

Université de Montréal

Évaluation de l'adhésion aux lignes directrices sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque
et son impact sur le pronostic des patients suivis en milieu ambulatoire spécialisé

Par

Marilyne Jarjour

Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctoræ
en Pharmacologie

Octobre 2022

© Marilyne Jarjour, 2022

Université de Montréal

Unité académique : Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

Évaluation de l'adhésion aux lignes directrices sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et son impact sur le pronostic des patients suivis en milieu ambulatoire spécialisé

Présenté par

Marilyne Jarjour

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Guy Rousseau

Président-rapporteur

Anique Ducharme

Directeur de recherche

Marie-Alexandre Chaix

Membre du jury

Paul Poirier

Examineur externe

Résumé

L'insuffisance cardiaque (IC) est associée à une mortalité élevée et de récurrentes hospitalisations. Sa détection précoce et sa prise en charge sont alors considérées fondamentales à une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients qui en souffrent. Pourtant, bien que des lignes directrices synthétisant les évidences des essais cliniques phares soient périodiquement publiées pour guider les cliniciens dans la prise en charge de l'IC, l'adhésion des professionnels de la santé à celles-ci semble être insatisfaisante. En effet, alors que les taux de prescription de certaines thérapies soient élevés, les doses prescrites n'atteignent pas toujours les cibles recommandées et d'autres thérapies sont moins utilisées. Ainsi, bien que l'inertie clinique puisse justifier une partie de ces lacunes, une caractérisation plus élaborée de cette adhésion aux lignes directrices en milieu clinique est nécessaire à une meilleure compréhension de ces écarts et par le fait même, à une meilleure prise en charge de l'IC. L'objectif de ce projet est alors de dresser, dans un premier temps, un portrait détaillé de la prise en charge des patients atteints d'IC avec une fraction d'éjection réduite suivis par une équipe interdisciplinaire dans une clinique ambulatoire spécialisée au Québec puis, dans un second temps, d'évaluer l'impact de cette adhésion sur le pronostic de ces patients. Le premier papier présenté dans ce travail démontre non seulement des taux de prescriptions élevés, mais également des taux d'optimisation des thérapies recommandées supérieurs à ce qui est rapporté dans la littérature, lorsque les paramètres physiologiques et biologiques propres à chaque patient sont considérés. Il reste néanmoins une proportion considérable de patients qui nécessitent une titration plus lente au-delà des 6 mois recommandés tandis que d'autres demeurent indéfiniment à des doses inappropriées. Le second papier présenté approfondit cette analyse et démontre que les patients recevant un traitement pharmacologique aux doses optimales sont ceux qui présentent le meilleur pronostic dans l'année suivant la période d'optimisation allouée, suivis de ceux nécessitant une titration prolongée puis, ceux demeurant à des doses sous-optimales. Or, les patients à plus haut risque de morbidité ou de mortalité sont ceux présentant une intolérance ou une contre-indication aux thérapies recommandées, une population de patients fragiles nécessitant une attention particulière lors de la prise en charge de leur IC.

Mots-clés : insuffisance cardiaque, adhésion, lignes directrices, thérapies pharmacologiques, dispositifs électrophysiologiques, pronostic, issues cliniques.

Abstract

Heart failure (HF) is associated with high mortality rates and recurrent hospitalizations. Hence, its early detection and optimal management are essential to improve the survival and quality of life of patients who suffer from it. Yet, although guidelines synthesizing evidence from landmark clinical trials are periodically published to guide clinicians regarding the management of HF, healthcare providers' adherence to these recommendations appears to be unsatisfactory. Indeed, while the prescription rates for some therapies are high, doses prescribed do not always reach recommended targets, let alone other therapies that are less often used. Although clinical inertia has been suggested to potentially justify some of these care gaps, a more elaborate characterization of this adherence to guidelines in the real-world clinical setting is necessary for a better understanding of these deviations and ultimately, for a better management of HF. The objective of this project is therefore to, firstly, draw-up a detailed portrait of the management of patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF) followed by a multidisciplinary team in a specialized outpatient clinic in Quebec and then, to assess the impact of the different level of adherence to guidelines on the prognosis of these patients. The first paper presented in this work demonstrates not only high prescription rates, but also rates of optimization of recommended therapies higher than what was previously reported in the literature, when physiological and biological parameters specific to each patient are considered. However, there remains a considerable proportion of patients who require slower titration beyond the recommended 6 months while others remain indefinitely on inappropriately low doses. The second paper presented deepens this analysis and demonstrates that patients receiving pharmacological treatment at optimal doses are those with the best prognosis in the year following the allocated optimization period, followed by those requiring prolonged titration and then those remaining at suboptimal doses. However, the patients at the highest risk of morbidity or mortality are those presenting an intolerance or a contraindication to the recommended therapies, a population of fragile patients requiring special attention during the management of their HF.

Keywords: heart failure, adherence, guidelines, pharmacological therapies, electrophysiological devices, prognosis, clinical outcomes.

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Table des matières	9
Liste des tableaux	15
Liste des figures	17
Liste des sigles et abréviations	19
Remerciements	27
Chapitre 1 – Introduction	29
Objectifs et hypothèses.....	30
Objectif 1	30
Objectif 1.1	31
Objectif 1.2.....	31
Objectif 1.3.....	31
Hypothèse 1	31
Objectif 2.....	32
Objectif 2.1	32
Objectif 2.2.....	32
Hypothèse 2.....	32
Chapitre 2 – L’insuffisance cardiaque	35
Définition et classification	35
Signes et symptômes	36
Classification fonctionnelle NYHA	36
Étiologies.....	37

Physiopathologie	37
Dysfonction du ventricule gauche.....	38
Fraction d'éjection réduite ou préservée	38
Remodelage cardiaque	38
Mécanismes compensatoires.....	39
Système nerveux sympathique.....	40
Système rénine-angiotensine-aldostérone	41
Vasopressine.....	41
Peptides natriurétiques	42
Dysfonction du ventricule droit.....	42
Différences entre les sexes	43
Épidémiologie et fardeau économique.....	44
Chapitre 3 – Les thérapies de l'IC.....	45
Traitements pharmacologiques	45
Les diurétiques	45
IC avec une fraction d'éjection réduite	46
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine	46
Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et de la néprilysine (ARNI)	48
Vasodilatateurs	48
Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes	49
Bêtabloquants	50
Inhibiteur sélectif du courant I_f du nœud sinusal	51
Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)	51
Nouvelles avenues.....	54
Vericiguat	54

L'omecantiv mecarbil	54
Les dispositifs électrophysiologiques.....	54
Défibrillateur implantable	55
Thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC)	55
IC avec une fraction d'éjection préservée	56
Thérapies avancées.....	57
Chapitre 4 – La prise en charge de l'ICFER	59
Prescription des thérapies pharmacologiques recommandées	59
Titration et atteinte des doses cibles.....	60
L'inertie clinique	62
Implantation de défibrillateur ou une TRC	62
Chapitre 5 – Méthodes scientifiques	65
Le projet de recherche	65
Protocole de l'étude.....	65
Population à l'étude.....	66
Source et collecte des données	66
Clinique d'IC.....	67
Mesures de performance	68
Algorithme	69
Critères de jugement.....	72
Phase 1 – Critère de jugement principal.....	72
Phase 2 – Critères de jugement principal composé.....	72
Méthode statistique – Taille d'échantillon	73
Aspect éthique	73
Chapitre 6 – Manuscrit I.....	75

Introduction.....	75
Contributions des co-auteurs.....	77
Manuscrit I.....	80
Chapitre 7 – Manuscrit II.....	121
Introduction.....	121
Contributions des co-auteurs.....	122
Manuscrit II.....	125
Chapitre 8 – Discussion.....	163
Mise en contexte.....	163
Résumé du projet.....	163
Discussion des résultats.....	164
Disponibilités de données granulaires.....	164
La population ambulatoire d’ICFER au Québec.....	164
Adhésion aux lignes directrices sur la prise en charge de l’ICFER.....	165
<i>Taux de prescription en milieu ambulatoire spécialisé</i>	165
<i>L’optimisation des traitements pharmacologiques</i>	167
L’atteinte de doses cibles ou maximales tolérées.....	167
La titration prolongée.....	168
La bande déroulante de Vision C+.....	169
<i>Les facteurs associés à un traitement sous-optimal</i>	169
<i>Implantation des dispositifs électrophysiologiques</i>	170
L’impact des différents niveaux d’adhésions aux lignes directrices sur le pronostic des patients ambulatoires atteints d’ICFER.....	170
<i>Profil des patients en fonction des niveaux d’adhésions aux lignes directrices</i>	172
<i>Évènements dus à l’IC et mortalité de toutes causes</i>	173

