1		
	E	1.6	[0.7-3.8]	0.25 (NS)
	Period 98	1		
	00	1.9	[0.8-4.6]	0.15 (NS)
	Group/period interaction	2.0	[0.6-7.1]	0.26 (NS)
Discharge letter to mention target dose	Group C	1		
	E	1.3	[0.3-5.3]	0.74 (NS)
	Period 98	1		
	00	4.6	[1.3-15.9]	0.02
	Group/period interaction	6.0	[0.8 ; 44.2]	0.08 (NS)
Discharge letter to mention how to increase dose	Group C	1		
	E	1.7	[0.3-11.5]	0.59 (NS)
	Period 98	1		
	00	6.6	[1.3-33.9]	0.02
	Group/period interaction	4.1	[0.4-40.9]	0.22 (NS)
Discharge letter to mention clinical and biologic monitoring	Group C	1		
	E	2.8	[0.8-9.5]	0.10 (NS)
	Period 98	1		
	00	1.9	[0.7-5.1]	0.20 (NS)
	Group/period interaction	1.2	[0.2 ; 6.4]	0.81 (NS)

Adjusted for patient characteristics that differed statistically significantly between 1998 and 2000

ACE = angiotensin-converting enzyme ; OR = odds ratio ; CI = confidence interval ; NS = non significant

C = control ; E = experimental.

3. Discussion

Depuis de nombreuses années, l'utilité des recommandations médicales est discutée [32,41]. Certains auteurs se sont interrogés sur leur capacité à améliorer la qualité des soins. Ainsi, dès 1987, l'utilité et l'efficacité des conférences de consensus ont été mises en cause [146]. J. Kosecoff a analysé l'évolution des pratiques, après diffusion par courrier des recommandations de quatre conférences de consensus du National Institute of Health. Le suivi de douze recommandations issues de ces quatre conférences de consensus a été évalué. L'adhésion des praticiens aux recommandations n'a pas significativement changé en moyenne entre avant et après leur diffusion [146].

En réalité, pendant de nombreuses années, les sociétés scientifiques se sont essentiellement intéressées à la méthode d'élaboration des recommandations. La mise en œuvre et l'évaluation de leur impact constituent une étape fondamentale mais trop longtemps négligée ; la mise en œuvre se limitait généralement à la simple diffusion, dont on sait aujourd'hui qu'elle est inefficace pour modifier les pratiques [44,147,148], et l'évaluation était souvent soit inexistante soit de méthodologie critiquable. Jusqu'en 1993, J.M. Grimshaw ne recense que 91 études publiées, dont une seule française [149], évaluant selon une méthodologie rigoureuse l'impact des différentes modalités de mise en œuvre des recommandations sur les pratiques ou les résultats de soins [150].

Actuellement, on peut regretter la rareté des travaux français de méthodologie valide dans le domaine de la mise en œuvre des recommandations médicales. Néanmoins, les résultats des quelques travaux existants sont cohérents avec ceux de la littérature internationale. Ils restent malgré tout trop rares pour pouvoir conclure de manière formelle sur la possible transposition des résultats des études étrangères au système de santé français. En effet, on retrouve, en 2000, seulement quatre études françaises [149,151-153] de mise œuvre de recommandations dont la méthode d'évaluation est valide [42] (cf. p 8). Deux d'entre

Tableau V. Etudes d'intervention, de méthodologie d'évaluation valide, réalisées par des équipes françaises

Auteur Date	Type d'étude	Type d'intervention	Type de recommandations	Cible	Thème	Critères de jugement	Principaux résultats
Durand-Zaleski 1992	Pseudo série Chronologique (3 points avant, 2 points après)	- mailing cible - réunions de formation spécifique - limitation du nombre de prescripteurs - retour d'information	Conférence de consensus	Hôpital	Albumine	- consommation d'albumines	- \searrow de 40 % des consommations dans l'année suivante - maintien à 2 ans
Boissel 1995	Essai randomisé (unité : cabinet de médecins généralistes)	- séminaire de formation (1 journée)	Recommandations locales	Médecins généralistes	Dépistage cancer du sein et du col de l'utérus	- nombre de mammographies prescrites - nombre de frottis cervicaux prescrits	- \nearrow non significative du nombre de mam- mographies prescrites - \searrow du nombre de frottis cervicaux prescrits
Auleley 1997	Essai randomisé (unité : service)	- diffusion - retour d'information - reminder papier	RPC	Hôpital	Traumatismes de cheville	- % de malades ayant des radiographies	- \searrow du % de malades ayant des radiographies de 20%
Pazart 1999	Série chronologique	- diffusion - article presse spécialisée - mailing ciblé	Conférence de consensus	Hôpital	Polyglobulie	- consommation de P32 - consommation de pipobronan - consommation d'hydroxyurée	- \searrow des consumma- tions de P32 - \nearrow des consumma- tions de pipobronan - pas de modification des consommations d'hydroxyurée

[D'après Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales. Paris : ANAES, 2000,

elles sont des essais randomisés [151,152]. Le tableau V [41] résume les principales caractéristiques de ces quatre études.

Dans notre étude, la mise en œuvre des recommandations médicales associe plusieurs méthodes. Ces méthodes sont les suivantes :

1. L'identification préalable des points de désaccord entre les différents cardiologues et entre les cardiologues et la littérature internationale. Ces points de désaccord ont été mis en évidence par les réponses au questionnaire d'enquête sur les "pratiques idéales", envoyé à tous les prescripteurs du groupe intervention (S1). Cette enquête constitue un état des lieux sur les connaissances initiales des cardiologues. Elle avait pour but de les amener à se remémorer la thématique en regard des données actuelles de la science et à s'interroger sur leurs propres pratiques. La connaissance des points de désaccord devait également aider le comité de pilotage à conduire les étapes ultérieures de formalisation des RPC.
2. La formalisation d'un consensus régional à partir des recommandations internationales [124-128], par quatorze cardiologues représentant les dix services de soins. Ainsi, notre intervention ne se résume pas à diffuser des recommandations selon différentes stratégies, mais commence par l'adaptation de ces recommandations à la situation sanitaire locale. Il s'agit là de la première étape mais également de l'étape fondamentale dans notre stratégie de mise en œuvre de recommandations officielles. Cette formalisation doit permettre aux cardiologues prescripteurs de s'approprier les recommandations. En effet, les expériences menées jusqu'ici tendent à démontrer que c'est l'élaboration ou l'adaptation des recommandations par ceux-là mêmes qui sont chargés de les appliquer, qui a le plus de chance d'obtenir un résultat. Le choix de médecins locaux pour définir ou adapter les recommandations nationales ou internationales est un élément important qui favorise leur passage dans la pratique locale [29,154,155].
3. Les leaders d'opinion. Les deux cardiologues du comité de pilotage sont reconnus par la communauté scientifique, et à fortiori par leurs confrères, pour leurs compétences

dans les domaines de l'insuffisance cardiaque et de la pharmacologie des médicaments cardio-vasculaires. En tant qu'experts, ils ont participé à la rédaction des propositions de RPC et étaient chargés de les faire accepter par leurs confrères, sans pour autant limiter leur libre expression. En effet, la méthode utilisée permettait aux cardiologues référents d'émettre un avis sur chaque proposition, soit au moment du débat, soit au moment du vote. Finalement, le recours aux deux cardiologues "experts" ne représente ni plus ni moins qu'une stratégie mise en œuvre pour relayer l'information scientifique (recommandations internationales) auprès des utilisateurs potentiels par l'intermédiaire de leaders d'opinion.

4. La distribution de matériels audiovisuels (diapositives, disquettes ou transparents) et de documents imprimés consacrés aux RPC régionales (cf. annexe 2) à tous les cardiologues référents, représentant la totalité des services du groupe intervention. Ces différents supports d'information devaient les aider à diffuser les RPC dans leurs propres services. Les référents étaient chargés de distribuer les plaquettes imprimées, valorisation du résultat de leur travail de formalisation du consensus, à l'ensemble de leurs confrères prescripteurs.
5. La formation médicale continue "interactive". Les réunions consacrées à la diffusion des RPC par chaque référent à l'ensemble de ses confrères peuvent être considérées comme des formations continues de type "interactif". En effet, les prescripteurs étaient à cette occasion formés sur les RPC et participaient de manière active au moment de la présentation des cas cliniques. Ces formations interactives constituent une étape essentielle dans la promotion de l'outil d'aide à la prescription formalisée par les référents.
6. Les visites à domicile. L'intervention d'un des membres du comité de pilotage, qui accompagnait chaque référent lors de la réunion de diffusion des RPC, peut être considérée comme une visite à domicile. En effet, il s'agit bien de la visite d'une

personne spécialement formée au lieu d'exercice du professionnel de santé, même si son rôle était spécifiquement axé sur l'explication de la méthode utilisée pour formaliser les RPC. Cet aspect de la mise en œuvre des recommandations est complémentaire de celui précédemment cité.

7. L'audit-retour d'information. A l'occasion des réunions de diffusion des RPC, les résultats de l'enquête de pratique initiale et les facteurs associés aux pratiques déviantes ont été présentés aux cardiologues. La discussion était alors orientée sur les recommandations peu suivies et sur les contextes dans lesquels il semblait difficile d'appliquer certaines recommandations (âge élevé, durées de séjour courtes...).
8. Les rappels au moment de la prescription. La plaquette imprimée reprenant toutes les RPC de manière synthétisée (cf. annexe 2), au format poche de blouse, peut être considéré comme un rappel papier au moment de la prescription.

Le tableau VI présente les méthodes de mise en œuvre des recommandations utilisées dans les études françaises dont la méthodologie d'évaluation est jugée valide.

Tableau VI. Méthodes de mise en œuvre des recommandations dans les études françaises

Méthodes de mise en œuvre des recommandations	Durand-Zaleski	Boissel	Auleley	Pazart	Thilly
Diffusion de l'information	x		x	x	x
Identification des points de désaccords et des résistances au changement					x
Formalisation d'un consensus local					x
Formation médicale continue	x	x			x
Limitation des prescriptions et/ou des prescripteurs	x				
Leaders d'opinion					x
Démarche qualité					
Audit-retour d'information	x		x		x
Visites à domicile					x
Reminders papier			x		x
Reminders informatique					

On peut constater que la stratégie de mise en œuvre des recommandations utilisée dans l'étude EMIC associe quasiment toutes les méthodes - huit sur onze - mentionnées dans la littérature [41]. Néanmoins, certains aspects auraient pu être davantage développés. Ils concernent par exemple :

- la réunion de diffusion des RPC dans chaque service (visite à domicile – FMC interactive). Il aurait été intéressant de répéter cette réunion d'information et d'échanges avec les médecins, au moins une fois pour chaque service, afin d'augmenter le degré d'intégration des RPC par les prescripteurs. D'autre part, si on souhaite que l'efficacité de l'intervention se maintienne dans le temps, il faut vraisemblablement renouveler ces réunions.
- l'utilisation des rappels au moment de la prescription, qui n'a sans doute pas été suffisamment développée dans notre cas. Ces rappels constituent pourtant l'un des moyens de mise en œuvre des recommandations considérés comme les plus efficaces [43,45,49]. Dans l'étude EMIC, les rappels se limitent aux plaquettes imprimées portant sur les RPC régionales. Même si elles sont facilement accessibles pour le prescripteur (puisque dans la blouse), elles ne sont pas incluses dans le dossier médical lui-même ; elles peuvent donc être oubliées au moment de la décision de prescrire. D'autre part, l'utilisation de rappels informatiques aurait été plus adaptée à certaines recommandations. Il s'agit par exemple de la RPC relative au contenu de la lettre de sortie. La rédaction d'une lettre type informatisée, contenant les informations thérapeutiques à retrouver pour tout insuffisant cardiaque, aurait pu être proposée aux cardiologues. L'amélioration des pratiques concernant cette recommandation en particulier aurait vraisemblablement été plus importante que celle obtenue, qui reste finalement modeste.

L'association de plusieurs méthodes de mise en œuvre de recommandations est actuellement conseillée par de nombreux auteurs car l'efficacité de l'intervention est plus

grande que lorsque chaque méthode est utilisée isolément [41]. Les stratégies de mise en œuvre intégrant plusieurs méthodes peuvent ainsi devenir complexes ; c'est le cas dans notre étude où il est alors impossible de savoir si l'évolution observée est liée plus particulièrement au processus de formalisation, à telle ou telle stratégie de mise en œuvre ou à la globalité de la démarche.

Comme dans les études de J.P. Boissel et G.R. Auleley [151,152], nous avons utilisé la méthode de l'essai contrôlé randomisé pour évaluer l'impact des recommandations ; l'évolution des pratiques avant-après formalisation et mise en œuvre des RPC a été mesurée dans un groupe de dix services "intervention" puis comparée à l'évolution des pratiques dans un groupe de dix services "témoin".

Il s'agit de la méthode actuellement considérée comme étant la plus appropriée [42] pour évaluer l'impact d'une intervention ; l'existence d'un groupe témoin renseigne sur l'évolution spontanée des pratiques au cours du temps et le tirage au sort permet d'affecter de manière aléatoire chaque service dans l'un des deux groupes. En cas d'évolution significativement différente des pratiques entre les groupes, seuls les essais contrôlés randomisés permettent de conclure en terme de causalité ; si l'évolution diffère, elle est liée à l'intervention [156]. Dans notre étude, en l'absence de groupe témoin, on aurait de façon erronée conclu à un effet majeur de l'intervention sur la prescription des doses cibles d'IEC. En réalité, les taux d'adhésion à la recommandation correspondante (cf. critère n° 6 – page 55) ayant augmenté dans les deux groupes, l'effet lié à l'intervention se trouve largement minimisé et devient non significatif. Sans groupe témoin, nous aurions bel et bien pu conclure à une différence. D'où l'intérêt incontestable de disposer d'un groupe comparatif, afin d'isoler l'effet lié à l'intervention.

Ce type de schéma d'étude soulève néanmoins un certain nombre de contraintes et de difficultés à résoudre.

- La première est la lourdeur de l'essai lié à l'existence d'un groupe témoin. Ceci oblige à multiplier par deux le nombre de services, de médecins et de patients à inclure par rapport à une étude avant-après. Multiplier par deux l'effectif, c'est quasiment multiplier par deux les moyens nécessaires pour mener à bien le projet, et c'est également accroître les besoins logistiques. Cependant, il est indispensable d'intégrer un groupe témoin dans le schéma de l'étude si l'on veut conclure de manière causale.

