

## **La bonne observance réduit la mortalité totale des patients insuffisants cardiaques chroniques.**

Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind randomised controlled clinical trial.

*Observance dans le groupe candésartan et dans le groupe placebo, corrélée aux évènements cliniques chez les patients insuffisants cardiaques chroniques du programme CHARM: essai randomisé contrôlé en double insu.*

Granger BB, Swedberg K, Ekman I & al for the CHARM investigators.

Lancet 2005;366:2005-11.

---

**Contexte.** L'insuffisance cardiaque chronique est une cause courante d'hospitalisation et de décès. La mauvaise observance est fréquente chez les patients atteints de maladie chronique et elle réduit l'efficacité populationnelle des traitements validés par les essais. Les études d'observance sont rares et difficiles à mener. Les auteurs du programme CHARM, qui comprenait trois études contrôlées randomisées visant à évaluer le rapport efficacité/tolérance du candésartan dans trois populations différentes de patients insuffisants cardiaques chroniques, avaient prévu de mesurer précisément l'observance médicamenteuse dans les groupes candésartan et les groupes placebo.

**Questions.** Quel est l'impact de l'observance sur la mortalité observée dans les groupes candésartan et dans les groupes placebo du programme CHARM ? Quels sont les facteurs associés à une bonne observance ?

**Objectif.** Démontrer que la bonne observance réduit la mortalité chez les patients insuffisants cardiaques, *versus* mauvaise observance, aussi bien dans le groupe "traitement actif" que dans le groupe placebo.

**Population étudiée.** 7 599 patients insuffisants cardiaques chroniques inclus dans les trois études du programme CHARM suivis pendant 38 mois.

**Méthode.** CHARM comprenait trois études. "Alternative" comparait l'effet de 32 mg/j de candésartan, en plus du traitement habituel, *versus* placebo, chez des patients insuffisants cardiaques chroniques systoliques intolérants au IEC.

"Added" comparait l'association IEC + 32 mg/j de candésartan en plus du traitement habituel, *versus* placebo chez des patients insuffisants cardiaques systoliques non contrôlés par le traitement de base.

Enfin "Preserved" a étudié l'effet de 32 mg/j de candésartan, en plus du traitement habituel, *versus* placebo chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique "diastolique".

Les auteurs ont mesuré l'observance globale des patients à chaque visite aux cours des trois études. Ils ont considéré qu'une bonne observance correspondait à la prise de 80% de la totalité des médicaments pendant la durée de l'étude et la mauvaise observance à moins de 80%. Ils ont ensuite "poolé" les trois populations, séparé les bons observants des mauvais, et comparé le nombre de décès dans chacun de ces groupes. Pour l'analyse multivariée, ils ont utilisé le modèle de régression logistique de Cox pour ajuster les variables (non liées à l'observance) d'un groupe à l'autre.

**Résultats.** 187 patients ont été écartés de l'analyse statistique car leurs données d'observance n'étaient pas disponibles. Ces patients avaient des caractéristiques comparables à ceux inclus dans l'analyse finale : âge moyen 66 ans et insuffisance cardiaque de stade II ou III NYHA. 6 763 patients (89%) ont pris au moins 80% des médicaments et 836 (11%) moins de 80%. 71% d'entre eux avaient été récemment hospitalisés pour aggravation de leur insuffisance cardiaque. Ils avaient en moyenne  $3 \pm 1$  problèmes de santé associés et prenaient  $4,3 \pm 1,5$  médicaments.

La réduction de la mortalité totale a été de 35% chez les patients observants comparés aux non observants, aussi bien dans le groupe candésartan (OR = 0,66 ; IC95 = 0,55-0,81,  $p < 0,0001$ ), que dans le groupe placebo (OR = 0,64 ; IC95 = 0,53-0,78,  $p < 0,001$ ). Autrement dit, les patients qui suivaient correctement leur traitement (y compris dans le groupe placebo) ont eu un meilleur pronostic que les mal observants, indépendamment de l'efficacité spécifique des médicaments.

Les facteurs significativement associés à une bonne observance étaient le sexe masculin, la fréquence cardiaque, la prise de bêtabloquants et de diurétiques. Inversement, la mauvaise observance était significativement corrélée avec le tabagisme et le nombre de pathologies associées.

**Résultat principal.** La bonne observance réduit considérablement la mortalité totale des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique.

**Commentaires.** Il est très difficile de mener des études cherchant à relier la qualité de l'observance aux évènements cliniques et c'est pour cela qu'elles sont extrêmement rares. Dans la littérature, il y avait

deux études (déjà anciennes) CDP (1) et BHAT (2) qui avaient corrélé observance et mortalité chez les patients après un infarctus du myocarde. Les résultats de CHARM vont dans le même sens avec une méthode et une analyse statistique plus sophistiquées. A l'inverse, dans l'étude de prévention primaire "lipid research clinics coronary primary prevention trial", la comparaison entre patients observants et non observants n'avait pas montré de différence significative sur les évènements cliniques (3). En dehors des problèmes méthodologiques, ces résultats contrastés suggèrent que l'impact de la bonne observance est probablement plus perceptible en prévention secondaire qu'en prévention primaire. CHARM-Observance a les défauts de ses qualités. L'essai randomisé est un dispositif expérimental performant qui permet une évaluation précise de l'observance, même si cette dernière était mesurée par le comptage des comprimés (dans les deux groupes), et non par un test plasmatique. Les patients inclus dans ce type d'essai sont sélectionnés et suivis (embrigadés ?) avec le plus grand soin, ce qui n'est pas le cas en pratique où le clinicien doit le plus souvent se contenter des propos du patient, ou du délai entre deux consultations. Cependant, les résultats observés dans cette étude incitent fortement à être plus attentif et plus interventionniste sur l'observance des patients. Les méthodes pour améliorer l'observance sont nombreuses mais relativement mal évaluées surtout en soins primaires : rappels aux patients (reminders), feed-back et encouragements, éducation thérapeutique, intervention des paramédicaux, facilité d'accès aux soins. Une récente revue Cochrane (4) a montré que moins de la moitié des méthodes destinées à améliorer l'observance avaient démontré leur efficacité, et moins du tiers sur des critères pertinents. La mesure et l'amélioration de l'observance en pratique ambulatoire constituent un immense champ de recherche, difficile et non défriché. Il devrait être un des champs privilégiés de la recherche en médecine générale.

---

Denis Pouchain  
UFR Paris Ile de France Ouest

#### Références.

1. Coronary drug project research group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Eng J Med* 1980;303:1038-41.
2. Horwitz RI, Viscoli CM, Berkman L & al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:542-5.
3. Lipid research clinics coronary primary prevention trial. Results. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
4. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, Mac Donald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000011. DOI:10.1002/14651858.CD000011.pub2.

Mots-clés : Observance, insuffisance cardiaque chronique, mortalité totale