Inertie clinique.....	175
Équipe interdisciplinaire	177
Limitations	178
Perspectives futures.....	180
Adoption des nouveaux agents thérapeutiques	180
Développement d'un système informatisé d'aide à la décision clinique (SIADC).....	181
Conclusions	183
Références bibliographiques	185
Annexes.....	205
Annexe 1. Manuscrit II : résultats des analyses supplémentaires pour 3 groupes (non-publiés).	205

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Classification fonctionnelle NYHA.....	37
Tableau 2. –	Baseline characteristics according to treatment with triple therapy.	205
Tableau 3. –	One-year primary and secondary endpoints, according to adherence to triple therapy (by group).	208
Tableau 4. –	Crude risk of 1-year outcomes between treatment groups.	210
Tableau 5. –	Predictors of 1-year primary composite outcome following a 6-month period of optimization with triple therapy in patients with HFrEF.	210

Liste des figures

Figure 1. –	Signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque (IC).	36
Figure 2. –	Progression de l'insuffisance cardiaque.....	39
Figure 3. –	Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.....	41
Figure 4. –	Thérapies pharmacologiques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite (ICFER).	53
Figure 5. –	Chronologie de l'étude.	66
Figure 6. –	Algorithme développé pour permettre la caractérisation de l'adhésion aux thérapies recommandées basée sur les lignes directrices canadiennes.	70
Figure 7. –	Algorithme développé pour permettre la caractérisation de l'adhésion aux recommandations sur l'implantation de dispositifs électrophysiologiques basées sur les lignes directrices canadiennes.....	71

Liste des sigles et abréviations

ADVOR : *Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload*

AHA : *American Heart Association*

A-HeFT : *African-American Heart Failure Trial*

ANP : peptide natriurétique auriculaire

AR : adrénergique

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

ARM : antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes

ARNI : inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine

ASIAN-HF : *Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure Registry*

AVC : accident vasculaire cérébrale

BIOSTAT-CHF : *A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*

BNP : peptide natriurétique ventriculaire de type B

bpm : battements par minute

CARE-HF : *Cardiac Resynchronization-Heart Failure study*

CHAMP-HF : *Change the Management of Patients with Heart Failure Registry*

CHARM-Alternative : *Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-converting-enzyme Inhibitors Trial*

CHARM-Preserved : *Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-Ventricular Ejection Fraction*

CHECK-HF : *Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*

CNP : peptide natriurétique de type C

COMPANION : *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure study*

CONSENSUS : *Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*

COPERNICUS : *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial*

DAPA-HF : *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*

DAV : dispositif d'assistance ventriculaire mécanique

DELIVER : *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*

DFG : débit de filtration glomérulaire

DMÉ : dossier médical électronique

DT2 : diabète de type 2

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

ECG : électrocardiogramme

ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire

ELITE-II : *The Losartan Heart Failure Survival Study*

EMPEROR-Preserved : *The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*

EMPEROR-Reduced : *The Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*

EMPHASIS-HF : *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*

EPHESUS : *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*

ESC-HF pilot : *EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey*

ESC-HF-LT : *European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry*

FA : fibrillation auriculaire

FC : fréquence cardiaque

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

GALACTIC-HF : *Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes through Improving Contractility in Heart Failure*

HF-Optimized : *The role of a multidisciplinary heart failure clinic in optimization of guideline-directed medical therapy*

IC : insuffisance cardiaque

ICFEP : insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée

ICFER : insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite

ICM : Institut de cardiologie de Montréal

ICT : ischémie cérébrale transitoire

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

IMC : indice de masse corporelle

IMPROVE-HF : *Registry to Improve the Use of Evidence-Based HF Therapies in the Outpatient Setting*

iSGLT2 : inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2

MADIT-II : *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II*

MERIT-HF : *Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

ms : milliseconde

NT-proBNP : N-terminal pro-peptide natriurétique de type B

NYHA : *New York Heart Association*

OM : omecamtiv mecarbil

PA : pression artérielle

PARADIGM-HF : *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial*

PARAGON-HF : *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction*

PARAMOUNT : *Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion*

PHARM-HF : *Impact of Pharmacist-Led Heart Failure Clinic on Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy*

PROVE-HF : *Effects of Sacubitril/Valsartan Therapy on Biomarkers, Myocardial Remodeling and Outcomes*

QUALIFY : *Quality of Adherence to Guideline Recommendations for Life-Saving Treatment in Heart Failure Survey*

RALES : *Randomized Aldactone Evaluation Study*

SCC : société canadienne de cardiologie

SCD-HeFT : *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*

sGC : guanylate cyclase soluble

SHIFT : *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure*

SIADC : système informatisé d'aide à la décision clinique

SNS : système nerveux sympathique

SOLVD : *Studies of Left Ventricular Dysfunction trial*

SOLVD-Prevention : *Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions*

SQIC : société québécoise d'insuffisance cardiaque

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TOPCAT : *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist*

TRC : thérapie de resynchronisation cardiaque

TRC-D : thérapie de resynchronisation cardiaque couplée avec un défibrillateur

TRC-P : thérapie de resynchronisation cardiaque couplée avec un pacemaker

Val-HeFT : *Valsartan in Heart Failure Trial*

V-HeFT I : *Vasodilator Heart Failure Trial I*

V-HeFT II : *Vasodilator Heart Failure Trial II*

VICTORIA : *Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*

He who asks is a fool for five minutes, but he who does not ask remains a fool forever.

- Chinese Proverb

Remerciements

La réalisation de ce projet a été possible grâce à la contribution de quelques personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je tiens à remercier avant tout ma directrice de thèse, Dre Anique Ducharme, qui, au fil des années, est devenue ma mentore. Tout au long de mes études supérieures, elle m'a transmis ses connaissances et donné de précieux conseils, sans lesquels, ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Je la remercie infiniment pour sa patience, son temps, son soutien, sa confiance et surtout, d'avoir tant influencé ma trajectoire professionnelle.

Je désire aussi remercier les autres personnes qui ont permis la réalisation de ce projet, Mme Annik Fortier pour ses précieux enseignements en bio-statistiques ainsi que Dre Jacinthe Leclerc pour ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également toute l'équipe d'insuffisance cardiaque de l'Institut de cardiologie de Montréal, pour toutes les conversations stimulantes que j'ai eu la chance d'avoir avec eux au fil des années, leurs conseils et leur disponibilité.

Je tiens à remercier aussi Dr René Cardinal pour son aide et ses conseils tout au long de mon cursus académique au doctorat.

Enfin, je remercie tous les membres de mon jury pour avoir accepté de prendre le temps de lire et évaluer ce travail.

Chapitre 1 – Introduction

Il y a plus de 25 ans, l'insuffisance cardiaque (IC) a été caractérisée comme une épidémie émergente (1). Aujourd'hui, avec l'accroissement de la population et son vieillissement, l'IC touche plus de 64 millions de patients à travers le monde (2), ayant une prévalence dans les pays développés estimée à 1-2% pour la population générale adulte et plus particulièrement de 5-9% pour les patients âgés de 65 ans et plus (3). Toutefois, ces chiffres ne représentent que la pointe de l'iceberg, soit les cas confirmés et établis d'IC dont la majorité sont suivis en médecine de première ligne et une minorité par un spécialiste (3, 4). En effet, la défaillance cardiaque est souvent non détectée en raison de plusieurs facteurs, entre autres, la variété et non-spécificité de ses symptômes rendant le diagnostic différentiel très large : vieillissement, obésité, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), etc. Également la dysfonction ventriculaire peut être asymptomatique. Finalement, catégoriser le type d'IC [e.g. valvulaire, IC avec une fraction d'éjection réduite (ICFER) ou IC avec une fraction d'éjection préservée (ICFEP)] peut parfois être difficile, dû au manque de ressources et l'accessibilité, notamment l'échocardiographie (2, 4).