- D'autre part, même si le tirage au sort est la meilleure méthode décrite jusqu'ici pour avoir une comparabilité initiale des groupes, elle ne la garantit pas dans 100 % des cas [156]. Et, la probabilité d'obtenir deux groupes initialement comparables est d'autant plus faible que le nombre d'unités de randomisation est faible ; c'est notamment le cas dans notre étude où le tirage au sort a porté sur vingt-deux services. Afin d'augmenter les chances d'avoir initialement deux groupes comparables [156], nous avons procédé à un appariement des services sur leur nombre annuel d'entrées. Finalement, il s'avère que même après appariement, les services des deux groupes ne sont pas entièrement comparables en terme d'activité mais surtout en terme de pratiques. Dès 1998, les services du groupe témoin prescrivent significativement moins d'IEC ($p < 0.01$) et à des doses significativement moins élevées ($p < 0.01$) ; aucune explication n'a pu être trouvée en ce qui concerne cette différence initiale. Cependant, le fait de comparer la différence entre 1998 et 2000 des pourcentages d'adhésion à chaque critère entre les groupes et non pas les pourcentages d'adhésion en 2000 entre les groupes permet de prendre en compte cette différence initiale dans notre analyse.

- Par ailleurs, le maintien dans le temps de la comparabilité initiale des deux groupes reste difficile ; en effet, il n'est pas possible de contrôler l'évolution, entre les deux périodes de recueil des données, des caractéristiques des services, des médecins et des patients inclus.

Dans notre étude, on constate par exemple que les patients du groupe témoin ont une fraction d'éjection significativement plus élevée en 2000 qu'en 1998 ($p = 0.002$), ou encore qu'il y a significativement plus de patients entrant avec œdème pulmonaire en 2000 qu'en 1998 ($p = 10^{-5}$ dans le groupe intervention, $p = 10^{-7}$ dans le groupe témoin).

Pour limiter l'évolution de ces caractéristiques, il faut veiller à ce que les enquêtes de pratique portent sur deux périodes relativement proches dans le temps. Mais, la mise en œuvre des recommandations nécessite un temps important, de même que leur intégration par les médecins dans la pratique ; mise en œuvre et intégration ne peuvent être ni négligées ni écourtées. De ce fait, leur durée conditionne bien souvent la date du deuxième recueil.

Si les caractéristiques des services, des médecins et/ou des patients ont malgré tout changé entre les deux enquêtes de pratique, il est possible d'en tenir compte dans l'analyse des résultats [157]. Dans notre étude, un modèle de régression logistique a été utilisé pour tester l'effet du groupe, de la période et de leur interaction sur l'évolution des pourcentages d'adhésion à chaque recommandation, en ajustant sur les caractéristiques des patients significativement différentes entre 1998 et 2000 ; l'ajustement est donc un artifice statistique intéressant car il permet d'annuler l'effet des changements de caractéristiques dans l'interprétation des résultats [157].

- Pour que les recommandations formalisées ne soient pas remises en question en cours d'étude et que l'intervention garde tout son sens, "l'état de l'art" dans le domaine considéré doit être relativement stable [158], en particulier entre les deux périodes de recueil des données. Là encore, il s'avère important que les enquêtes de pratique portent sur deux périodes relativement proches dans le temps. La science évolue parfois rapidement dans certains domaines et il s'agit là d'un facteur mal maîtrisé à la phase de conception du projet. Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, la prise en charge thérapeutique a considérablement évolué depuis les années 1997 – 1998. Il y a encore cinq ans, le

traitement se résumait à l'association de digitalo-diurétiques et d'IEC. Depuis, les bêta-bloquants ont largement démontré leur intérêt chez les insuffisants cardiaques systoliques traités par ailleurs par diurétiques et IEC ; il sont à l'origine d'un gain supplémentaire en terme de survie qui varie entre 32 % et 65 % à un ou deux ans selon les études [159-162], par rapport aux IEC utilisés seuls. Ils permettent également de réduire le nombre d'hospitalisations cardiologiques et ralentissent la progression de la maladie [159]. En 2003, leur place dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque est incontestable.

La publication de l'étude RALES en 1999 [163] a également mis en évidence l'intérêt de la spironolactone chez les insuffisants cardiaques systoliques traités par ailleurs par diurétiques et IEC. Dans cette étude, on a observé une diminution relative du risque de mortalité à deux ans de 30 % par rapport aux IEC utilisés seuls. Dans le même temps, un certain nombre d'essais évaluant l'intérêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été publiés [164-167]. Ils n'ont aujourd'hui pas démontré d'intérêt supplémentaire par rapport aux IEC (ou en association aux IEC) et ne peuvent donc se substituer (ou se rajouter) à ces derniers.

Quoiqu'il en soit, ces acquisitions thérapeutiques récentes n'ont jamais remis en cause l'intérêt des IEC dans l'insuffisance cardiaque et n'ont en rien modifié la stratégie de prise en charge du syndrome par cette classe thérapeutique. Les recommandations internationales publiées depuis 1999 [7,130-132] insistent d'ailleurs sur le fait que l'IEC constitue le traitement de première intention de l'insuffisance cardiaque systolique et qu'il faut augmenter les posologies jusqu'à atteindre la dose cible utilisée dans les grands essais cliniques.

En réalité, le choix des IEC comme sujet d'étude n'était guère risqué dans la mesure où il était improbable qu'ils soient brutalement remis en question dans l'insuffisance cardiaque ; en effet, ils avaient déjà largement démontré leur intérêt à plusieurs reprises dans ce

contexte [109-120], et ce depuis 1987 [113]. De plus, les règles éthiques inhérentes à la recherche clinique font que les molécules en développement ne peuvent que se surajouter par rapport à celles ayant démontré un bénéfice en terme de mortalité. La contrepartie est que le sujet a déjà largement été abordé dans la littérature et que l'évolution des données de la Science fait que l'intérêt des sociétés savantes et des professionnels s'est recentré sur les nouveautés : bêta-bloquants, spironolactone, association des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II... Ceci implique que le sujet d'étude doit également être "novateur" pour intéresser, en premier lieu, les professionnels dont on évalue la pratique, mais également le comité de pilotage, les experts, et enfin les relecteurs des revues professionnelles. Lors du choix du sujet, il s'agit par conséquent de gérer un paradoxe entre stabilité du thème – pour ne pas remettre en question l'étude en cours de réalisation – et caractère suffisamment novateur – pour conserver à cette étude tout son intérêt.

- Le dernier risque lié au schéma de l'étude est le risque de contamination entre les groupes [60]. Pour limiter ce risque, nous avons, premièrement, choisi de réaliser un tirage au sort des services plutôt qu'une randomisation collective portant sur les médecins ou une randomisation individuelle des patients. Deuxièmement, nous avons imposé à la randomisation le fait que les différents services d'une même unité géographique appartiennent au même groupe. Ainsi, les deux services du CHU de Nancy sont dans le groupe intervention et les deux services de l'hôpital Bon Secours du CHR de Metz sont dans le groupe témoin. L'analyse des résultats par type de service (CHU par rapport aux CH et CHU + CHR par rapport aux CH) a montré que notre choix était pertinent dans la mesure où elle n'a révélé aucune particularité dans la pratique de prise en charge par IEC des cardiologues de services universitaires par rapport aux cardiologues des autres services. En effet, le principal danger dans cette contrainte de randomisation était de voir apparaître un effet "type de service" prédominant rendant les deux groupes (intervention et témoin) trop dissemblables pour pouvoir être comparés. De la même façon, nous n'avons

mis en évidence aucune différence significative de pratiques entre les différents services ou entre les différents médecins de l'étude. Cependant, l'effectif de patients à inclure n'a pas été calculé dans l'objectif de comparer les pratiques des services et / ou des médecins entre eux et l'absence de différence statistiquement significative ne témoigne pas forcément d'une absence réelle de différence.

Malgré les précautions prises en vue de limiter le phénomène de contamination, il reste difficile de contrôler complètement ce risque ; il persiste tout de même en raison du fait que les cardiologues d'une même région communiquent facilement entre eux et que les internes changent de lieu de stage au sein de la région, tous les six mois. Certains internes ont ainsi pu se trouver dans un service de l'un des deux groupes en 1998 et dans un service de l'autre groupe en 2000. C'est peut être la raison pour laquelle on peut constater une amélioration des pratiques dans le groupe témoin, alors qu'aucune intervention n'a été conduite. En effet, les taux d'adhésion aux différentes recommandations ont plutôt tendance à augmenter dans ce groupe ; c'est en particulier le cas en ce qui concerne la conformité au critère de prescription des doses cibles (cf. critère n° 6 – page 54) qui passe de 28 % en 1998 à 44 % en 2000 ($p < 0.02$). Pour limiter la communication et le risque de contamination, il aurait sans doute été préférable que le groupe témoin soit constitué de services de cardiologie appartenant à une autre région que la région lorraine.

Il existe également d'autres raisons que celle de la contamination qui expliqueraient cette évolution des pratiques dans le groupe témoin. Ces raisons sont les suivantes :

- Les recommandations américaines sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, publiées en 1999 [130], insistent sur l'intérêt des IEC prescrits à fortes doses dans ce syndrome. La plupart des cardiologues connaissent ces recommandations, largement transmises par la presse spécialisée ou par le biais de la visite médicale.
- L'étude ATLAS, publiée en 1999 [137], met en évidence le bénéfice lié à l'utilisation de fortes doses de lisinopril (32.5 à 35 mg) par rapport à des faibles doses (2.5 à 5 mg)

dans l'insuffisance cardiaque. Les résultats de cette étude étaient attendus depuis plusieurs mois par la communauté cardiologique puisqu'ils devaient mettre fin à la polémique des doses optimales d'IEC dans l'insuffisance cardiaque.

- Le fait de savoir que le service participe à un essai d'évaluation des prescriptions d'IEC dans l'insuffisance cardiaque peut modifier, consciemment ou inconsciemment, les pratiques thérapeutiques des médecins qui y exercent. Cette participation amène les cardiologues à redoubler d'attention sur tout ce qui a trait à l'insuffisance cardiaque, et aux IEC en particulier.

Au sein de l'essai contrôlé randomisé, dans les services du groupe intervention, la méthode utilisée pour améliorer la pratique de prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque est la méthode de l'audit clinique [74,75].

Améliorer la pratique de prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque signifie la rendre conforme à des recommandations. L'objectif recherché n'est pas tant que tous les patients inclus soient traités par IEC, aux doses cibles utilisées dans les essais cliniques ; il est plutôt que les patients sans contre-indication ni intolérance bénéficient d'un IEC aux doses cibles, que les patients présentant une intolérance rénale ou tensionnelle bénéficient d'un IEC aux doses maximales tolérées et que les patients présentant une contre-indication ne soient pas traités par IEC. La démarche de l'audit thérapeutique s'intéresse donc à la prescription et à la non-prescription **justifiées** du médicament ; c'est là tout l'intérêt de la méthode. Ainsi, pour le critère portant sur la mise en route d'un IEC en cours d'hospitalisation (cf. critère n°1 – p 55), sont conformes les dossiers des patients pour lesquels un IEC a été instauré (n=a – page 57) et ceux des patients pour lesquels un IEC n'a pas été instauré en raison d'une contre-indication (n=b – page 57) ; ce dernier cas de figure constitue l'exception du critère. De la même façon, c'est la raison pour laquelle l'insuffisance rénale n'a pas été identifiée comme étant un facteur limitant l'adhésion au critère portant sur l'instauration d'un IEC (cf. critère n°6 – p 55); en effet, nos

recommandations considèrent que l'attitude thérapeutique qui consiste à ne pas initier un traitement par IEC en cas de créatininémie supérieure à 30 mg/l ou en cas d'insuffisance rénale aiguë est une attitude justifiée (cf. RCP A4).

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque par les IEC est un thème particulièrement adapté à notre démarche en raison de :

- la fréquence et la gravité de l'insuffisance cardiaque,
- les conséquences économiques énormes,
- et la possibilité d'amélioration à partir de recommandations applicables.

Cet aspect a été plus particulièrement abordé au chapitre 1 (choix du thème) de cette partie, et nous ne reviendrons pas dessus. Par contre, le choix des cardiologues hospitaliers comme cible de notre étude était justifié par le fait que, d'une part, ils initient la plupart des traitements par IEC dans l'insuffisance cardiaque et d'autre part, ils sont considérés comme les spécialistes de la question. En effet, dans une démarche structurée d'amélioration des pratiques, la première cible doit être représentée par les spécialistes. Il n'est pas réaliste de vouloir optimiser la prescription des IEC par les autres professionnels médicaux si les cardiologues hospitaliers eux-mêmes ne suivent pas les recommandations. D'autre part, il est plus facile de conduire ce type d'étude en milieu hospitalier qu'en médecine libérale du fait d'un accès plus aisé à l'information médicale et aux prescripteurs eux-mêmes. La majorité des travaux dans ce domaine sont donc réalisés à l'hôpital, ce qui est le cas pour trois des quatre études d'intervention françaises évoquées précédemment [149,151-153].

Dans notre étude, un rôle fondamental a été accordé aux quatorze cardiologues référents du groupe intervention ; ils étaient non seulement chargés de formaliser les RPC mais également de les mettre en œuvre dans leur propre service. L'idée était que l'adhésion des prescripteurs aux recommandations serait sans doute facilitée si c'était l'un de leur confrère qui, ayant participé à la rédaction, leur explicitait ensuite la démarche et le

contenu. Cependant, il peut exister un effet négatif lié au fait que les cardiologues non référents n'ont pas participé aux débats et que les référents étaient, dans la plupart des cas, les chefs de service. Une comparaison des résultats entre référents et non référents des services "intervention" montre d'ailleurs que l'augmentation du taux d'adhésion aux recommandations est plus importante dans le groupe des cardiologues ayant participé à leur formalisation. Mais, la différence n'est pas significative, vraisemblablement en raison du manque de puissance lié au fractionnement de l'échantillon. Néanmoins, pour des raisons logistiques, il était difficile d'associer les 44 prescripteurs des dix services "intervention" à la démarche de formalisation des RPC. Dans ce cas, il est alors indispensable de prévoir à l'avance une stratégie de diffusion des recommandations après leur formalisation.