Que ce soit pour mieux la caractériser ou pour améliorer sa prise en charge, l'IC demeure un sujet d'actualité en recherche. Dans les deux dernières décennies, plusieurs essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) ont permis de démontrer l'efficacité de différentes thérapies à améliorer le pronostic des patients atteints d'IC, allant de l'activité physique (5) et des agents pharmacologiques (6-18) à l'implantation de dispositifs électrophysiologiques (19, 20) et des interventions chirurgicales (21). Une contribution additive à l'amélioration des issues cliniques pour ces patients fut établie avec la combinaison de ces thérapies (22). Pourtant, malgré ces avancées thérapeutiques, les taux de morbidité et de mortalité demeurent élevés et la qualité de vie peu améliorée (23), traduisant ainsi la complexité de ce syndrome et de sa prise en charge et le lourd fardeau clinique, sociétal et économique qu'il représente (24). De plus, la progression vers un stade plus avancé de la maladie est parfois inévitable, dans environ 5% des cas d'IC, si bien que les objectifs de soins devraient alors être ré-abordés et redéfinis et une référence pour des thérapies avancées en IC envisagée (25, 26).

Afin de synthétiser adéquatement les nouvelles données issues de la recherche et ainsi permettre le transfert de ces connaissances dans la pratique clinique, des lignes directrices nationales sur les

soins de l'IC sont publiées périodiquement par les sociétés savantes (27-29). Celles-ci offrent des recommandations fondées sur des données probantes pour guider les cliniciens et ainsi, assurer une prise en charge optimale des patients atteints d'IC. Pourtant, l'application de ces recommandations dans la pratique n'est pas toujours évidente. Tel que rapporté dans de multiples études observationnelles, des lacunes persistent dans la prise en charge des patients suivis en milieu clinique, une grande proportion demeurant souvent sous-traitée (30-34). Alors que la prescription de doses élevées soit recommandée, l'atteinte de ces doses cibles n'est pas toujours possible dans la vie réelle et est souvent limitée par des facteurs propres au patient, au clinicien ou même au système de santé (23). La société canadienne de cardiologie (SCC) publie ses lignes directrices sur les soins en IC depuis 2006, mais leur adoption au sein de la pratique au Canada reste à décrire. De plus, une évaluation approfondie des facteurs associés à la prescription de doses sous-optimales est nécessaire pour mieux caractériser la prise en charge des patients atteints d'IC. Parallèlement, alors que les résultats des ECRA aient démontré l'efficacité des doses cibles ou maximales tolérées sur le pronostic des patients atteints d'IC (6-20), il n'était pas possible, pour les auteurs précédents ayant quantifié l'adhésion aux lignes directrices sur l'IC, de faire la distinction entre celles-ci. Par conséquent, seulement une association entre l'adhésion aux recommandations en fonction de l'atteinte de doses cibles et l'amélioration des issues cliniques de ces patients a pu être démontrée (35-37). Ainsi, il n'est pas clair si les doses inférieures mais maximales tolérées par ces patients confèrent des bénéfices supérieurs par rapport aux patients recevant des doses plus faibles en l'absence de limitations apparentes et, encore moins, si les patients nécessitant une titration prolongée ont un meilleur pronostic que ceux demeurant indéfiniment à des doses sous-optimales. L'accès à des données granulaires cliniques et paracliniques présents dans les dossiers médicaux électroniques (DMÉ) nous a permis de pousser plus loin cette analyse et d'aller au-delà des doses prescrites en tenant compte des limitations physiologiques et biologiques propres à chaque patients pour ainsi répondre à ces questions.

Objectifs et hypothèses

Les objectifs de cette thèse sont présentés en deux parties.

Objectif 1

Caractériser l'adhésion aux lignes directrices sur la prise en charge de l'ICFER (fraction d'éjection du ventricule gauche ($FEVG \leq 40\%$) en milieu ambulatoire spécialisé en mesurant, pour chacune

des pharmacothérapies recommandées, le taux de prescription et la dose prescrite aux patients éligibles, ne présentant aucune intolérance ou contre-indication. De plus, déterminer l'optimisation du traitement en considérant les limitations physiologiques et biologiques individuels à chaque patient.

Objectif 1.1

Évaluer l'utilisation et l'optimisation (à dose cible, dose maximale tolérée ou atteinte d'une cible physiologique et/ou biologique) de la trithérapie recommandée [combinaison d'un bêtabloquant, un vasodilatateur et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM)] chez les patients éligibles, ne présentant aucune intolérance ou contre-indication.

Objectif 1.2

Identifier les caractéristiques associées avec une non-prescription ou une non-intensification de la dose des thérapies recommandées chez les patients qui répondent à tous les critères d'éligibilité.

Objectif 1.3

Évaluer le taux d'implantation de dispositifs électrophysiologiques chez les patients avec une ICFER suivis en milieu ambulatoire spécialisé et éligibles, ne présentant aucune contre-indication.

Hypothèse 1

Variation des soins ambulatoires d'IC: des variations importantes existent dans l'utilisation et la posologie des thérapies médicales dérivées des lignes directrices et dépendent, entre autres, de facteurs spécifiques au patient. Ces variations de soins devraient être notamment grandes pour l'utilisation d'ARM, la prescription d'ivabradine et l'implantation des dispositifs électrophysiologiques. En effet, des études ont démontré une utilisation relativement moindre des ARM en soins d'ICFER (30, 32, 38, 39), potentiellement en raison du risque d'hyperkaliémie rapporté lors d'une analyse à la suite de la publication de l'étude *RALES* ou par crainte d'aggraver la fonction rénale (40, 41). Parallèlement, les taux d'implantation des dispositifs électrophysiologiques rapportés dans la littérature suggèrent également une sous-utilisation de ces thérapies en pratique clinique (32, 39, 42), de même que pour l'utilisation de l'ivabradine, principalement en raison d'une absence d'indication à cette dernière (33, 34, 43, 44). Les écarts entre doses cibles recommandées et les doses prescrites devraient s'expliquer, du moins en partie, par des paramètres physiologiques [i.e. la FEVG, la classe fonctionnelle du New York Heart

Association (NYHA), la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA)] et biologiques [i.e. la créatinine, le potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire (DFG)] propres à chaque patient limitant l'intensification de ces dernière; l'inertie clinique, bien que toujours présente, serait moins prédominante (<20%).

Objectif 2

Déterminer l'impact de l'adhésion aux lignes directrices en fonction de 5 groupes (1) à doses cibles recommandées; 2) atteinte d'une dose maximale tolérée ou cible physiologique et/ou biologique; 3) en titration; 4) sous-traité; et 5) intolérant ou contre-indiqué), sur l'issue primaire composé des patients à un an : décès de toutes causes, hospitalisation pour aggravation de l'IC, consultation aux urgences due à l'IC ou administration de diurétiques intraveineux à la clinique d'IC.

Objectif 2.1

Déterminer l'impact de l'adhésion aux lignes directrices en fonction de 5 groupes (1) à doses cibles recommandées; 2) atteinte d'une dose maximale tolérée ou cible physiologique et/ou biologique; 3) en titration; 4) sous-traité; et 5) intolérant ou contre-indiqué), sur les issues cliniques des patients à un an :

- a. Hospitalisation pour aggravation de l'IC;
- b. Consultation aux urgences due à l'IC ou administration de diurétiques intraveineux à la clinique d'IC;
- c. Hospitalisation pour d'autres causes cardiovasculaires;
- d. Hospitalisation pour toutes causes;
- e. Décès de toutes causes.

Objectif 2.2

Identifier les prédicteurs potentiels associés à l'issue primaire combinée de décès de toutes causes, hospitalisation pour aggravation de l'IC, consultation aux urgences due à l'IC ou administration de diurétiques intraveineux à la clinique d'IC.

Hypothèse 2

Une adhésion sous-optimale devrait entraîner un risque accru d'événements cardiovasculaires et de mortalité. Autrement dit, la non-atteinte des doses cibles, doses maximales tolérées ou des cibles

physiologiques et/ou biologiques limitant l'intensification du dosage, soit un sous-traitement, serait associé à un mauvais pronostic à un an. Des marqueurs de fragilité tels que l'âge avancé, un poids corporel plus faible, une fonction rénale diminuée ou une fraction d'éjection réduite ainsi que la présence de comorbidités telles que la fibrillation auriculaire (FA) ou le diabète devraient être des prédicteurs potentiels de l'issue primaire composite.