Par ailleurs, nous avons limité notre étude aux insuffisants cardiaques systoliques ($FEVG \leq 45\%$), âgés de moins de 75 ans.

Le bénéfice des IEC dans l'insuffisance cardiaque systolique est, de nos jours, particulièrement bien établi. Par contre, leur intérêt en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée est uniquement théorique ; le niveau de preuve du bénéfice des IEC n'est pas établi puisque aucune étude contrôlée n'a été conduite à ce jour dans ce contexte (cf. 5.2. Intérêt des IEC dans l'insuffisance cardiaque). Les RPC régionales n'abordent donc que le domaine de l'insuffisance cardiaque systolique et notre échantillon exclut les patients dont la fraction d'éjection est supérieure à 45 %.

Les patients de plus de 75 ans sont exclus de la plupart des essais cliniques ayant démontré l'intérêt des IEC dans l'insuffisance cardiaque. Un chapitre particulier est consacré au traitement du sujet âgé de plus de 75 ans dans les recommandations européennes [7,128]. Ces dernières préconisent la même attitude thérapeutique que chez le sujet plus jeune mais recommandent une plus grande prudence dans la prescription. Les modifications physiopathologiques liées au vieillissement (diminutions de la masse liquidienne, de la

concentration plasmatique en albumine, de la vidange gastrique, de la masse hépatique, des flux sanguins hépatique et rénal, de la filtration glomérulaire, augmentations de la masse grasse et du pH gastrique...) rendent le sujet âgé plus sensible aux effets indésirables du médicament [168]. En France, la consommation médicamenteuse génère 8.6 % des admissions hospitalières des plus de 70 ans [169]. Or, les doses cibles d'IEC dans l'insuffisance cardiaque sont des doses élevées, susceptibles d'engendrer plus fréquemment des effets indésirables – essentiellement rénaux et tensionnels – que les doses utilisées dans l'hypertension artérielle par exemple. Atteindre ces doses cibles est d'autant moins facile que la personne est plus âgée et les précautions à respecter pour optimiser la tolérance sont d'autant plus importantes.

Notre démarche d'amélioration des pratiques a ciblé initialement les situations pour lesquelles il est facile de modifier les pratiques de prescription afin de faciliter l'aspect évaluatif de notre intervention. Les situations plus complexes seront envisagées ultérieurement ; elles concernent, par exemple, la prescription des IEC chez les patients très âgés, ou les patients insuffisants rénaux ou hypotendus, mais aussi la prise en charge thérapeutique par le médecin généraliste ou le cardiologue libéral en relais de l'hospitalisation, etc. La généralisation de nos résultats à ces situations complexes n'est actuellement pas possible et nécessitent des investigations complémentaires.

Les critères de jugement utilisés dans notre étude sont les pourcentages d'adéquation aux treize critères du référentiel. Ils présentent l'avantage d'être le reflet direct de la conformité de la pratique médicale aux RPC ; les pourcentages faibles témoignent d'une pratique déviante par rapport aux recommandations et inversement pour les pourcentages élevés. Néanmoins, l'utilisation de treize critères de jugement soulève quelques difficultés méthodologiques en ce qui concerne le calcul du nombre de sujets nécessaire ; cet aspect est évoqué un peu plus loin. Par opposition, dans les autres études d'intervention françaises [149,151-153], les critères de jugement sont des consommations de médicaments ou

d'examens diagnostiques, qui ne sont que le reflet indirect d'une pratique. Par exemple, dans l'étude de I. Durand –Zaleski, la baisse de 40 % des consommations d'albumine ne témoigne pas forcément d'une augmentation de la conformité des pratiques de prescription à la conférence de consensus.

En ce qui concerne les résultats, l'évolution entre les deux périodes de l'adéquation des pratiques aux recommandations est plus grande dans le groupe "intervention" pour certains critères, mais ne l'est pas pour d'autres. Ce résultat nous amène à conclure que notre intervention n'a été efficace, dans des proportions modestes, que pour certaines recommandations. Or, il s'agit là vraisemblablement d'un problème d'effectifs. Plusieurs remarques peuvent être formulées à ce sujet :

- Au moment du calcul du nombre de sujets nécessaire, les recommandations n'avaient pas encore été formalisées. Pour calculer l'effectif de patients à inclure, nous avons donc construit un critère de jugement intitulé "prescription conforme d'IEC" qui exprime à la fois le fait de prescrire un IEC et le fait d'utiliser "la bonne dose". Pour estimer le pourcentage de prescriptions initiales conformes, nous avons utilisé les données issues de l'étude EPICAL. Or, dans cette étude, "la bonne dose" d'IEC est représentée par la fourchette posologique préconisée dans l'Autorisation de Mise sur le Marché français. Dans l'étude EMIC, ainsi que dans les recommandations internationales [7,78,124-132], "la bonne dose" est différente puisqu'il s'agit de la dose maximale tolérée par le patient.
- Néanmoins, même si nous avons recalculé le nombre de sujets nécessaire après formalisation des RPC et construction du référentiel, d'autres difficultés se seraient présentées.

Tout d'abord, doit-on choisir l'un des treize critères pour calculer l'effectif ? lequel ?
ou, doit-on utiliser les treize ? et, comment ?

Ensuite, comment peut-on savoir à l'avance sur quelle proportion de patients inclus portera chaque critère ? En 1998, 370 patients ont été inclus dans les deux groupes mais l'adéquation au critère 8, par exemple, n'est calculée que sur 109 patients ; il s'agit en l'occurrence des patients entrés sous IEC à posologie inférieure à la posologie cible. Et la même restriction de l'échantillon, dans des proportions plus ou moins importantes, concerne tous les autres critères, sauf le critère 12 qui porte sur la totalité des patients inclus.

Au final, on constate que dans le groupe "intervention" l'augmentation de l'adéquation des pratiques aux RPC est plus grande que dans le groupe "témoin" pour huit des treize critères. Néanmoins, la différence n'est pas statistiquement significative vraisemblablement en raison d'un effectif total par critère trop limité, mais non estimable à priori ; ceci s'observe particulièrement pour les critères 2, 6, 7, 8 et 9.

La conduite de l'étude EMIC et l'analyse de ses résultats nous amène à formuler un certain nombre de remarques qui pourraient être prises en compte lors de futures études d'intervention, en vue de l'amélioration des pratiques.

- La première concerne l'interprétation des résultats. Quel(s) critère(s) du référentiel faut-il considérer pour conclure sur l'efficacité de l'intervention mise en œuvre ?

Plusieurs hypothèses sont envisageables :

- *Hypothèse 1* : Tous les critères du référentiel ont la même importance .

On considère alors que l'intervention est efficace si l'évolution de l'adhésion à chacun des critères est significativement différente entre les groupes. Il peut être admis de déroger à cette règle en fixant arbitrairement une proportion –élevée- de critères pour lesquels une amélioration est attendue. Par exemple, on considère qu'il y a amélioration de l'évolution des pratiques si on observe pour 75% des critères annoncés une différence statistiquement significative.

- *Hypothèse 2* : Quelques critères issus du référentiel –voir un seul critère- sont l’expression de l’objectif à atteindre.

Ces critères ont par conséquent plus d’importance que les autres critères du référentiel.

Dénommés critères majeurs, ils constituent la cible préférentielle pour conclure si l’intervention est efficace. Elle est considérée comme telle si l’évolution de l’adhésion à ce(s) critère(s) majeur(s) est significativement différente entre les groupes.

- *Hypothèse 3* : Les critères de jugement retenus sont ceux pour lesquels le pourcentage d’adhésion initiale est faible.

Retenir ces critères permet de cibler l’intervention sur les pratiques potentiellement améliorables. C’est la solution qui a été choisie dans l’étude EMIC. On considère alors que l’intervention est efficace si l’évolution de l’adhésion à ces critères en particulier est significativement différente entre les groupes.

- *Hypothèse 4* : Un critère combiné est construit à partir de l’ensemble des critères du référentiel ou d’un certain nombre de critères considérés comme majeurs.

Le critère combiné reflète les dimensions des différents critères pris en compte dans sa construction.

Cependant, un critère combiné avec l’ensemble des critères du référentiel ne peut être envisagé que si ce dernier ne comporte qu’un nombre limité de critères.

L’intervention est jugée efficace si l’évolution de l’adhésion au critère combiné est significativement différente entre les groupes. L’une des principales limites du critère combiné est qu’il perd la qualité d’exclusivité que présente chacun des critères du référentiel.

Quelle que soit la solution retenue pour interpréter les résultats de ce type d’étude, il faut l’avoir identifiée au moment de la rédaction du protocole. Ce choix va conditionner le calcul du nombre de sujets nécessaire pour mettre en évidence une différence entre les groupes.

- Concernant le calcul du nombre de sujets nécessaire, il faut garder à l'esprit que la grande majorité des critères d'un référentiel ne porte pas sur la totalité de l'effectif des enquêtes. Dans l'étude EMIC, c'était le cas pour 12 des 13 critères.

Il faut alors estimer sur quelle fraction de l'échantillon d'enquête porte chaque critère afin de le prendre en compte dans le calcul de l'effectif total des patients à inclure.

- Si tous les critères du référentiel ont la même importance (*Hypothèse 1*) : il faut considérer le critère qui portera à priori sur l'effectif le plus faible pour calculer le nombre de sujets nécessaire. Cela peut conduire à devoir inclure un très grand nombre de patients pour mettre en évidence une différence significative sur ce critère entre les groupes. Il peut alors se poser le problème de la faisabilité d'une telle étude.
- Si l'un des critères du référentiel est considéré comme un critère majeur par rapport aux autres critères (*Hypothèse 2*), c'est celui-ci qu'il faut prendre en compte pour le calcul du nombre de sujets nécessaire.
- Si on retient comme critères de jugement ceux pour lesquels les pourcentages d'adhésion initiale sont faibles (*Hypothèse 3*), on ne sait pas à priori sur quels critères va porter l'interprétation des résultats. On se retrouve alors dans la première situation où il faut considérer le critère qui portera à priori sur l'effectif le plus faible pour calculer le nombre de sujets nécessaire. Les mêmes remarques en terme de faisabilité peuvent être évoquées.
- Si un critère combiné est construit (*Hypothèse 4*), il faut tenir compte des effectifs estimés sur lesquels porte chaque critère constitutif pour calculer le nombre de sujets nécessaire.

Il s'agit alors d'être vigilant sur le fait que deux critères différents peuvent porter sur les mêmes patients ou porter sur une fraction commune de patients ; l'objectif est de ne pas comptabiliser deux fois les mêmes patients.

- Une attention particulière doit être portée sur le risque de contamination dans les études d'intervention [60]. Pour limiter ce risque, la solution serait de sélectionner, pour le groupe témoin, des services géographiquement éloignés de ceux du groupe intervention. Cette solution pose forcément un problème de logistique et peut accroître en conséquence les coûts liés en particulier au recueil de données. Il s'agit là d'une raison pour laquelle on peut être amené à choisir des services d'une même région pour constituer les deux groupes d'étude ; c'est le cas de l'étude EMIC. Dans ce cas, il faut alors admettre l'existence d'un certain niveau de contamination du groupe témoin et en tenir compte dans le calcul du nombre de sujets nécessaire. Au lieu de faire l'hypothèse que les taux d'adhésion à chaque critère sont stables dans ce groupe, on fera plutôt l'hypothèse que ces taux augmentent de 5 % ou 10 % ou 15 %, etc...

- Concernant la stratégie de mise en œuvre des recommandations, certaines méthodes sont à priori plus efficaces que d'autres (reminders, FMC "interactives") et l'association de plusieurs méthodes augmente l'efficacité de l'intervention par rapport à l'utilisation d'une seule [41]. Les interrogations auxquelles les équipes sont amenées à répondre sont : quels sont les moyens à déployer pour mettre en œuvre des recommandations ? quel coût génèrent-ils en regard des résultats obtenus en terme d'amélioration de la qualité des soins. Dans l'étude EMIC, nous avons associé huit méthodes de mise en œuvre des recommandations pour une évolution différentielle des pratiques qui reste somme toute modeste. Il serait intéressant de structurer des démarches qui aillent au-delà de la mise en œuvre des recommandations de pratique clinique, au delà de la mesure d'impact : ces démarches seraient en fait complétées par des études coût-efficacité. Elles permettraient d'évaluer le réel intérêt des méthodes de mise en œuvre des recommandations basées sur l'adhésion volontaire des professionnels de santé. Elles poseraient la question d'un système de mis en œuvre radicalement différent.

- En 2003, l'évaluation des pratiques professionnelles n'est toujours pas une démarche que les cliniciens français ont intégrée dans leur pratique courante. Elle est encore perçue comme une activité annexe, qui relève essentiellement du champs d'action d'une minorité, les professionnels de santé publique. Cette conception est parfois à l'origine d'un manque d'adhésion voire d'un rejet de l'évaluation en général par les professionnels soumis à l'évaluation ; ces derniers vivent la démarche comme un jugement de valeur émis par autrui sur leur propre exercice. Il est intéressant, par exemple, de constater le nombre de fois où les personnes chargées du recueil des données s'entendent poser la question suivante par les cliniciens : "Alors, ai-je bien travaillé ?".

Pour tenter de prévenir tout conflit lié à une perception négative de la démarche par les professionnels évalués, il peut s'avérer important :

- de formaliser un plan de communication dès la phase de conception du projet.

Il doit définir clairement quelles informations communiquer, de quelles manières les communiquer et à quels moments. La communication qui entoure le projet est l'un des principaux aspects qui en font sa réussite ; il faut veiller à informer régulièrement les professionnels concernés de l'état d'avancement de l'étude, de la charge de travail, des adaptations éventuelles du protocole, des résultats intermédiaires...La communication constitue un des éléments clés pour éviter de laisser naître des ambiguïtés sur les objectifs réels des uns et des autres. Elle assure également une dynamique de projet, projet qui se conduit souvent sur plusieurs années.

- que la démarche entreprise émane d'une volonté des professionnels évalués eux-mêmes. Les acteurs de santé publique ne seraient plus initiateurs de projets mais plutôt conseiller ou soutien méthodologiques dans les différentes phases de conception, réalisation, analyse des résultats... Pour ce faire, les cliniciens doivent alors prendre conscience que l'évaluation est une partie intégrante et incontournable de leur pratique.