Chapitre 2 – L’insuffisance cardiaque

Définition et classification

En 1992, l’IC était définie comme étant : « l’incapacité du cœur à pomper le sang vers le corps à un débit suffisant pour répondre à ses besoins métaboliques, ou à le faire au prix de pressions de remplissage élevées » (45, 46). L’IC résulte donc d’une atteinte structurale et/ou fonctionnelle qui affecte le remplissage ou l’éjection du ventricule (24). Cette définition étant générale et non applicable, ou très brièvement, en pratique clinique demeure insuffisante pour décrire la complexité de ce syndrome. Bien que d’autres définitions aient été élaborées par les sociétés savantes telles que l’American Heart Association (AHA) et la Société européenne de cardiologie, ce n’est qu’en 2021 qu’une définition universelle de l’IC a été publiée : L’IC se caractérise donc par la présence de signes ou symptômes causés par une atteinte cardiaque structurale et/ou fonctionnelle confirmé par l’un de ses deux éléments, soit un niveau élevé de peptides natriurétiques (NT-proBNP) ou une preuve objective de congestion pulmonaire cardiogénique ou systémique par des modalités diagnostiques telles que l’imagerie (i.e. échocardiographie) ou la mesure hémodynamique (47).

La classification de l’IC peut se faire de différentes façons, selon l’évolution dans le temps du développement des symptômes (aigüe ou chronique), la fonction du ventricule gauche qui s’exprime en fonction de la fraction d’éjection ou l’étiologie sous-jacente à la dysfonction du myocarde (48).

L’importance de définir l’IC en fonction de la fraction d’éjection du ventricule gauche repose surtout sur l’efficacité des thérapies développées à améliorer le pronostic d’un groupe de patients tel que rapporté par les grandes études phares (27). Antérieurement divisée en 3 groupes selon la fraction d’éjection, l’IC avec une dysfonction du ventricule gauche est composée aujourd’hui de 4 groupes (47) :

- 1) IC avec fraction d’éjection réduite (ICFER) $\leq 40\%$;
- 2) IC avec fraction d’éjection légèrement réduite, étant antérieurement connu comme une IC avec une fraction d’éjection *mid-range* : 41-49%;
- 3) IC avec fraction d’éjection préservée (ICFEP) $\geq 50\%$;

- 4) IC avec fraction d'éjection améliorée : fraction d'éjection de base $\leq 40\%$ avec une récupération d'au moins 10-points et une seconde mesure $\geq 40\%$.

En effet, des études ont démontré que l'efficacité des thérapies standards en ICFER peut être étendue sur une sélection de patients avec une fraction d'éjection légèrement réduite (49-51). Parallèlement, les thérapies recommandées en ICFER semblent mener à une récupération de la fraction d'éjection, ce qui suscite beaucoup d'intérêt pour la prise en charge de ces patients (52).

Signes et symptômes

Les signes et symptômes de l'IC sont souvent le résultat d'un débit cardiaque significativement diminué et d'une congestion pulmonaire ou périphérique (24, 53, 54).

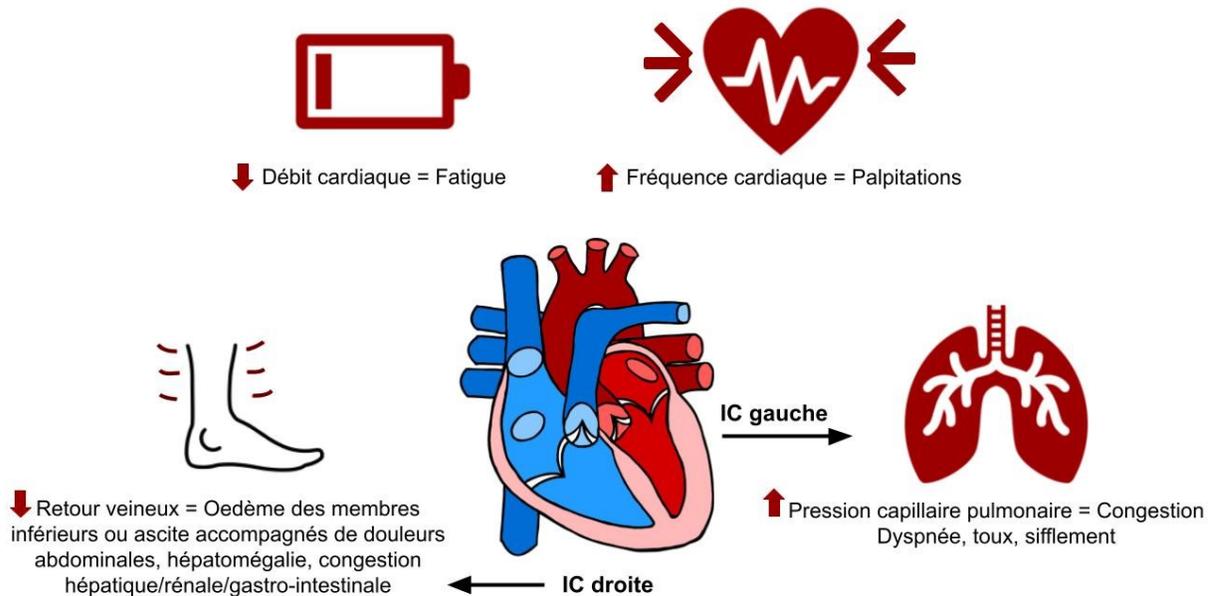


Figure 1. – Signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque (IC).

Classification fonctionnelle NYHA

La sévérité des symptômes ainsi que la capacité fonctionnelle des patients atteints d'IC sont généralement gradés d'après la classification du New York Heart Association (NYHA) selon 4 classes (55). L'évaluation des symptômes et de la classe fonctionnelle devrait être faite lors du diagnostic de l'IC et tout au long du continuum de la maladie afin de pouvoir ajuster la prise en charge en conséquent.

Tableau 1. – Classification fonctionnelle NYHA

I	Aucune limitation ou symptômes
II	Limitation modeste de l'activité physique; symptômes légers lors d'activités ordinaires (fatigue, dyspnée)
III	Forte limitation de l'activité physique; symptômes modérés lors d'activités du quotidien
IV	Symptômes sévères même au repos

Ce tableau est une adaptation de celui publié par Ezekowitz, JA et al, 2017 (55).

Étiologies

L'IC résulte d'un éventail d'étiologies qui, en fin de compte, induisent une lésion directe au myocarde, réduisant considérablement la fonction cardiomyocytaire ou causant la mort cellulaire tel qu'un infarctus, ou causent un stress continu sur le myocarde, l'incapacitant à compenser pour sa défaillance (24, 48). Parmi les causes les plus fréquentes d'IC, on retrouve les maladies cardiovasculaires ischémiques, l'hypertension et le diabète (54). L'obésité est également un facteur de risque élevé au développement d'une IC (24). D'autres étiologies inclues la prise chronique de toxines (consommation récréative d'alcool ou de drogues et la prise de certains médicaments, comme la chimiothérapie), l'atteinte myocardique auto-immune et inflammatoire, l'infiltration (amyloïdose, sarcoïdose, maladie de Fabry) et les infections (myocardite virale/bactérienne, etc.) Certaines cardiomyopathies génétiques (dilatée familiale, hypertrophique et arythmogénique) peuvent également être sous-jacentes à l'IC. Enfin, la dysfonction cardiaque peut être induite par des anomalies structurales valvulaires ou congénitales, des maladies pulmonaires chroniques et des arythmies (48).

Physiopathologie

Essentiellement, l'IC se développe lorsque la fonction cardiaque est compromise en raison d'un éventail de facteurs génétiques ou cliniques, entraînant ainsi une diminution accrue de l'apport de sang vers les autres organes (24, 56). Ces facteurs accompagnés par des changements cellulaires et moléculaires divers, font de l'IC un syndrome complexe avec des manifestations impliquant de multiples organes (57). La physiopathologie de l'IC dépendra de l'étiologie et/ou de l'atteinte ventriculaire.

Dysfonction du ventricule gauche

Fraction d'éjection réduite ou préservée

La dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection réduite, prenant parfois le terme d'une dysfonction « systolique », se caractérise par une altération de la contraction ventriculaire découlant d'une affectation locale (i.e. mort cellulaire et formation d'une cicatrice à la suite d'un infarctus du myocarde) ou globale (i.e. cardiomyopathie dilatée, pathologies valvulaires chroniques) et résultant en une diminution du volume de sang éjecté à chaque systole malgré un remplissage préservé en diastole (48). À l'inverse, la dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection préservée se caractérise par des altérations structurales et cellulaires empêchant le remplissage adéquat du myocarde, induisant alors une diminution du débit cardiaque (58).