C'est sans doute au niveau de la formation initiale universitaire que cette conception nouvelle doit être abordée, afin d'aboutir à un changement culturel durable.

4. Conclusion

L'insuffisance cardiaque est un syndrome grave, complexe et évolutif, qui progresse ces dernières années de façon exponentielle [1] ; elle sera incontestablement la maladie cardiovasculaire du XXI^{ème} siècle. L'insuffisance cardiaque représente également un enjeu socio-économique majeur par le coût de sa prise en charge hospitalière et du retentissement sur la vie sociale des patients [95,96].

Le concept du traitement de l'insuffisance cardiaque a considérablement changé au cours des vingt dernières années. L'efficacité des IEC pour réduire la mortalité, la morbidité et le nombre de réhospitalisations en cas de dysfonction systolique est aujourd'hui incontestable et incontestée [92]. Cependant, malgré la multitude de recommandations et de conférences de consensus sur le traitement de l'insuffisance cardiaque [7,78,124-132], la littérature internationale [9-13] et les données régionales de l'étude EPICAL [84] font état, depuis plusieurs années, de leur sous-prescription en pratique médicale courante.

L'étude EMIC [16] a montré que la formalisation et la mise en œuvre de recommandations régionales sur la prise en charge par IEC de l'insuffisance cardiaque pouvait faire évoluer la pratique médicale.

Mais, l'amélioration reste encore modeste en ce qui concerne certains aspects tels que l'information thérapeutique dans la lettre de sortie et l'augmentation des doses d'IEC pendant le séjour hospitalier. Si le premier aspect relève essentiellement d'un problème organisationnel et doit être traité comme tel, le deuxième est plutôt lié à un comportement général. Et, s'il est facile de réduire une prescription abusive en imposant une contrainte ou un contrôle, il est plus difficile d'augmenter les prescriptions chez des patients insuffisamment traités, dans un contexte médiatisé de maîtrise médicalisée des dépenses de

santé. Cette difficulté tient essentiellement du fait que les IEC à fortes doses sont susceptibles d'engendrer un certain nombre d'effets indésirables, potentiellement graves, ce qui entraîne une crainte des prescripteurs vis à vis de cette thérapeutique. L'expérience de l'étude EMIC nous montre alors que, dans certaines situations, il ne suffit pas de savoir ou de propager le savoir pour bien faire, il faut également changer les comportements. Le XXI^{ème} siècle verra-t-il nos hôpitaux et nos universités accepter que l'amélioration de la qualité des soins se base sur une recherche intégrant les concepts des sciences humaines ? Il faut à présent le souhaiter.

Au final, l'étude EMIC aura permis d'améliorer (modestement) la pratique médicale dans un certain nombre de situations, ce qui constituait la principale retombée attendue. Cependant, cette étude ne porte que sur un aspect particulier de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque : le traitement médicamenteux, par les IEC, prescrits par les cardiologues, et à l'hôpital. Or, ce syndrome nécessite une prise en charge globale où tous les acteurs de santé jouent un rôle important. Il est vraisemblablement restrictif de vouloir fournir un traitement optimal au patient sans aborder la prescription des diurétiques, des digitaliques, des béta-bloquants, ..., parallèlement à celle des IEC. De la même façon, il est vraisemblablement restrictif de centrer son action sur les cardiologues hospitaliers alors que les spécialistes libéraux, les médecins généralistes, les infirmières, les pharmaciens, les psychologues, ... interviennent activement dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques. Cette considération globale du problème de santé sera sans doute facilitée par la création de structures spécialisées et/ou la récente mise en place du réseau régional de prise en charge de l'insuffisance cardiaque (réseau ICALOR).

Néanmoins, pour répondre à l'objectif principal d'évaluer l'impact de recommandations sur une pratique, il est nécessaire de restreindre le champs d'étude à un domaine particulier et de s'adresser à une population homogène en terme de formation, de vécu, de

comportements... Des résultats et des pratiques trop disparates n'auraient apporté aucune réponse.

On se heurte ainsi à l'antagonisme qui existe entre un objectif pragmatique d'améliorer les pratiques et un objectif de recherche qui consiste dans notre cas à évaluer l'impact de recommandations [170], antagonisme entre l'évaluation professionnelle et l'évaluation de recherche [71]. La cible de l'étude est différente selon que l'on veut répondre à l'un ou l'autre des objectifs et il faut alors privilégier l'un des deux, au détriment de l'autre.

C'est ainsi que l'étude EMIC, avant même d'améliorer la prise en charge thérapeutique des insuffisants cardiaques, aura surtout été riche d'enseignements sur les stratégies de mise en œuvre de recommandations.





REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mc Cullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic : findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60-69.
2. Delahaye F, De Gevigney G, Gaillard S, Cheneau E. Epidémiologie et impact économique de l'insuffisance cardiaque en France. *Arch Mal Cœur* 1998;91:1307-14.
3. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, Mc Namara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290-95.
4. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
5. Leidy NK, Rentz AM, Zyczynski TM. Evaluating health-related quality-of-life outcomes in patients with congestive heart failure. *Pharmacoeconomics* 1999;15:19-46.
6. <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080>. Mise à jour : 1999.
7. Remme WJ, Swedberg K and the 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;22:1527-60.
8. Saxon L, Stevenson WG, Middlekauff HR, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-5.

9. Bungard TJ, McAlister FA, Johnson JA, Tsuyuki RT. Underutilisation of ACE inhibitors in patients with congestive heart failure. *Drugs* 2001;61:2021-2033.
10. Husten L. ATLAS shows global undertreatment of heart failure (letter). *Lancet* 1998;351:1035.
11. Philbin EF. Factors determining angiotensin-converting enzyme inhibitor underutilization in heart failure in a community setting. *Clin Cardiol* 1998;21:103-108.
12. Bart BA, Gattis WA, Diem SJ, O'Connor CM. Reasons for underuse of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997;79:1118-1120.
13. Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1994;71:584-587.
14. Wennberg JE. Better policy to promote the evaluative sciences. *Quality Assurance in Health Care* 1990;2:21-9.
15. Williamson JW, Goldschmidt PG, Colton T. The quality of medical literature : an analysis of validation assessments. In : Bailar JC, Mosteller F, editors. *Medical uses of statistics*. Waltham Mass. : NEJM Books, 1986.
16. Thilly N, Briançon S, Juillièrè Y, Dufay E, Zannad F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure : practice versus guidelines. *J Pharm Technol* 2002;18:229-40.
17. Wennberg JE, Gittelsohn A. Small area variations in health care delivery. *Science* 1973;182:1102-08.

18. Wennberg JE, Gittelsohn A, Shapiro N. Health care delivery in Maine, III : evaluating the level of hospital performance. *J Maine Med Assoc* 1975;66:298-306.
19. Vayda E. A comparison of surgical rates in Canada and in England and Wales. *N Engl J Med* 1973;289:1224-29.
20. Plant JC, Percy I, Bates T, Gastard J, de Nercy YH. Incidence of gallbladder disease in Canada, England, and France. *Lancet* 1773;2:249-51.
21. Aaron HJ, Schwartz WB. *The painful prescription : rationing hospital care.* Washington : The Bookings Institution, 1984.
22. Chassin MR, Brook RH, Park RE, Keesey J, Fink A, Kosecoff J, Kahn K, Merrick N, Solomon DH. Variations in the use of medical and surgical services by the Medicare population. *N Engl J Med* 1986;314:285-90.
23. Notzon FC, Placeek PJ, Taffel SM. Comparisons of national caesarean section rates. *N Engl J Med* 1987;316:386-89.
24. Perrin JM, Homer CJ, Berwick DM, Woolf AD, Freeman JL, Wennberg JE. Variations in rates of hospitalization of children in three urban communities. *N Engl J Med* 1989;320:1183-87.
25. Green LA, Becker MP. Physician decision making and variation in hospital admission rates for suspected acute cardiac ischemia. A tale of two towns. *Med Care* 1994;32:1086-97.
26. Moritz S, Bates T, Henderson SM, Humphreys S, Michell MJ. Variation in management of small invasive breast cancers detected on screening in the former south east Thames region : observational study. *BMJ* 1997;315:1266-72.

27. Wennberg JE. Unwarranted variations in healthcare delivery : implications for academic centres. *BMJ* 2002;325:961-4.
28. Wise Ph, Eisenberg J. What do regional variations in the rates of hospitalization of children really mean ? *NEJM* 1989;320:1209-11.
29. Wennberg JE. The paradox of appropriate care. *JAMA* 1987;258:2568-9.
30. Grémy F. Informatique médicale. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1987.
31. Matillon Y, Durieux P. L'évaluation médicale : du concept à la pratique. Paris : Flammarion, 1994,161p.
32. Institute of Medicine, Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines. Directions for a new program. Washington : National Academy Press, 1990, 160p.
33. National Institutes of Health, Office of Medical Applications of Research. Guidelines for the selection and management of consensus development conferences. Bethesda : NIH, 1988, 16p.
34. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1990, 15p.
34. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Guide pratique pour la réalisation d'une conférence de consensus. Paris : ANDEM, 1992, 47p.
35. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANAES, 1997-réactualisation 1999, 24p.

36. White LJ, Ball JR. The clinical efficacy assessment project of the American College of Physicians. *Int J Technol Assess Health Care* 1985;1:169-74.
37. Woolf SH. Interim manual for clinical practice guideline development. Rockville : Agency for Health Care Policy and Research, 1991, 60p.
38. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les recommandations pour la pratique clinique : bases méthodologiques. Paris : ANDEM, 1993, 25p.
39. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les recommandations pour la pratique clinique : guide pour leur élaboration. Paris : ANDEM, 1993, 71p.
40. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Les recommandations pour la pratique clinique : base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANAES, 1997-réactualisation 1999, 31p.
41. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales. Paris : ANAES, 2000, 48p.
42. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care group (EPOC).
<http://www.epoc.uottawa.ca/> . Updated : April 27, 2003.
43. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, Grilli R, Harvey E, Oxman A, O'Brien MA. Changing provider behavior : an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care* 2001;39(8 Suppl 2) : II2-45.

44. Freemantle N, Harvey EL, Wolf F, Grimshaw JM, Grilli R, Bero LA. Printed educational materials : effects on professional practice and health care outcomes. (Cochrane Review) In The Cochrane Library, 1999, Issue 3, Oxford Update Software.
45. Davis D, Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education. Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behaviour of healthcare outcomes ? JAMA 1999; 282:867-74.
46. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Haynes RB, Davis DA, Freemantle N, Harvey EL. Local opinion leaders : effects on professional practice and health care outcomes. (Cochrane Review) In The Cochrane Library, 2003, Issue 2, Oxford Update Software.
47. Shortell SM, Bennet CL, Byck GR. Assessing the impact of continuous quality improvement on clinical practice : what it will take to accelerate progress. The Milbank Quarterly 1998;76:593-624.
48. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Audit and feedback : effects on professional practice and health care outcomes. (Cochrane Review) In The Cochrane Library, 2003, Issue 2, Oxford Update Software.
49. Thomson O'Brien MA, Freemantle N, Oxman AD, Wolf F, Davis DA, Herrin J. Continuing education meetings and workshops : effects on professional practice and health care outcomes. (Cochrane Review) In The Cochrane Library, 2003, Issue 2, Oxford Update Software.
50. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Educational outreach visits : effects on professional practice and health care outcomes. (Cochrane Review) In The Cochrane Library, 2003, Issue 2, Oxford Update Software.

51. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets : a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995; 153:1423-31.
52. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes B. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995;274:700-5.
53. Buntix F, Winkens R, Grol R, Knottnerus JA. Influencing diagnostic and preventive performance in ambulatory care by feedback and reminders. A review. *Fam Pract* 1993;10:219-28.
54. Shea S, Du Mouchel W, Bahamonde L. A meta-analysis of 16 randomized controlled trials to evaluate computer-based clinical reminder systems for preventive care in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Ass* 1996;3:399-409.
55. Balas EA, Austin SM, Mitchell J, Ewigman BG, Bopp KP, Brown GD. The clinical value of computerised information services : a review of 98 randomized clinical trials. *Arch Fam Med* 1996;5:271-8.
56. Hunt DL, Haynes RB, Hanna SE, Smith K. Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcome. A systematic review. *JAMA* 1998;280:1339-46.
57. Bréart G, Bouyer J. Méthodes épidémiologiques en évaluation. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1991;39:S5-S14.
58. Headrick LA, Speroff T, Pelecanos HI, Cebul RD. Efforts to improve compliance with the National Cholesterol Education Program guidelines. *Arch Intern Med* 1992;152:2490-6.

59. Sheikh A, Smeeth L, Ashcroft R. Randomised controlled trials in primary care : scope and application. *Br J Gen Pract* 2002;52:746-51.
60. Torgerson DJ. Contamination in trials : is cluster randomisation the answer? *BMJ* 2001;322:355-7.
61. Walker AE, Campbell MK, Grimshaw JM, for the TEMPEST (ThromboEMbolism Prevention Evaluation Study) group. A recruitment strategy for cluster randomized trials in secondary care settings. *J Eval Clin Pract* 2000;6:185-92.
62. Campbell MK, Mollison J, Grimshaw JM. Cluster trials in implementation research : estimation of intraclass correlation coefficients and sample size. *Stat Med* 2001;20:391-9.
63. Campbell M, Grimshaw J, Steen N. Sample size calculations for cluster randomised trials. *Changing Professional Practice in Europe Group (EU BIOMED II Concerted Action)*. *J Health Serv Res Policy* 2000;5:12-6.
64. Campbell MK, Mollison J, Steen N, Grimshaw JM, Eccles M. Analysis of cluster randomized trials in primary care : a practical approach. *Fam Pract* 2000;17:192-6.
65. Freemantle N, Wood J. Cluster randomised trials. Standardised approach to analysing and reporting these trials is misguided. *BMJ* 1999;317:1171-2.
66. MacLennan G, Ramsay C, Grimshaw JM, Campbell MK. Analysis did not account for cluster randomisation. *BMJ* 2000;321:1473.
67. Institute of Healthcare Improvement (IHI) ed. *Methods and tools of quality improvement – Putting theory into action*. National demonstration project on quality improvement 1993-1994. Boston: IHI, 1994.