Remodelage cardiaque

La fonction ventriculaire gauche est influencée par 3 facteurs : 1) la contractilité du myocarde; 2) la pré-charge qui se définit par le volume de remplissage diastolique et la longueur maximale d'étirement et; 3) la post-charge dépendante de la résistance vasculaire périphérique et de la compliance de l'aorte (57). Lorsque la fraction d'éjection est diminuée, le myocarde a la capacité de se dilater puis les parois s'amincissent en raison de l'étirement des fibres myocardiques ce qui permet alors de préserver un débit cardiaque adéquat. Ainsi, plus le volume télé-diastolique est important, plus les fibres myocardiques sont étirées pendant la diastole et donc plus la tension est importante ce qui résulte en une augmentation de la force de contraction du ventricule et par le fait même, une augmentation du débit cardiaque. Ce mécanisme d'adaptation s'explique par la loi de Frank-Starling : plus la pression télé-diastolique (pré-charge) augmente et plus le débit cardiaque augmente (59-61). Ainsi, jusqu'à une certaine limite physiologique, le myocarde est en mesure de contrecarrer la diminution du débit cardiaque en maximisant la longueur du sarcomère engendrant alors une force maximale de contraction (62). Toutefois, avec la progression de la défaillance cardiaque, le remodelage devient délétère, ne pouvant plus maintenir un débit cardiaque adéquat (54, 57, 63).

Le remodelage cardiaque

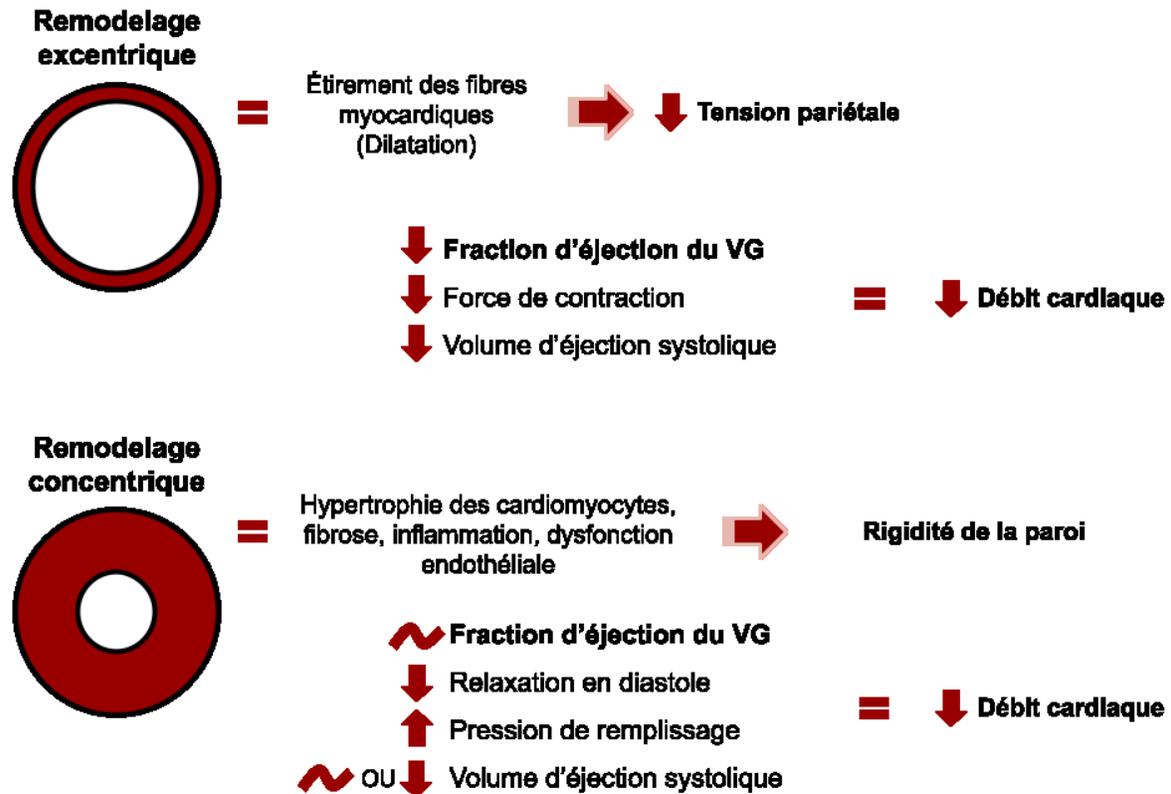


Figure 2. – Progression de l'insuffisance cardiaque.

Ce remodelage peut finir par induire l'augmentation des pressions auriculaires et de la pression pulmonaire causant ainsi de la congestion par extravasation. Les patients se présentent alors avec de la fatigue ou de la dyspnée à l'effort. VG, ventricule gauche.

Mécanismes compensatoires

Afin de préserver un débit cardiaque pour permettre une perfusion adéquate aux différents organes, des mécanismes compensatoires sont activés lorsqu'une chute significative de la pression artérielle, survenant surtout en ICFER, est perçue par l'organisme. Ces mécanismes impliquent le système nerveux sympathique (SNS), le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'arginine-vasopressine ainsi qu'un mécanisme de contre-régulation engageant les peptides natriurétiques. Toutefois, à long terme, ces mécanismes deviennent délétères et aggravent l'IC par un cercle vicieux (54).

Système nerveux sympathique

La diminution du débit sanguin et, par le fait même, une baisse de la PA stimule l'activation du SNS ce qui augmente la FC et la contractilité du myocarde et induit une vasoconstriction périphérique afin de compenser l'hypoperfusion des organes (54). Bien que l'augmentation de la pré-charge et de la post-charge par ce mécanisme soit bénéfique à la restauration du débit cardiaque à court terme, ce mécanisme devient vite délétère. L'activation du SNS est accompagnée par un retrait du système nerveux parasympathique; l'atténuation de la stimulation des récepteurs muscariniques provoque un afflux de catécholamines résultant en une stimulation chronique des récepteurs β -adrénergiques (AR). La FC est alors augmentée, et sa variabilité est diminuée (64-67). Les β -AR sont des récepteurs couplés aux protéines G avec 7 domaines transmembranaires. Lorsque le ligand (norépinéphrine ou épinéphrine) lie le récepteur, un changement de conformation se produit permettant alors le couplage de ce dernier avec la protéine G constituée des trois sous-unités α , β et γ . Cette liaison permet alors l'échange d'une GDP avec une GTP et la dissociation de la protéine G en sous-unités actives $G\alpha$ et $G\beta\gamma$ régulant la signalisation en aval. Plus particulièrement, la sous-unité $G\alpha_s$ stimule l'adénylate cyclase (AC) permettant la formation d'AMPc à partir de l'ATP; à l'inverse, la $G\alpha_i$ inhibe l'AC et par conséquent, diminue le niveau d'AMPc (68-70). La stimulation constante des récepteurs β_1 -AR sur les cardiomyocytes induira une hypertrophie pathologique et la mort cellulaire; l'activation soutenue des récepteurs β_2 -AR sur les fibroblastes cardiaques causera de la fibrose accompagnée par la relâche de cytokines et de l'endothéline, le tout favorisant le remodelage cardiaque et l'aggravation de l'IC. Cette stimulation chronique finit par provoquer une régulation à la baisse des récepteurs β_1 -AR due à la diminution de la quantité d'ARN messagers β_1 -AR, bien que la quantité d'ARNm du sous-type β_2 -AR demeure inchangée, et une désensibilisation des récepteurs restant, affectant davantage la contractilité du cœur défaillant. En effet, la sur-stimulation des récepteurs adrénergiques par la norépinéphrine régule à la hausse la protéine kinase GRK2 qui est alors recrutée à la membrane pour phosphoryler le récepteur et permettre, à son tour, le recrutement de la β -arrestine et ainsi, son internalisation. Parallèlement, une activation accrue de la protéine GRK2 augmente la signalisation induite par les récepteurs β_2 -AR couplés à la protéine $G\alpha_i$ épuisant davantage le cœur défaillant. Enfin, la combinaison de la rétention hydro-sodée et de la vasoconstriction via l'activation en périphérie des récepteurs β_1 et α_1 -AR contribue à l'élévation de la pré-charge et de la post-charge, détériorant davantage la fonction du myocarde (24, 54, 71-73).