68. Packwood T, Kerrison S, Buxton MT. Medical audit – Taking stock. London: King's Fund Centre, 1993.
69. Walshe K, Coles J. Evaluating audit – Developing a framework. London: CASPE Research, 1993.
70. Girard F, Empereur F, Guillemin F, Briançon S. Recherche clinique, évaluation des soins et assurance qualité. *Thérapie* 1998;53:559-63.
71. Briançon S, Girard F, Empereur F, Guillemin F. Evaluation des pratiques professionnelles. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2000;48:541-50.
72. Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring, Vol 1 : the definitions of quality and approaches to its assessment. Ann Arbor : Health Administration Press, 1980, 163p.
73. Armogathe JF. Pour le développement de l'évaluation médicale : rapport au Ministre de la Solidarité de la Santé et de la Protection Sociale. Paris : Documentation Française, 1989, 204p.
74. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. L'évaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé : l'audit clinique. Paris : ANDEM, 1994, 69p.
75. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. L'audit clinique : bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. Paris : ANAES, 1999, 31p.

76. Lepaux DJ, Briançon S, Lecompte T, Delorme N, Pinelli C. Enquête sur les pratiques de prescription du médicament à l'hôpital – concepts et méthode. *Thérapie* 1997;52:559-67.
77. Pazart L. Les enquêtes de pratiques. In : Matillon Y, Durieux P, editors. *L'évaluation médicale : du concept à la pratique*. Paris : Flammarion, 1994:43-47.
78. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines of the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995;16:741-51.
79. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure [editorial]. *Am Heart J* 1991;121:1852-53.
80. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. *Eur Heart J* 2001;20:421-8.
81. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
82. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-7.
83. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure : the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
84. Zannad F, Briançon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, Virion JM and the EPICAL investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure : the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:734-742.

85. Davies MK, Hobbs FDR, Davis RC, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study : a population based study. *Lancet* 2001;358:439-44.
86. Parameshwar J, Shackell MM, Richardson A, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Prevalence of heart failure in three general practices in North West London. *Br J Gen Pract* 1992;42:287-9.
87. Haldeman GA, Croft GB, Giles WH, Rashidee A. Hospitalization of patients with heart failure ; national hospital discharge survey 1985-1995. *Am Heart J* 1999;137:352-60.
88. Stewart S, Macintyre K, MacLeod MM, Bailey EM, Capewell S, Mc Murray JJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak ? *Eur Heart J* 2001;22:209-17.
89. <http://www.atih.sante.fr/pmsi>. Mise à jour : 06 février 2003.
90. Hanslik T, Letrilliard L, Flahault A. Insuffisance cardiaque : 55 000 hospitalisations par les généralistes en France chaque année. *Sentinelles* 2000;avril:1
91. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman WB, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
92. Garg R, Yusuf S, for the collaborative Group on ACE inhibitor Trials. Overview of randomized trials of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
93. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S, for the CONSENSUS Investigators. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136-9.

94. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, Mc Donagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-35.
95. Mc Murray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure : public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl:P9-P16.
96. Mc Murray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
97. Fagnani F, Buteau L, Virion JM, Briançon S, Zannad F. Prise en charge et coût de l'insuffisance cardiaque sévère dans l'étude EPICAL en Lorraine. *Thérapie* 2001;56:5-10.
98. Willenheimer R, Dahlof B, Rydberg E, Erhardt L. AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure : clinical experience and future directions. *Eur Heart J* 1999;20:997-1008.
99. Jilma B, Krejcy K, Dimberger E, et al. Effects of angiotensin II infusion at pressor and subpressor doses on endothelin-1 plasma levels in healthy men. *Life Sci* 1997;60:1859-66.
100. Aldigier JC, Huang H, Dalmay F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:289-95.

101. Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR, et al. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994;73:488-93.
102. Urata H, Healey B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990;66:883-90.
103. Brown NJ, Ryder D, Gainer JV, Morrow JD, Nadeau J. Differential effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors on the vasodepressor and prostacyclin responses to bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:703-12.
104. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998;339:1285-92.
105. Barbe F, Su JB, Guyene TT, Crozatier B, Menard J, Hittinger L. Bradykinin pathways is involved in acute hemodynamic effects of enalaprilat in dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1996;270:H1985-92.
106. Berkenboom G. Bradykinin and the therapeutic actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1998;82(suppl):S11-13.
107. Lambert C, Bastien NR, Legault MF, Juneau AV. Comparative study of converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor antagonism on survival from chronic heart failure in cardiomyopathic hamsters. *Eur Heart J* 1998;19(suppl):132(abstract).
108. Linz W, Scholkens BA. A specific β 2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the antihypertrophic effects of ramipril. *Br J Pharmacol* 1992;105:771-2.

109. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
110. Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
111. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
112. Kleber FX, Niemöller L, Doering W. Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure : results of the Munich Mild Heart Failure Trial. *Br Heart J* 1992;67:289-96.
113. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
114. The SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
115. 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(V-HEFT II). *N Engl J Med* 1991;325:303-10.

116. Szabo BM, Van Veldhuisen DJ, De Graeff PA, Lie KI. Alterations in the prognosis of chronic heart failure : an overview of the major mortality trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:427-34.
117. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (GISSI-3). Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
118. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-85.
119. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;324:821-28.
120. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction : AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997;349:1493-97.
121. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction : a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-1581.
122. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1557-63.

123. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction, a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:49A-55A.
124. Société Canadienne de Cardiologie. Rapport de la conférence consensuelle. Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Can J Cardiol* 1994;6:635-654.
125. Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee on Evaluation and Management of Heart Failure. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376-1398.
126. Kleber FX, Wensel R. Current guidelines for the treatment of congestive heart failure. *Drugs* 1996;51:89-98.
127. Adams KF Jr, Ellis ML, Williamson KM, Patterson JH. The AHCPR clinical practice guideline for heart failure revisited. *Ann Pharmacother* 1997;31:1197-1204.
128. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-753.
129. Vantrimpont P, Rouleau JL. Medical treatment of heart failure: the Canadian Cardiovascular Society's Consensus Conference revisited. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;10:711-6.
130. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83(2A):1A-38A.
131. Somberg JC. Clinical therapeutic conference : congestive heart failure therapy. *Am J Ther* 2001;8:65-72.

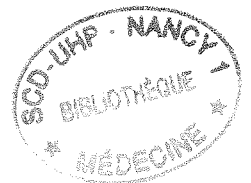
132. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002;287:628-40.
133. Cleland JGF, Poole-Wilson PA. ACE inhibitors for heart failure : a question of dose. *Br Heart J* 1994;72:106-10.
134. Packer M. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors prolong life in patients with heart failure treated in clinical practice ? *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1323-7.
135. Richardson M, Cockburn N, Cleland JGF. Update of recent clinical trials in heart failure and myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 1999;1:109-115.
136. The NETWORK Investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure ; a dose comparison. *Eur Heart J* 1998;19:481-9.
137. 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;100:2312-18.
138. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril. The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) Trial. *Am J Cardiol* 1992;70:479-87.
139. Echemann M, Zannad F, Briançon S, Juilliere Y, Mertes PM, Virion JM, Villemot JP. Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor prescription in severe heart failure with left ventricular systolic dysfunction : the EPICAL study. *Am Heart J* 2000;139:624-631.

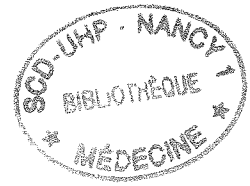
140. Feng Z, Thompson B. Some design issues in a community intervention trial. *Control Clin Trials* 2002;23:431-49.
141. Dictionnaire Polity, 1998.
142. CIM 10 : Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, dixième révision. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, 1993.
143. Recueil des données dans une enquête transversale. In : Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G, éditeurs. *Epidémiologie. Méthodes et pratique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1999:129-42.
144. Comparaison de deux traitements. Risque d'erreur, puissance, nombre de sujets nécessaire. In : Laplanche A, Com-Nougué C, Flamant R, éditeurs. *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996:15-31.
145. La régression logistique. In : Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J, éditeurs. *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris : Les éditions INSERM, 1994:267-89.
146. Kosecoff J, Kanouse DE, Rogers WH, et al. Effects of the National Institute of Health Consensus Development Program on physicians practice. *JAMA* 1987;258:2708-13.
147. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Evidence for the effectiveness of CME. A review of 50 randomized controlled trials. *JAMA* 1992;268:1111-17.
148. Ferguson JH. The NIH consensus development program. *Jt Comm J Qual Improv* 1995;21:332-36.

149. Durand-Zaleski I, Bonnet F, Rochant H, Bierling P, Lemaire F. Usefulness of consensus conferences : the case of albumin. *Lancet* 1992;340:1388-90.
150. Grimshaw JM, Russel IT. Effect of clinical guidelines on medical practice : systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-22.
151. Boissel JP, Collet JP, Alborini A, Cordel JC, Filsnoel J, Gillet J, et al. Education program for general practitioners on breast and cervical cancer screening : a randomized trial. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1995;43:541-57.
152. Auleley GR, Ravaud P, Giraudeau B, Kerboull L, Nizard R, Massin P, et al. Implementation of the Ottawa ankle rules in France. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1997;277:1935-9.
153. Pazart L, Carpentier F, Durocher A, Mougeot C, Najean Y, Godeau P. Impact of the consensus conference on polycythemia vera. An opportunity to change or a sign of change ? *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15:602-7.
154. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines : potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
155. Welsby PD. Evidence-based medicine, guidelines, personality types, relatives and absolutes. *J Eval Clin Pract* 2002;8:163-66.
156. But et principes de l'essai comparatif. In : Laplanche A, Com-Nougué C, Flamant R, éditeurs. *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996:1-14.

157. Ajustement. In : Laplanche A, Com-Nougué C, Flamant R, éditeurs. Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996:75-88.
158. Méthodes en évaluation. In : Rumeau-Rouquette c, Blondel B, Kaminski M, Bréart G, éditeurs. Epidémiologie : méthodes et pratique. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1999:269-78.
159. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996;334:1349-55.
160. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651-8.
161. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised study. Lancet 1999;353:9-13
162. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
163. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999;341:709-17.
164. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. On behalf of ELITE Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997;349:747-52.

165. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R 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;355:1582-7.
166. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure : randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation 1999;100:1056-64.
167. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure : VAL-HEFT. Valsartan in Heart Failure Trial. Cardiology 1999;91 suppl 1:19-22.
168. Jeandel C, Doucet J, Dupont JL. Polymédication et iatropathologie du sujet âgé. Annales Médicales de Nancy de Lorraine 1999;2:56-71.
169. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross-selectional incidence study. BMJ 2000;320:1036.
170. Introduction aux enquêtes étiologiques. Evolution des objectifs. In : Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G, éditeurs. Epidémiologie. Méthodes et pratique. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1999:157-61.





ANNEXES

1. **Le courrier d'information sur l'étude EMIC**
2. **Les plaquettes sur les Recommandations pour la Pratique Clinique**
3. **Le questionnaire d'enquête sur les "pratiques idéales"**
4. **Le formulaire de recueil des données**

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

(Etude EMIC)

LE CONTEXTE :

L'étude EPICAL a inclus, en 1994, 499 patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère et résidant en Lorraine (1). Elle a permis, entre autres informations, d'identifier les pratiques de prescription des IEC et ses déterminants (2).

Les IEC n'étaient pas prescrits chez 25% des sujets et 28% en bénéficiaient à des doses inférieures aux doses efficaces. Les facteurs liés à la non-prescription sont l'âge supérieur à 65 ans, l'insuffisance rénale, le rythme cardiaque non sinusal et la prescription de diurétiques épargneurs de potassium.

Au vu de ces résultats, nous vous proposons à présent une étude d'intervention (étude EMIC) sur la prescription des IEC, classe thérapeutique incontournable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cette étude consiste à élaborer et mettre en place des recommandations de pratique clinique (RPC) et mesurer l'évolution de la prescription des IEC avant et après cette intervention. Contrairement à EPICAL, tous les insuffisants cardiaques, quel que soit le stade de dyspnée, sont susceptibles d'être inclus.

LES OBJECTIFS :

L'étude EMIC se propose de :

- mesurer les pratiques de prescription des IEC dans l'insuffisance cardiaque,
- élaborer des RPC, mises en place dans les services de façon étalée dans le temps,
- évaluer l'impact de ces recommandations au moyen d'un essai randomisé collectif en cross-over.

.../...
suite au dos

1. Zannad F, Briançon S, Juillière Y, et al.

Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure : the EPICAL study. *JACC* 1998; in press.

2. Echemann M, Briançon S, Juillière Y, et al.

Determinants of ambulatory prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure : the EPICAL study (communication affichée).

Fundamental Clinical Pharmacology 1998; 12: 327 (Abstract).

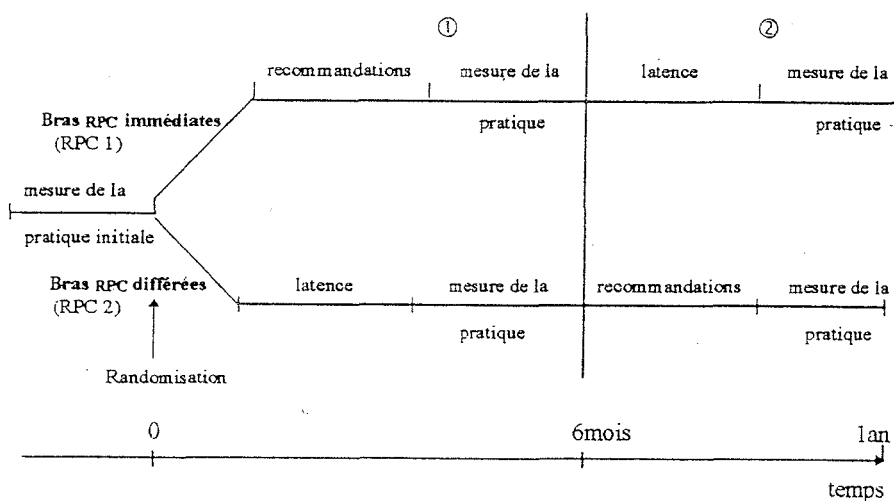
LES ETAPES PRINCIPALES :

① Après inclusion et appariement des services sur le nombre d'entrées annuel, ils sont répartis par tirage au sort en 2 bras, l'un à RPC immédiates (RPC 1) et l'autre à RPC différées (RPC 2).

Les recommandations de pratique seront élaborées et mises en place dans le bras RPC 1. Au bout de six mois, la pratique de prescription dans l'insuffisance cardiaque sera mesurée dans l'ensemble des services et comparée à la pratique initiale.

② Dans un deuxième temps, ces recommandations seront mises en place dans le bras RPC 2. Au bout de six mois, la pratique de prescription dans l'insuffisance cardiaque sera mesurée dans l'ensemble des services et comparée aux deux mesures précédentes.

La comparaison de l'évolution des pratiques à 6 mois et à 1 an dans les 2 bras doit permettre de porter un jugement sur l'intérêt de l'intervention effectuée.



Déroulement chronologique de l'étude

RECAPITULATIF DES ETAPES D'EMIC

- inclusion des services acceptant de participer au projet
- mesure de la pratique initiale
- appariement des services
- tirage au sort pour répartir les services en 2 bras : RPC1, RPC2
- mise en place de recommandations de pratique en RPC1
- six mois plus tard, mesure de la pratique dans tous les services
- mise en place de recommandations de pratique en RPC2
- six mois plus tard, mesure de la pratique dans tous les services.

Prise en charge de l'insuffisance cardiaque systolique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Recommandations pour la pratique clinique



Recommandations pour la pratique clinique finalisées le 26 mai 1999 (Consensus Adamiénil)

Jury : N. Baille (Metz), J.J. Bourdon (St Dié), J.F. Bruntz (Nancy), P. Coulon (Sarrelbourg), A. Grentzinger (Nancy), R. Kraft (Nancy), F. Moulin (Nancy), M. Parisot (Briey), M.A. Preiss (Bar le Duc), I.P. Preiss (Nancy), I.Y. Thisse (Thionville), J.L. Weber (Lunéville)

Experts : M. Kessler (Nancy), Y. Juillière (Nancy), F. Zornard (Nancy)

Methodologistes : S. Briancan (Nancy), E. Dufay (Lunéville), N. Thilly (Nancy)

Assistance technique : G. Trognon (Lunéville)

Recommandations pour la pratique clinique

Formalisées à l'aide de :

- Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque
Société Canadienne de Cardiologie - 1994
- Guidelines for the evaluation and management of heart failure
American College of Cardiology / American Heart Association task force - 1995
- Current guidelines for the treatment of congestive heart failure
Kleber F.X., Wensel R. - 1996
- The AHCPR clinical practice guidelines for heart failure revisited
Adams K.F. Jr, Ellis M.L., Williamson K.M., Patterson J.H. - 1997
- Guidelines on treatment of heart failure
European Society of Cardiology - 1997

Par les services de cardiologie de :

- Centre Hospitalier Jeanne D'Arc (Bar le Duc)
- Centre Hospitalier Maillot (Briey)
- Centre Hospitalier de Lunéville
- Hôpital Sainte Blandine (Metz)
- Hôpital Bel Air (CHR Metz - Thionville)
- Hôpital Central, Hôpital de Brabois adulte (CHU de Nancy)
- Centre Hospitalier Saint Charles (Saint Dié)
- Centre Hospitalier Saint Nicolas (Sarrelbourg)
- Centre Hospitalier de Vittef

Sous la coordination de :

- Service d'épidémiologie et évaluation cliniques (CHU Nancy)
- Département des maladies cardio-vasculaires (CHU Nancy)
- Service de pharmacie (CH de Lunéville)

Pour toute information complémentaire, s'adresser à :

Service d'épidémiologie et évaluation cliniques,

Hôpital Marin - CHU Nancy, CO n°34, 54035 NANCY Cedex - Tél. : 03 83 85 21 63 - E-mail : eval@chu-nancy.fr

Étude EPICAL-EMIC : • PHRC 1999, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité

• Institut Électricité Santé

A Indications et contre-indications

A1 - Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré dès qu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FE \leq 45 %), quelle que soit la classe NYHA et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque.

A2 - En dehors des contre-indications absolues, il n'y a pas d'impossibilité à prescrire un IEC. Actuellement, aucune classe thérapeutique n'a démontré le même bénéfice que les IEC et dans les mêmes conditions.

A3 - Bien que l'existence d'un effet de classe soit vraisemblable, il convient de prescrire uniquement les IEC qui ont l'indication officielle «insuffisance cardiaque congestive». Le trandolapril et le ramipril ont une indication officielle limitée à l'insuffisance cardiaque dans le post-infarctus.

A4 - La présence d'un(e) :

- > insuffisance rénale chronique, stable (créatininémie \leq 30 mg/l ou 266 μ mol/l),
- > hypotension artérielle asymptomatique.
- > hyponatrémie,
- > âge élevé du patient,
- > toux pré-existante,

ne contre-indique pas l'instauration d'un traitement par IEC.

Le rapport bénéfice / risque des IEC dans l'insuffisance cardiaque associée à l'insuffisance rénale (créatininémie $>$ 30 mg/l) est actuellement inconnu.

En cas de natrémie $<$ 130 mmol/l (mEq/l), sa cause doit être identifiée et éventuellement corrigée au préalable.

A5 - La présence d'un(e) :

- > kaliémie supérieure à 5.5 mmol/l (mEq/l),
- > antécédent confirmé d'hypersensibilité de nature allergique ou toxique aux IEC,
- > antécédent d'œdème de Quincke lié à la prise d'un IEC,
- > sténose bilatérale de l'artère rénale.

contre-indique l'instauration d'un traitement par IEC.

B Posologies et surveillances

B1 - Les posologies maximales d'initiation et posologies à atteindre (cibles) des IEC sont les suivantes :

SPÉCIALITÉS	POSOLOGIES D'INITIATION MAXIMALES	POSOLOGIES CIBLES
Captopril (LOPRIL [®] , CAPTOLANE [®])	18.75 mg	150 mg
Cilazapril (LUSTOR [®])	0.5 mg	5 mg
Enalapril (RENITEC [®])	2.5 mg	20 mg
Fosinopril (FOZITEC [®])	5 mg	40 mg
Lisinopril (PRINIVIL [®] , ZESTRIL [®])	5 mg	20 mg
Péridopril (COVERSYL [®])	2 mg	4 mg
Quinapril (ACUITEL [®] , KOREC [®])	5 mg	40 mg
Ramipril (TRIATEC [®])	5 mg	10 mg
Trandolapril (GOPTEN [®] , ODRIK [®])	0.5 mg	4 mg

B2 - Durant la phase d'adaptation posologique, la fonction rénale et l'ionogramme doivent être contrôlés :

- > 3 à 5 jours après l'initiation du traitement,
- > 3 à 5 jours après chaque augmentation posologique, ou,
- > en cas de déstabilisation de ces paramètres, tous les 3 à 5 jours jusqu'à leur stabilisation.

B3 - Il n'existe pas de critère permettant de juger de l'efficacité d'un IEC au niveau individuel.

Les doses doivent être augmentées tant que l'IEC est cliniquement et biologiquement toléré jusqu'à atteindre la posologie cible (recommandation B1).

B4 - Il n'y a pas de situation qui exige de limiter la posologie cible des IEC en dehors de l'insuffisance rénale (créatininémie $>$ 30 mg/l).

B5 - Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie inférieure à la posologie cible mais bien tolérée, il faut augmenter les doses pendant le séjour.

B6 - En cas d'instauration d'un IEC durant l'hospitalisation, il n'est pas toujours possible d'atteindre la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée à la sortie du service.

Dans ce cas, la lettre de sortie doit mentionner :

- > la posologie à atteindre,
- > les modalités de progression posologique,
- > les surveillances clinique et biologique à réaliser.

C**Gestion des effets indésirables**

C1 - Lors de la survenue d'une toux et après avoir éliminé les autres causes que l'intolérance aux IEC, on doit proposer au patient de maintenir le traitement par IEC.

C2 - En cas de survenue d'une hypotension artérielle symptomatique, on doit d'abord envisager la réduction de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause afin d'atteindre et / ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée.

C3 - En cas de survenue d'un œdème de Quincke imputable au traitement ou de découverte d'une sténose bilatérale de l'artère rénale, l'IEC doit immédiatement être arrêté. Sa réintroduction ne doit jamais être envisagée dans le premier cas de figure et uniquement après correction de la sténose dans le deuxième.

C4 - En cas d'augmentation de la kaliémie et / ou de la créatininémie, plusieurs attitudes peuvent être envisagées :

- > correction du trouble,
- > diminution de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause,
- > diminution de la posologie des IEC,
- > arrêt de l'IEC.

En cas d'arrêt (ou de diminution de la posologie) de l'IEC, sa réintroduction (ou le rétablissement de la dose antérieure) doit toujours être tenté après la correction du trouble.

C5 - Il faut toujours notifier la (ou les) raison(s) d'arrêt ou de diminution posologique d'un IEC dans le dossier médical et / ou la lettre de sortie.

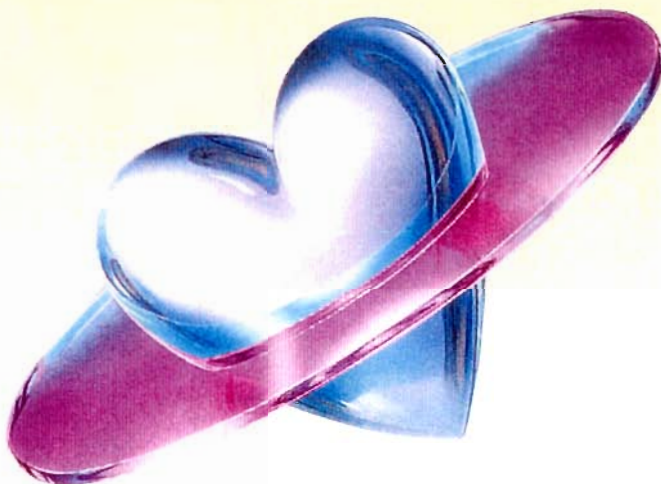
D**Associations thérapeutiques déconseillées**

D1 - L'association de la spironolactone à forte dose (> 50 mg/j), du triamterène, de l'amiloride, d'un antagoniste de l'angiotensine II ou d'un AINS est à éviter avec un IEC.



Insuffisance cardiaque systolique (FEVG \leq 45%)

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion



Recommandations pour la pratique clinique finalisées le 26 mai 1999 (Consensus Adoménil)

Invités : N. Baillet (Metz), J.L. Bourdon (St Dié), J.F. Brantz (Nancy), P. Coulon (Sarrebouurg), A. Grentzinger (Nancy), R. Krafft (Nancy), F. Moulin (Nancy), M. Parisot (Briey), M.A. Preiss (Bar le Duc), J.P. Preiss (Nancy), J.Y. Thisse (Thionville), J.L. Weber (Lunéville)

Experts : M. Kessler (Nancy), Y. Juillièrre (Nancy), F. Zanardi (Nancy)

Méthodologistes : S. Briançon (Nancy), E. Dulay (Lunéville), N. Thilly (Nancy)

Assistance technique : G. Trognon (Lunéville)

Recommandations pour la pratique clinique

Formalisées à l'aide de :

- > Le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque
Société Canadienne de Cardiologie - 1994
- > Guidelines for the evaluation and management of heart failure
American College of Cardiology / American Heart Association task force - 1995
- > Current guidelines for the treatment of congestive heart failure
Kleber F.X., Wensel R. - 1996
- > The AHCPR clinical practice guidelines for heart failure revisited
Adams K.F. Jr, Ellis M.L., Williamson K.M., Patterson J.H. - 1997
- > Guidelines on treatment of heart failure
European Society of Cardiology - 1997

Par les services de cardiologie de :

- > Centre Hospitalier Jeanne D'Arc (Bar le Duc)
- > Centre Hospitalier Maillot (Briey)
- > Centre Hospitalier de Lunéville
- > Hôpital Sainte Blandine (Metz)
- > Hôpital Bel Air (CHR Metz - Thionville)
- > Hôpital Central, Hôpital de Brabois adulte (CHU de Nancy)
- > Centre Hospitalier Saint Charles (Saint Dié)
- > Centre Hospitalier Saint Nicolas (Sarrebouurg)
- > Centre Hospitalier de Vittel

Sous la coordination de :

- > Service d'épidémiologie et évaluation cliniques (CHU Nancy)
- > Département des maladies cardio-vasculaires (CHU Nancy)
- > Service de pharmacie (CH de Lunéville)

Pour toute information complémentaire, s'adresser à :

*Service d'épidémiologie et évaluation cliniques, Hôpital Marin - CHU Nancy,
CO n°34, 54035 NANCY Cedex - Tél. : 03 83 85 21 63 - E-mail : eval@chu-nancy.fr
Étude EPICAL-EMIC : • PHRC 1999, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité
• Institut Électricité Santé*

Quand prescrire un IEC ?

Chez tout patient porteur d'une dysfonction ventriculaire gauche systolique (FEVG \leq 45%)* :

- > \forall classe NYHA
- > \forall étiologie

En dehors des contre-indications absolues, il n'y a pas d'impossibilité à prescrire un IEC

Même en cas de :

- insuffisance rénale chronique stable (créatininémie \leq 30 mg/l ou 266 μ mol/l)
- hypotension artérielle asymptomatique
- hyponatrémie
- âge élevé du patient
- toux pré-existante

2 situations particulières :

- créatininémie $>$ 30 mg/l : instauration d'IEC laissée à votre initiative, fonction du contexte
- Na $<$ 130 mmol/l : identifier la cause, la corriger et réévaluer l'instauration d'un IEC

Avec un IEC, éviter l'association de :

- > spironolactone à forte dose ($>$ 50 mg/j)
- > triamterène
- > amiloride
- > antagoniste de l'angiotensine II
- > AINS

* Chez l'insuffisant cardiaque avec FEVG $>$ 45 %, la décision de prescrire un IEC est laissée à votre initiative.

Dans l'insuffisance cardiaque systolique, aucune classe thérapeutique n'a actuellement démontré le même bénéfice que les IEC et dans les mêmes conditions.