Système rénine-angiotensine-aldostérone

L'activation du SRAA arrive plus tardivement par rapport au SNS (74-76).

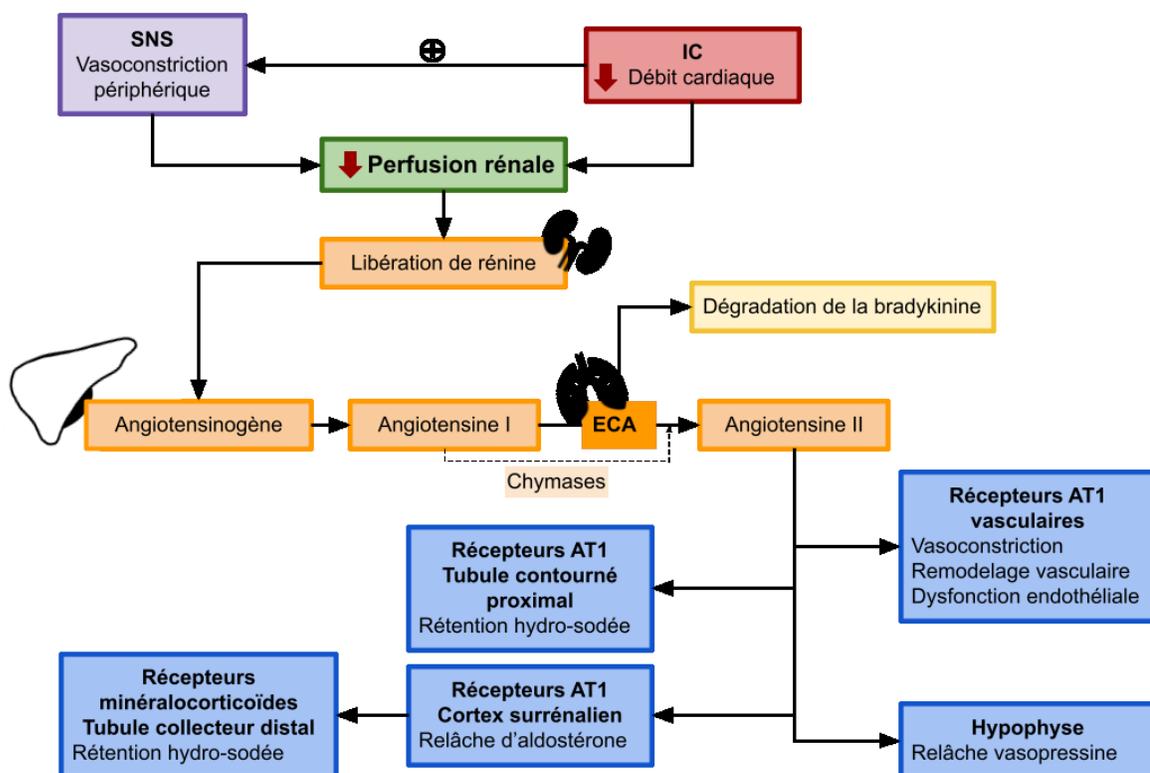


Figure 3. – Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

La formation de l'angiotensine II peut se faire soit par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), soit par les chymases, une voie indépendante de l'ECA. IC, insuffisance cardiaque; SNS, système nerveux sympathique.

À court terme, la vasoconstriction et l'expansion volumique induite par l'angiotensine II augmente la pré-charge et donc le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque. Toutefois, à long terme, l'activation soutenue du SRAA entraîne le remodelage pathologique et amplifie la défaillance du myocarde (24, 54, 74-76).

Vasopressine

La vasopressine est une hormone antidiurétique synthétisée dans l'hypothalamus et sécrétée par la glande pituitaire en réponse à une osmolarité plasmatique élevée, à une stimulation par l'angiotensine II, aux catécholamines et à une hypovolémie. Celle-ci est également régulée par une

boucle de rétroaction négative. En IC, lorsque la PA chute, celle-ci est détectée par les barorécepteurs qui retirent leur inhibition au niveau de l'hypothalamus et donc lèvent la régulation négative permettant ainsi la production et la libération de vasopressine. L'augmentation de la vasopressine induit alors la rétention d'eau et la vasoconstriction pour retrouver une homéostasie (24, 54, 77).

Peptides natriurétiques

Bien que la plupart des réponses neurohormonales décrites ci-haut semblent être inadaptées, la synthèse de peptides natriurétiques est plutôt protectrice et contrecarre, du moins partiellement, les effets délétères induits par le SNS et le SRAA (78). Les peptides natriurétiques auriculaires (ANP) et ventriculaires de type B (BNP) sont sécrétés dans la circulation à la suite d'un étirement des oreillettes et des ventricules en réponse à une surcharge volémique ou de pression (79). Les peptides natriurétiques de type C (CNP) sont sécrétés par les cellules endothéliales et ont un effet sur le remodelage cardiaque à la suite d'un infarctus du myocarde, bien que leur concentration plasmatique demeure faible (75). Collectivement, ces peptides natriurétiques ont des effets physiologiques largement bénéfiques sur le cœur défaillant, impliquant la vasodilatation, la natriurèse, l'inhibition de la relâche de rénine, d'aldostérone et de vasopressine (24, 48, 54). Enfin, lors de la synthèse de BNP, le peptide biologiquement inactif proBNP est clivé en deux composantes avec un ratio de 1 : 1 : le BNP physiologiquement actif et le NT-proBNP plutôt inerte. Le NT-proBNP ayant une demi-vie plus longue est alors utilisé comme biomarqueur pour le diagnostic de l'IC (80).

Dysfonction du ventricule droit

Lors d'une dysfonction du ventricule droit, une élévation de la pression auriculaire droite et de la pression au niveau des veines caves induisent un refoulement du sang en périphérie, empêchant le retour veineux adéquat (81). Très souvent, cette atteinte du ventricule droit résulte d'une dysfonction du ventricule gauche en raison des pressions élevées, et de la surcharge volémique qui en découle; parfois le ventricule droit est directement atteint (e.g. infarctus ou cardiopathie soit bi-ventriculaire ou à prédominance droite comme une cardiopathie arythmogène). D'autres étiologies menant également à une augmentation de la pression ou une surcharge volémique comptent des conditions telles qu'une hypertension pulmonaire, des atteintes congénitales ou même une insuffisance valvulaire tricuspidiennne (82). La pression veineuse systémique élevée qui résulte de

la dysfonction droite contribue alors à la congestion en amont, au niveau du tractus gastro-intestinal, des reins et du foie ainsi qu'aux extrémités en raison de l'extravasation du liquide des capillaires aux tissus (24, 48, 54). La pression veineuse centrale élevée menant à la congestion au niveau des reins peut alors être à l'origine d'un syndrome cardio-rénal, où une augmentation de la pression interstitielle parenchymateuse mène à une hypoperfusion des reins et, par le fait même, à une baisse du DFG.(83) Par conséquent, la pression veineuse centrale doit être traitée par la prise de diurétiques (84). Les patients atteints d'IC droite se présentent souvent avec de l'œdème aux extrémités, de l'ascite et une distension des veines jugulaires (24, 54, 84).

Différences entre les sexes

Alors que le risque global de développer une IC dans une vie est comparable entre les 2 sexes (85), il existe des différences marquées, et importantes à distinguer, entre les hommes et les femmes en ce qui a trait à l'épidémiologie, l'étiologie, la physiopathologie, les signes cliniques, la réponse aux thérapies et le pronostic de la maladie. Pour en faire un résumé bref, le phénotype d'ICFEP est prédominant chez les femmes, alors que l'IC chez les hommes se présente souvent avec une fraction d'éjection réduite. Cette prédominance d'ICFER chez les hommes peut être expliquée par la prédominance de maladies coronariennes macrovasculaires et de l'infarctus du myocarde, tandis qu'un dysfonctionnement coronaire microvasculaire et l'inflammation endothéliale représente des facteurs clés au développement d'une ICFEP, plus commune chez les femmes. Les facteurs de risques diffèrent également d'un sexe à l'autre (86). Les femmes diabétiques sont beaucoup plus à risque de développer une IC que les hommes diabétiques (87), cette comorbidité étant associée à un remodelage du ventricule gauche plus marqué chez les premières que les seconds (88). Similairement, l'obésité chez les femmes est un plus grand facteur de risque au développement d'une ICFEP comparativement aux hommes; en effet, les comorbidités telles que le diabète et l'obésité seraient la cause d'une réponse inflammatoire systémique, un élément clé au développement de l'ICFEP (89). D'autres étiologies plus spécifiques au sexe tel que l'incidence élevée de cancer du sein chez la femme serait associée à un risque élevé de cardio-toxicité induite par les traitements anti-cancéreux pouvant mener à une défaillance cardiaque (86). La sous-représentation des femmes dans les grandes études phares est alors un enjeu important à la prise en charge de l'IC chez ces patientes, puisque les données probantes sur les thérapies pour cette population se font plus rares.