Quel IEC prescrire ? A quelle posologie ?

N'importe quel IEC ayant l'indication officielle «insuffisance cardiaque congestive» peut être prescrit.

Le trandolapril et le ramipril ont une indication officielle limitée à l'insuffisance cardiaque dans le post-infarctus.

Deux posologies sont importantes :

- la posologie maximale d'initiation
- la posologie à atteindre, qui peut être
 - > la posologie cible
 - > à défaut, la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée et qui doit être indiquée dans la lettre de sortie.

SPÉCIALITES	INITIATION	ADAPTATION	CIBLE
Captopril (LOPRIL®, CAPTOLANE®)	18,75 mg	Durée et modalités laissée	150 mg
Cilazapril (JUSTOR®)	0,5 mg	à votre initiative.	5 mg
Enalapril (RENITEC®)	2,5 mg	Durant la phase d'adaptation posologique,	20 mg
Fosinopril (FOZITEC®)	5 mg	fonction rénale et ionogramme	40 mg
Lisinopril (PRINIVIL®, ZESTRIL®)	5 mg	à contrôler :	20 mg
Péridopril (COVERSYL®)	2 mg	- 3 à 5 jours après l'initiation du traitement,	4 mg
Quinapril (ACUITEL®, KOREC®)	5 mg	- 3 à 5 jours après chaque \nearrow posologique, ou,	40 mg
Ramipril (TRIATEC®)	5 mg	- en cas de déstabilisation de ces paramètres,	10 mg
Trandolapril (GOPTEN®, ODRIK®)	0,5 mg	tous les 3 à 5 jours jusqu'à leur stabilisation.	4 mg

Que faire en cas d'effets indésirables ?

TOUX :

- > éliminer les autres causes que l'intolérance aux IEC.
- > en cas d'intolérance aux IEC, proposer au patient de maintenir le traitement.

HYPOTENSION ARTÉRIELLE SYMPTOMATIQUE :

- > envisager d'abord la Δ posologique des médicaments associés éventuellement en cause.
- > essayer toujours d'atteindre et / ou de maintenir la posologie des IEC la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée.

AUGMENTATION DE LA KALIEMIE ET / OU DE LA CRÉATININÉMIE :

- > correction du trouble, ou,
- > diminution de la posologie des médicaments associés éventuellement en cause, ou,
- > diminution de la posologie des IEC, ou,
- > arrêt de l'IEC.

Si arrêt (ou diminution de la posologie) de l'IEC, toujours tenter sa réintroduction (ou le rétablissement de la dose antérieure) après la correction du trouble.

STÉNOSE BILATÉRALE DE L'ARTÈRE RÉNALE :

L'IEC doit immédiatement être arrêté. Sa réintroduction peut être envisagée après correction de la sténose.

CEDÈME DE QUINCKE IMPUTABLE A L'IEC :

L'IEC doit immédiatement être arrêté. Sa réintroduction ne doit jamais être envisagée.

Toujours notifier la (ou les) raison(s) d'arrêt ou de diminution posologique d'un IEC dans le dossier médical et / ou la lettre de sortie.

Concernant la posologie cible :

Pas de critère pour juger de l'efficacité d'un IEC au niveau individuel \Rightarrow doses à augmenter tant que l'IEC est cliniquement et biologiquement toléré jusqu'à atteindre la posologie cible.

Pas de situation exigeant de limiter a priori la posologie cible d'IEC.

Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie \leq à la posologie cible mais bien tolérée, doses à \geq pendant le séjour.

Si vous n'avez pas atteint la posologie la plus élevée cliniquement et biologiquement tolérée à la sortie d'hospitalisation, mentionnez dans la lettre de sortie :

- > la posologie à atteindre,
- > les modalités de progression posologique,
- > les surveillances clinique et biologique à réaliser.



En cas d'instauration d'un IEC chez un patient dont la créatininémie est > 30 mg/l, il est conseillé de limiter la posologie cible d'IEC.

**TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CONGESTIVE
PAR LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION**

QUESTIONNAIRE D'ENQUETE

PARTIE I : INDICATIONS D'UN TRAITEMENT PAR IEC

1. Sauf contre-indication, un traitement par IEC doit être instauré chez tout insuffisant cardiaque :

	toujours	parfois	jamais
- <u>de stade I de dyspnée (NYHA)</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte :			
- <u>de stade II de dyspnée (NYHA)</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte :			
- <u>de stade III de dyspnée (NYHA)</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte :			
- <u>de stade IV de dyspnée (NYHA)</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte:.....			
- <u>dont l'étiologie est ischémique</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte :			
- <u>dont l'étiologie n'est pas ischémique</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte :			

2. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, l'instauration d'un traitement par IEC est à proscrire dans les situations suivantes :

- dysfonctionnement rénal **non**, quelle que soit la valeur de la créatininémie
 oui, à partir de de créatininémie (*valeur et unité*)
 Si d'autres paramètres interviennent dans ce seuil, précisez lesquels et comment :
- pression artérielle basse **non**, quelle que soit la valeur de la PA systolique
 oui, à partir dede PA systolique (*valeur et unité*)
 Si d'autres paramètres interviennent dans ce seuil, précisez lesquels et comment :
- hyperkaliémie **non**, quelle que soit la valeur de la kaliémie
 oui, à partir dede kaliémie (*valeur et unité*)
 Si d'autres paramètres interviennent dans ce seuil, précisez lesquels et comment :

- hyponatrémie **non**, quelle que soit la valeur de la natrémie
 oui, à partir dede natrémie (*valeur et unité*)
 Si d'autres paramètres interviennent dans ce seuil, précisez
 lesquels et comment :

- âge élevé **non**, quel que soit l'âge
 oui, à partir deans
 Si d'autres paramètres interviennent dans ce seuil, précisez
 lesquels et comment :

3. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, l'instauration d'un traitement par IEC est à proscrire dans les situations suivantes :

- | | oui | parfois | non |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - <u>antécédents d'hypersensibilité à un IEC</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| si réponse = parfois, précisez le contexte clinique : | | | |
| | | | |
| - <u>antécédents d'œdème de Quincke sous IEC</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| si réponse = parfois, précisez le contexte clinique : | | | |
| | | | |
| - <u>sténose bilatérale de l'artère rénale</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| si réponse = parfois, précisez le contexte clinique : | | | |
| | | | |
| - <u>rythme cardiaque non sinusal</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| si réponse = parfois, précisez le contexte clinique: | | | |
| | | | |
| - <u>toux</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| si réponse = parfois, précisez le contexte clinique : | | | |
| | | | |

4. Si certaines situations cliniques déconseillant l'instauration d'un traitement par IEC n'ont pas été évoquées précédemment, veuillez les indiquer ci-dessous :

.....

5. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, il faut prescrire uniquement les IEC qui ont l'indication AMM officielle : oui parfois non

si réponse = parfois, précisez le contexte :

6. La molécule IEC qu'il faut prescrire dépend de l'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque : oui parfois non

si réponse = parfois, précisez le contexte :

PARTIE II : POSOLOGIES D'UN TRAITEMENT PAR IEC

7. Parmi les IEC suivants, précisez ceux que vous avez l'habitude de prescrire et leurs posologies d'initiation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque :

	Prescription		Si oui, Posologie
- bédazépril (BRIEM, CIBACENE)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- captopril (LOPRIL, CAPTOLANE)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- cilazapril (JUSTOR)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- énalapril (RENITEC)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- fosinopril (FOZITEC)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- périndopril (COVERSYL)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- quinalapril (ACUITEL, KOREC)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- ramipril (TRIA TEC)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- trandolapril (GOPTEN, ODRIK)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	/___/___/___/ mg
- autres :			(précisez molécules et
.....			posologies)

8. Pendant la phase de progression posologique, une surveillance biologique régulière doit être réalisée : oui, précisez le type et le rythme d'exams à effectuer :

.....

non

9. Certaines situations cliniques nécessitent une surveillance biologique particulière et/ou une adaptation posologique : oui non

Si réponse = oui, précisez lesquelles :

10. Parmi les IEC que vous avez l'habitude de prescrire, précisez la fourchette posologique efficace dans le traitement de l'insuffisance cardiaque est :

	Minimum	Maximum
- bédazépril (BRIEM, CIBACENE)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- captopril (LOPRIL, CAPTOLANE)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- cilazapril (JUSTOR)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- énalapril (RENITEC)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- fosinopril (FOZITEC)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- périndopril (COVERSYL)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- quinalapril (ACUITEL, KOREC)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- ramipril (TRIATEC)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- trandolapril (GOPTEN, ODRIK)	/___/___/___/ mg	/___/___/___/ mg
- autres :	<i>(précisez molécules et posologies)</i>	
.....		

11. Les critères permettant de juger que la posologie efficace est atteinte sont :

PARTIE III : ORGANISATION DE LA PRESCRIPTION

12. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, en cas d'instauration d'un IEC pendant l'hospitalisation :

- | | oui | non |
|---|--------------------------|--------------------------|
| - il faut avoir atteint la posologie efficace à la sortie du service | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - il faut revoir les patients en consultation après la sortie du service pour atteindre la posologie efficace | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

13. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, si la posologie d'IEC à la sortie du service est inférieure à la posologie efficace, il faut mentionner dans la lettre de sortie adressée au médecin traitant :

- | | oui | non |
|---|--------------------------|--------------------------|
| - la posologie efficace à atteindre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - les modalités de progression posologique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - les surveillances clinique et biologique à réaliser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

14. Si un insuffisant cardiaque entre en hospitalisation avec un IEC à posologie non efficace mais bien tolérée il faut augmenter les doses pendant le séjour : **oui** **parfois** **non**
si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas :

PARTIE IV : EFFETS SECONDAIRES

15. Lors de la survenue d'une baisse tensionnelle, il faut en premier lieu réduire la posologie :

- | | | | |
|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| - des IEC | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> parfois | <input type="checkbox"/> non |
| si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas : | | | |
| - des digitaliques, en cas de co-prescription | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> parfois | <input type="checkbox"/> non |
| si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas : | | | |
| - des diurétiques, en cas de co-prescription | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> parfois | <input type="checkbox"/> non |
| si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas : | | | |
| - autres : | | | |

16. Lors d'une augmentation de la créatininémie, il faut en premier lieu réduire la posologie :

- des IEC oui parfois non

si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas :

- des diurétiques, en cas de co-prescription oui parfois non

si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas :

- autres :

17. En premier lieu, lors de la survenue d'une toux :

- il faut augmenter la posologie des diurétiques oui parfois non

si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas :

- il faut diminuer la posologie des IEC oui parfois non

si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas :

- il faut arrêter les IEC oui parfois non

si réponse = parfois, précisez dans quel(s) cas :

- autres :

18. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, en cas d'impossibilité d'utiliser des IEC, il faut prescrire à la place :

des dérivés nitrés

des antagonistes de l'angiotensine II

d'autres vasodilatateurs, précisez :

rien

19. L'association d'un IEC à d'autres classes thérapeutiques est à proscrire : oui non

Si réponse = oui, précisez les classes thérapeutiques :

.....

.....

PARTIE V : ARRÊT D'UN TRAITEMENT PAR IEC

20. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC doit être arrêté dans les situations suivantes :

- dégradation de la fonction rénale **non**
 oui, à partir dede créatininémie
 oui, à partir d'une augmentation de
de la créatininémie (*précisez valeur et unité*)
(plusieurs réponses peuvent être cochées)

- diminution de la pression artérielle **non**
 oui, à partir de de PA systolique
 oui, à partir d'une diminution de
de la PA systolique (*précisez valeur et unité*)
(plusieurs réponses peuvent être cochées)

- augmentation de la kaliémie **non**
 oui, à partir de de kaliémie
 oui, à partir d'une augmentation de.....
de la kaliémie (*précisez valeur et unité*)
(plusieurs réponses peuvent être cochées)

- diminution de la natrémie **non**
 oui, à partir de de natrémie
 oui, à partir d'une augmentation de.....
de la natrémie (*précisez valeur et unité*)
(plusieurs réponses peuvent être cochées)

21. Dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, un traitement par IEC doit être arrêté dans les situations suivantes :

- | | oui | parfois | non |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - <u>hypersensibilité au produit</u> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

si réponse = parfois, précisez le contexte clinique :

.....

	oui	parfois	non
- <u>oedème de Quincke</u> (vraisemblablement imputable à l'IEC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte clinique :.....			
.....			
- <u>diagnostic d'une sténose bilatérale de l'artère rénale</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte clinique :.....			
.....			
- <u>apparition d'un rythme cardiaque non sinusal</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte clinique :.....			
.....			
- <u>apparition d'une toux</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si réponse = parfois, précisez le contexte clinique :.....			
.....			

22. Si certaines situations cliniques justifiant l'arrêt d'un traitement par IEC n'ont pas été évoquées précédemment, veuillez les indiquer ci-dessous :.....

.....

.....

RECUEIL DE DONNEES

T2

IDENTIFICATION ET INCLUSION

Centre hospitalier de : /___/___/ département

Nom du service :

/___/___/ /___/___/ /___/___/ date de recueil

/___/___/ /___/___/ /___/___/ enquêteur
Initiale(s) 3 premières lettres
prénom nom

Données démographiques :

/___/___/ prénom
Initiale(s)

/___/___/___/ nom du patient
3 premières lettres

/___/ sexe
F=féminin ; M=masculin

si sexe = F, préciser /___/ grossesse
O=oui ; N=non

/___/___/ /___/___/ /___/___/ date de naissance
(si date de naissance < 31 12 25, exclure le dossier)

/___/___/ /___/___/ /___/___/ date d'entrée dans le service
(si date d'entrée < 01 08 00 ou > 31 12 00, exclure le dossier)

/___/___/ /___/___/ /___/___/ date de sortie du service

/___/ statut vital à la sortie
V=vivant ; D=décédé

/_____ / durée de séjour dans le service (jours)
(si séjour de moins de 24 heures, exclure le dossier)

Séjour multiservices : non oui

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
RECUEIL DE DONNEES

T2

Données médicales :

Diagnostic principal (en clair) :

Code CIM 10 /__ /__ /__ /__ /__ /

Diagnostic(s) secondaire(s) :

..... Code CIM 10 /__ /__ /__ /__ /__ /

..... Code CIM 10 /__ /__ /__ /__ /__ /

..... Code CIM 10 /__ /__ /__ /__ /__ /

..... Code CIM 10 /__ /__ /__ /__ /__ /

..... Code CIM 10 /__ /__ /__ /__ /__ /

(si diagnostic principal ou secondaire n'est pas I11.0, I13.0, I13.2, I50.0, I50.1 ni I50.9 et que la notion d'insuffisance cardiaque⁽¹⁾ ne figure pas dans la lettre de sortie, exclure le dossier)

Dysfonction ventriculaire gauche⁽²⁾ : /__ /__ / fraction d'éjection
(si FE > 45% ou FE inconnue, exclure le dossier)

DECISION :

INCLUSION

EXCLUSION

Si inclusion, noter : /__ /__ /__ /__ /__ /__ /__ / n° de dossier

/__ /__ /__ / n° d'inclusion dans le service

RECUEIL DE DONNEES

T2

DETERMINANTS DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE

LE PATIENT

Situation familiale :

Vit : en logement particulier en institution non renseigné

Catégorie socioprofessionnelle :

exerce une activité professionnelle
 retraité demandeur d'emploi
 invalide autre inactif

Clinique :

Taille : (en cm) Poids : (en kg) à l'entrée dans le service
Poids : (en kg) à la sortie du service

ECG

Troubles du rythme à l'entrée⁽³⁾ oui non

→ Si réponse = oui, précisez si ACFA : oui non

Troubles du rythme en cours d'hospitalisation oui non

→ Si réponse = oui, précisez si ACFA : oui non

Troubles du rythme à la sortie oui non

→ Si réponse = oui, précisez si ACFA : oui non

RECUEIL DE DONNEES

T2

Dyspnée

Notion de dyspnée dans le dossier oui non

Stade de dyspnée à l'entrée non décompensée (stade I et II - *selon la classification NYHA*)
 décompensée (stade III et IV - *selon la classification NYHA*)

Oedèmes

A l'entrée : non oui, préciser : oedèmes périphériques
 oedèmes pulmonaires
 autres :

Fraction d'éjection ventriculaire gauche :

Dernière mesure par :

Echocardiographie /__/__/__/__/__/__/ date /__/__/ FE VG %
 Coronarographie /__/__/__/__/__/__/ date /__/__/ FE VG %
 Isotopes /__/__/__/__/__/__/ date /__/__/ FE VG %

Etiologie de l'insuffisance cardiaque (selon le cardiologue) :

ischémique, préciser si antécédent(s) d' IDM oui non
 non ischémique, préciser : primitive valvulaire non renseignée
 secondaire congénitale
 non renseigné

RECUEIL DE DONNEES

T2

Evolution :

Premier épisode de décompensation cardiaque : oui non

Si réponse = non, ancienneté de l'insuffisance cardiaque (ou du 1^{er} épisode de décompensation):

< 1 mois 1 à 6 mois 6 mois à 1 an 1 à 5 ans > 5 ans inconnue

Facteurs de risque connus :

tabac obésité hyperlipidémie alcoolisme

diabète ID diabète NID HTA aucun

Pathologies associées :

urologiques cérébrovasculaires néphrologiques

artériopathie hépatiques phlébo-thrombose

respiratoires pathologies cardiovasculaires : hypertensive

thyroïdaires rythmique
 valvulaire
 coronarienne

Traitements cardiaques non médicaux antérieurs :

pontage angioplastie prothèse valvulaire

pace maker défibrillateur implantable transplantation

choc électrique

aucun

RECUEIL DE DONNEES

T2

DETERMINANTS DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE

LE MEDECIN*

/ ___ / ___ / ___ / ___ / année de thèse du médecin

/ ___ / sexe

F=féminin, M=masculin

Statut

- praticien hospitalier, professeur des universités
- praticien hospitalier, maître de conférences
- praticien hospitalier temps plein
- assistant hospitalo-universitaire
- assistant généraliste
- autres, préciser :
- praticien hospitalier temps partiel
- assistant spécialiste
- interne

Chef de service

oui

non

Activité libérale extra-hospitalière

oui

non

**médecin responsable = celui qui signe la lettre de sortie*

LE SERVICE*

/ _____ / nombre d'entrées totales

/ _____ / nombre de journées d'hospitalisation

/ _____ / nombre de lits d'hospitalisation

/ _____ / nombre de médecins-équivalents temps plein

/ _____ / nombre moyen d'internes

** données de 1998, pour le service considéré*

RECUEIL DE DONNEES

T2

Cas du patient entré dans le service sans IEC

Traitement par IEC à la sortie du service : oui non

• Si le patient est traité par IEC à la sortie du service :

S'agit-il d'un IEC avec AMM IC : oui non
cf. annexe *Si réponse = non, ne pas remplir le reste*

La posologie est : <min =min <> =max >max
cf. annexe

Si la posologie à la sortie n'est pas optimale, retrouve-t-on dans le dossier médical une raison explicite (*plusieurs cases peuvent être cochées*) :

- pression artérielle basse
- hypotension orthostatique
- insuffisance rénale, préciser si : aiguë ou chronique
- autres, préciser.....

• Si le patient n'est pas traité par IEC à la sortie du service :

Retrouve-t-on dans le dossier médical, la notion de prescription d'un IEC au cours d'une hospitalisation antérieure :

- oui, préciser le nom de la spécialité, la posologie initiale et la posologie avant arrêt

- non
- non renseigné (*ex : pas d'hospitalisation antérieure dans le service*)

Retrouve-t-on dans le dossier médical, une prescription d'IEC au cours de l'hospitalisation considérée :

- oui, préciser le nom de la spécialité, la posologie initiale et la posologie avant arrêt

- non

Retrouve-t-on dans le dossier médical, une raison explicite de non-prescription : (*plusieurs cases peuvent être cochées*)

- hypersensibilité à un traitement par IEC
- oedème de Quincke imputable à un IEC
- sténose bilatérale de l'artère rénale
- toux
- hyperkaliémie
- pression artérielle basse
- hypotension orthostatique
- insuffisance rénale, préciser si : aiguë ou chronique
- autres, préciser.....

RECUEIL DE DONNEES

T2

*Cas du patient entré dans le service avec un IEC***Traitement à l'entrée :**

- S'agit-il d'un IEC avec AMM IC : oui non
cf. annexe
- Si oui, la posologie est-elle optimale : oui non
- Si non, l'IEC d'entrée a-t-il été remplacé par un autre, avec AMM, en cours d'hospitalisation : oui non

Traitement à la sortie :

Traitement par IEC : oui non

• Si le patient est traité par IEC à la sortie du service :

S'agit-il d'un IEC avec AMM IC : oui non
cf. annexe *Si réponse = non, ne pas remplir le reste*

La posologie est : <min =min <> =max >max
cf. annexe

Si la posologie à la sortie n'est pas optimale, retrouve-t-on dans le dossier médical une raison explicite (*plusieurs cases peuvent être cochées*) :

- pression artérielle basse
 hypotension orthostatique
 insuffisance rénale, préciser si : aiguë ou chronique
 autres, préciser.....

• Si le patient n'est plus traité par IEC à la sortie du service :

Retrouve-t-on dans le dossier médical, une raison explicite d'arrêt de la prescription : (*plusieurs cases peuvent être cochées*)

- hypersensibilité au traitement
 oedème de Quincke lié au traitement
 sténose bilatérale de l'artère rénale
 toux
 hyperkaliémie
 pression artérielle basse
 hypotension orthostatique
 insuffisance rénale, préciser si : aiguë ou chronique
 autres, préciser.....

RECUEIL DE DONNEES

T2

La lettre de sortie

❶ La lettre de sortie est adressée au :

- | | oui | non |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - médecin généraliste | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - cardiologue libéral | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - autres, préciser : | | |

❷ Si le patient est traité par IEC à posologie efficace à la sortie du service,

la lettre de sortie adressée au médecin traitant mentionne-t-elle :

- | | oui | non | +/- explicite |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - le fait que le patient soit cliniquement équilibré à la sortie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - le fait de poursuivre le traitement de sortie (par IEC) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - les surveillances clinique et biologique à réaliser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

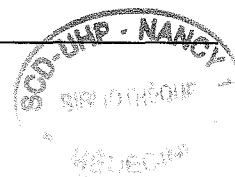
❸ Si le patient est traité par IEC à posologie non efficace à la sortie du service,

la lettre de sortie adressée au médecin traitant mentionne-t-elle :

- | | oui | non | +/- explicite |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| - la posologie efficace à atteindre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - les modalités de progression posologique | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - les surveillances clinique et biologique à réaliser | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

RECUEIL DE DONNEES

T2



ANNEXE

**Doses initiales et doses efficaces des IEC dans l'insuffisance cardiaque
d'origine ischémique ou non**

DCI	SPECIALITES	DOSES INITIALES	DOSES RECOMMANDEES (AMM)
captopril	LOPRIL CAPTOLANE	ICC : 6.25 mg le 1 ^o jour Post IDM : 6.25 mg 3x /jr	ICC : 50 à 100 mg / jr Post IDM : 75 à 150 mg / jr
cilazapril	JUSTOR	0.5 mg / jr	1 à 5 mg / jr
énalapril	RENITEC	1.25 à 2.5 mg / jr	20 mg / jr
fozinopril	FOZITEC	2.5 à 5 mg / jr	10 à 40 mg /jr
lisinopril	PRINIVIL ZESTRIL	ICC : 2.5 mg le 1 ^o jour Post IDM : 2.5 à 5 mg le 1 ^o jr	ICC : 5 à 20 mg / jr Post IDM : 10 mg / jr
périndopril	COVERSYL	1 à 2 mg / jr	2 à 4 mg / jr
quinalapril	ACUITEL KOREC	2.5 à 5 mg / jr	10 à 40 mg / jr
ramipril	TRIA TEC	1.25 à 5 mg / jr	5 à 10 mg / jr
trandolapril	GOPTEN ODRIK	0.5 mg le 1 ^o jour	4 mg / jr

Doses optimales = doses recommandées en gras ou doses supérieures

Doses efficaces = doses optimales ou doses inférieures mais justifiées

- (1) notion d'insuffisance cardiaque : - défaillance cardiaque
- décompensation cardiaque
- dysfonction systolique
- dysfonction ventriculaire gauche
- cardiomyopathie

- (2) valeur de la FE recueillie : - lettre de sortie
- échocardiographie (calcul manuel - en bas)
- échocardiographie (calcul automatique - au milieu)
- isotopes
- coronarographie

- (3) noter les troubles du rythme uniquement s'ils figurent sur la lettre de sortie
Troubles supraventriculaires = ACFA = TACFA = flutter ou fibrillation auriculaire =
fibrillation atriale = tachycardie jonctionnelle.

Nom : Mlle THILLY
Prénom : Nathalie

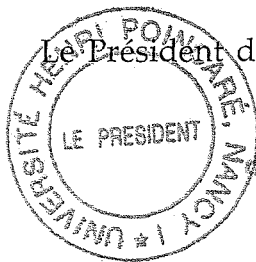
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

en BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT

Spécialité : ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER n° 827

Nancy, le 3 Septembre 2003



C. BURLET

Le Président de l'Université
Pour le Président
et par délégation,
Le Vice-Président
du Conseil Scientifique,


Pierre STEINMETZ

RESUME

L'insuffisance cardiaque (IC) constitue un grave problème de santé publique dans les pays industrialisés. De nombreux essais ont démontré l'efficacité des Inhibiteurs de L'Enzyme de Conversion (IEC) pour réduire la morbi-mortalité de l'IC systolique. Cependant, la littérature internationale et les résultats du programme régional EPICAL* font état de leur sous-prescription en pratique courante. Dans ce contexte, une étude d'intervention contrôlée randomisée a été conduite dans vingt services de cardiologie lorrains ayant participé au programme EPICAL. L'objectif principal était d'évaluer l'impact de recommandations sur la qualité de la prise en charge par IEC des insuffisants cardiaques. Après appariement, les services ont été randomisés en deux groupes : un groupe "intervention" où les cardiologues ont participé à la formalisation et la mise en œuvre des recommandations et un groupe "témoin" où aucune intervention n'a été conduite. Deux enquêtes de pratique ont été menées dans les deux groupes, l'une avant intervention et l'autre après. Au total, 723 insuffisants cardiaques systoliques de moins de 75 ans, ont été inclus. Avant intervention, les posologies cibles d'IEC et l'information thérapeutique dans le dossier médical étaient les principaux points de non-respect des recommandations par l'ensemble des praticiens. Au final, les taux d'adhésion correspondants, ayant plus nettement augmenté dans le groupe intervention, étaient meilleurs, bien que non significativement, dans ce groupe. Ces résultats suggèrent que le processus de formalisation et mise en œuvre de recommandations, impliquant les praticiens concernés, est susceptible d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

* EPICAL : EPidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancée en Lorraine

TITLE : Impact of guidelines to improve the quality of drugs therapy management in heart failure :
a cluster randomised controlled trial in hospital environment

ABSTRACT

Heart failure remains a serious problem of public health in industrialised countries. Many clinical trials have demonstrated the efficacy of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors to reduce morbidity and mortality in systolic heart failure. Nevertheless, international literature and the results of the EPICAL program have reported their underutilisation in medical practice. In this context, a cluster randomised controlled trial was initiated in twenty cardiology units involved in EPICAL. The aim was to evaluate the effect of developing and implementing guidelines on the quality of care given to patients receiving ACE inhibitors for systolic heart failure. The matched units were randomly assigned to two groups : an experimental group where physicians were involved in drafting and implementing guidelines and a control group where no intervention was performed. Two surveys were conducted in both groups of units, the first before intervention and the second after ; 723 patients with systolic heart failure and less than 75 years old were included. Before intervention, clinicians in both groups were non compliant with guidelines relating to ACE inhibitors doses and therapeutic information in medical file. After intervention, compliance with these guidelines was better, while non significantly, in the experimental group, with a higher increase between the two periods in this group. These results suggest that the development and the implementation of guidelines, involving physicians, may improve the quality of therapeutic care given to their patients.

DISCIPLINE : Epidémiologie et Santé Publique

MOTS CLEFS : Insuffisance cardiaque, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, Recommandations médicales, Pratique clinique, Qualité des soins, Essai contrôlé randomisé.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy, Ecole de Santé Publique, UPRES EA 3444