Épidémiologie et fardeau économique

En raison de l'hétérogénéité de l'IC de par la variété de ses définitions et sa classification, la mesure de son occurrence est difficile avec certitude au niveau de la population mondiale. Alors que le phénotype ICFER semblait être prédominant, aujourd'hui plus de 50% des patients atteints d'IC présentent une fraction d'éjection préservée, une proportion qui ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population et l'augmentation en incidence d'autres facteurs de risques tels que l'obésité, le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle et les maladies coronariennes (2, 46). Néanmoins, l'IC demeure sous-diagnostiquée; environ 76% des cas non-détectés d'IC sont caractérisés par une fraction d'éjection préservée (2, 3). En effet, bien que ses symptômes soient sévères, l'IC partage ceux-ci avec d'autres conditions telles que la MPOC, l'insuffisance rénale et même, l'obésité, rendant le diagnostic différentiel plus complexe et justifiant la sous-estimation de sa prévalence au sein de la population (90). Au Canada, la prévalence de l'IC s'élève à 3,6% (2). En 2016, le rapport de la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC stipulait que 600 000 canadiens étaient atteints d'IC et 50 000 nouveaux cas sont diagnostiqués annuellement (91). En 2022, ces nombres ont nettement augmenté au pays, on dénote 750 000 personnes vivant avec l'IC et plus de 100 000 recevant le diagnostic à chaque année (92). L'augmentation de son incidence et sa prévalence en si peu de temps permet ainsi d'illustrer la gravité de la situation, l'IC étant pratiquement devenue une épidémie. Parallèlement, les taux d'hospitalisation et le risque de mortalité demeurent élevés, l'IC étant toujours la première cause d'hospitalisation chez les patients de plus de 65 ans avec 1 personne sur 5 réadmis dans le mois post-congé (2). Par conséquent, les coûts associés à cette maladie sont exorbitants et représentent un lourd fardeau économique sur le système de santé. Aux États-Unis, il est projeté que plus de 3% de la population sera atteinte d'IC en 2030, ce qui coûtera au système de santé plus de 53 milliards de dollars (93). Au Canada, les dernières estimations remontant en 2016 révèlent des coûts associés directs sur le système de santé s'élevant à 2,82 milliards de dollars (94).

Chapitre 3 – Les thérapies de l'IC

Traitements pharmacologiques

Dans les 30 dernières années, une multitude d'ECRA ont permis d'améliorer le pronostic des patients atteints d'IC et forgent aujourd'hui les recommandations sur la prise en charge de ce syndrome complexe. La base du traitement de l'IC repose dans un premier temps sur un bilan diagnostique minutieux permettant de déterminer l'étiologie et ainsi traiter la cause sous-jacente de la maladie. Un régime pharmacologique est débuté dans un second temps, visant à prendre en charge les symptômes, et ralentir la progression de la maladie dans l'objectif de réduire le risque de morbidité et de mortalité et améliorer la capacité fonctionnelle du cœur et la qualité de vie du patient.

Les diurétiques

Les diurétiques sont la pierre angulaire pour traiter la congestion et la surcharge volémique induite par une dysfonction systolique ou diastolique. Ceux-ci provoquent une diurèse et natriurèse, permettant ainsi de diminuer le retour veineux et les pressions de remplissage (95). Différentes classes de diurétiques existent et se distinguent de par leur site et mécanisme d'action. Ainsi, la compréhension de leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique est essentielle à la bonne prescription et à l'atteinte des objectifs recherchés (96).

Les diurétiques les plus fréquemment prescrits en IC sont les diurétiques de l'anse de Henlé, tels que le furosémide, le torsémide et le bumétanide. Ceux-ci agissent sur la branche ascendante de l'anse en bloquant les co-transporteurs Na/K/2Cl favorisant ainsi la diurèse. Leur efficacité dépend toutefois du DFG puisque ces agents doivent être sécrétés au niveau du tubule proximal pour atteindre leur site d'action (97, 98). Les thiazidiques et leurs analogues (métolazone) doivent également être sécrétés mais agissent plus loin au niveau du tubule contourné distal en inhibant le transporteur de symport NaCl. Ces agents sont souvent combinés avec le furosémide pour amplifier la diurèse en cas de congestion importante. Toutefois, ils peuvent causer une hypokaliémie et une augmentation de la réabsorption de calcium, d'où l'importance de faire un suivi serré pour les patients qui en reçoivent (97, 99). D'autres classes incluent les diurétiques épargneurs de potassium dont l'amiloride et le triamtérène qui exercent leur fonction au niveau du tubule distal et collecteur

en bloquant les canaux sodiques à la surface apicale. Souvent prescrits en combinaison avec des thiazidiques, leur effet diurétique est minime puisqu'un faible 2% du sodium se rend à ce niveau. Les ARM bloquent l'effet de l'aldostérone au niveau du tubule distal et collecteur et favorisent la natriurèse et l'excrétion de potassium (97, 98). Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) possèdent également un effet diurétique (100). Les mécanismes de ces deux dernières classes seront traités davantage dans la prochaine section. Enfin, l'acétazolamide peut aussi induire une diurèse secondaire à l'inhibition de l'anhydrase carbonique présente au niveau du tubule proximal favorisant l'excrétion de sodium, de bicarbonate et de chlorure. Récemment, l'étude *ADVOR* a établi l'efficacité de la prise de l'acétazolamide concomitante avec l'administration intraveineuse de diurétique de l'anse sur la décongestion des patients hospitalisés pour une IC aigue décompensée (101).

Parallèlement aux diurétiques, le régime pharmacologique fondamental au contrôle de l'IC varie selon la fraction d'éjection, les comorbidités ainsi que les caractéristiques propres au patient.

IC avec une fraction d'éjection réduite

La prise en charge optimale de l'ICFER est dynamique et évolue donc dans le temps. De la prescription de diurétiques et d'une trithérapie composée de bêtabloquants, d'inhibiteurs du SRAA et d'ARM, le traitement pharmacologique est devenu beaucoup plus sophistiqué et complexe à mesure que de nouveaux agents ont vu le jour, tels que l'ivabradine, l'inhibiteur du récepteur de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI) et les iSGLT2 (27). Dès lors, ces thérapies fondées sur les résultats des études phares constituent la fondation d'un régime pharmacologique visant à améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints d'ICFER (22). Entre-temps, d'autres pharmacothérapies continuent à naître et s'ajouteront éventuellement à cette base pharmacologique, parmi lesquels on retrouve l'omecamtiv mecarbil (18) et le vericiguat (17).

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) agissent au niveau du SRAA en bloquant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Ils induisent la vasodilatation et la diminution de la pré-charge, réduisant ainsi la PA et les pressions ventriculaires télé-diastoliques tout en améliorant la consommation en oxygène du myocarde et le débit cardiaque (95, 102). Les IECA réduisent aussi le niveau d'angiotensine II circulant, atténuant, par conséquent, l'activité du SNS et la libération d'aldostérone et, par le fait même, la rétention hydro-sodée (95). Ces agents

ont démontré d'autres bénéfices tels qu'une diminution de la fibrose et l'atténuation du remodelage ventriculaire améliorant légèrement la fonction ventriculaire, ainsi qu'une amélioration de la fonction endothéliale (103, 104). L'efficacité de ces agents à réduire la morbidité et la mortalité et à améliorer la qualité de vie des patients atteints d'ICFER a été largement démontrée dans multiples essais randomisés (105-108). Plus particulièrement, l'étude *CONSENSUS* (105) publiée en 1987, a démontré une réduction de 27% de la mortalité de toutes causes et de 50% de la mortalité due à la progression de l'IC chez les patients avec des symptômes avancés (NYHA IV) recevant de l'énalapril comparativement au placebo. À l'opposée dans le spectre de sévérité, l'étude *SOLVD-Prevention* (8) a rapporté une réduction de 20% du risque combiné d'hospitalisations dues au développement ou à l'aggravation de l'IC et de mortalité chez les patients avec une classe fonctionnelle NYHA I-II recevant l'énalapril comparativement au placebo. Toutefois, leur utilisation doit être faite avec précaution puisqu'ils peuvent parfois causer une hyperkaliémie (109).

Chez environ 20% des patients recevant un IECA, une toux peut être développée en raison d'une accumulation de bradykinine aux poumons; dans ces cas, l'IECA doit être substitué par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) (23). Les ARA agissent au niveau des récepteurs AT₁ en bloquant la liaison de l'angiotensine II et ainsi, atténuent la cascade d'évènements néfastes induits par l'activation du SRAA (110). Cette classe d'agents pharmacologiques a d'ailleurs fait l'objet d'essais cliniques dont les résultats se sont révélés être significatifs, que ce soit pour la réduction de la morbidité ou de la mortalité chez les patients ICFER. L'étude *CHARM-Alternative* a démontré une réduction de 30% de l'incidence combinée d'hospitalisation due à l'aggravation de l'IC et de mortalité cardiovasculaire chez les patients intolérants aux IECA recevant le candesartan comparativement au placebo (111). Parallèlement, les résultats de l'étude *Val-HeFT* ont démontré une réduction significative de la morbidité et mortalité des patients ICFER avec une classe fonctionnelle NYHA de II, III ou IV en plus d'une amélioration des symptômes, lorsque le valsartan est prescrit en plus d'une thérapie de base avec un bêtabloquant ou un IECA comparativement à un placebo. Une analyse post-hoc a révélé un effet contraire sur la morbidité et la mortalité du sous-groupe recevant à la fois un bêtabloquant, un IECA et un ARA (112). Bien que ces derniers possèdent des propriétés similaires aux IECA (95, 104), l'étude *ELITE II* (113) évaluant la supériorité du losartan au captopril ne fut pas concluante; toutefois, l'ARA fut mieux toléré. Il est possible que le dosage choisi ou l'administration en une seule dose de l'ARA ait pu jouer un rôle dans ces résultats.

Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et de la néprilysine (ARNI)

Récemment ajouté à la thérapie de première ligne pour la prise en charge de l'ICFER, le sacubitril/valsartan est la combinaison d'un ARA et d'un inhibiteur de la néprilysine, inhibant non seulement le SRAA mais également la dégradation des peptides natriurétiques, prolongeant ainsi ce mécanisme de contre-régulation et limitant les effets délétères de l'activation neurohormonale (114). En effet, c'est dans l'étude *PARADIGM-HF* en 2014 que les effets bénéfiques exceptionnels de cet agent ont été démontrés, comparativement à l'enalapril en plus de la thérapie standard (bêtabloquant + ARM). Le sacubitril/valsartan était associé à une réduction de 20% du risque composé d'hospitalisation pour IC et de mortalité due à des causes cardiovasculaires avec une réduction de 16% du risque de mortalité de toutes causes et de 21% du risque d'hospitalisation due à l'IC. Cette remarquable supériorité du sacubitril/valsartan à l'enalapril s'est d'ailleurs révélée très tôt après le début de l'étude, menant à la terminaison de celle-ci après seulement un suivi de 27 mois. Hormis son efficacité sur la progression de l'ICFER, cette classe a également démontré des résultats favorables en termes de sûreté, le taux d'hyperkaliémie dans le groupe recevant l'ARNI étant inférieur à celui du groupe contrôle (6). Toutefois, l'utilisation de cet agent est associée avec un plus grand risque d'hypotension symptomatique et/ou d'une diminution de la fonction rénale en raison de ses effets vasodilatateurs, nécessitant alors une attention particulière quant à la prescription concomitante de diurétiques de l'anse (6). De ces faits, les lignes directrices canadiennes recommandent la prescription d'ARNI chez les patients nouvellement diagnostiqués avec une ICFER ou une substitution des IECA/ARA avec ce dernier, chez les patients éligibles (27).

Vasodilatateurs

La combinaison d'hydralazine et nitrates est vasodilatatrice. Elle agit en diminuant la résistance vasculaire périphérique et en abaissant à la fois la pré-charge via le nitrate et la post-charge par l'hydralazine. Cette combinaison réduit également la pression de remplissage du ventricule gauche et atténue le remodelage ventriculaire (115). Ses effets bénéfiques sur la morbidité et la mortalité des patients ICFER ont été démontrés dans l'étude *V-HeFT I* en 1986, avant l'arrivée des IECA/ARA en IC. L'étude a comparé la prise d'une combinaison hydralazine-nitrate ou de prazosin avec un placebo en plus d'une thérapie standard composée d'un diurétique et de la digoxine chez des patients ICFER; les résultats ont révélé une réduction de la mortalité et une amélioration de la fonction ventriculaire pour le groupe recevant la combinaison comparativement

au placebo (116). Peu de temps après, l'étude *V-HeFT II* a démontré la supériorité de l'énalapril à cette combinaison (117). Ainsi, les IECA/ARA sont devenus le traitement de première ligne en ICFER, la combinaison hydralazine-nitrate étant un traitement alternatif lors d'une intolérance ou contre-indication à ces agents (104). Enfin, l'étude *A-HeFT* ayant étudié cette combinaison chez les personnes afro-américaines avec une IC de classe NYHA III ou IV et des ventricules dilatés a démontré une réduction considérable des taux de décès de toutes causes et de première hospitalisation liée à l'IC de même qu'une amélioration significative de la qualité de vie, comparativement au placebo (118). Il est alors recommandé de considérer l'ajout de cette combinaison à la thérapie standard pour cette population (55).

Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes

L'aldostérone joue un rôle clé dans la physiopathologie de l'IC, ses niveaux plasmatiques étant associés à une rétention hydro-sodée et une surcharge volémique, un remodelage coronarien et vasculaire, une dysfonction des barorécepteurs et des cellules endothéliales, une inhibition de la recapture de norépinephrine par le myocarde et une stimulation de la fibrose cardiaque (119, 120). Toutefois, malgré la prise d'IECA/ARA, ses concentrations demeurent élevées (121). Ceci peut être expliqué par une inhibition incomplète de l'ECA ou par la production d'angiotensine II via une voie indépendante du SRAA, au niveau des tissus à l'aide de la chymase, une enzyme sérine protéase (122, 123). Ainsi, son blocage direct devient une cible thérapeutique indispensable au contrôle de la progression de la maladie.

Un autre changement de paradigme dans la prise en charge de l'IC a alors lieu en 1999, à la suite des résultats de l'étude *RALES* (10), ayant démontré une réduction remarquable de 30% de la mortalité et de 35% du risque d'hospitalisation pour une aggravation de l'IC chez les patients traités avec la spironolactone en plus d'un IECA et un diurétique de l'anse comparativement à un placebo chez des patients avec une IC avancée (classe NYHA III). Quelques années plus tard, l'étude *EPHESUS* a démontré l'efficacité de l'éplérénone avec une réduction de 15% du risque relatif de mortalité et une réduction de 13% du risque relatif d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire et de mortalité cardiovasculaire, comparativement à un placebo chez les patients ayant développé une ICFER à la suite d'un infarctus du myocarde et étant déjà traités avec un IECA, un bêtabloquant et un diurétique (124). Ensuite, l'étude *EMPHASIS-HF* a démontré l'efficacité de l'éplérénone chez les patients ICFER avec des symptômes légers (classe NYHA II) (125). Ces deux agents présentent

toutefois des différences pharmacologiques pertinentes à considérer en pratique. La non-sélectivité de la spironolactone permet sa liaison aux récepteurs de la progestérone et des androgènes, pouvant induire, chez certains patients, des effets indésirables tels que la gynécomastie et la dysfonction érectile chez les hommes et une irrégularité du cycle menstruel et une mastodynie chez les femmes. L'utilisation de l'éplérénone, un bloqueur sélectif des récepteurs minéralocorticoïdes, n'est généralement pas associé avec des effets indésirables anti-androgènes (120). Néanmoins, après un grand enthousiasme suite aux résultats de l'étude *RALES*, l'augmentation des taux de prescription de la spironolactone chez les patients ICFER s'est avérée être associée à une augmentation des hospitalisations et de la mortalité liée à une hyperkaliémie (40), nécessitant, dès lors, un suivi serré des patients qui en reçoivent.

Bêtabloquants

Comme leur nom l'indique, les bêtabloquants ciblent les récepteurs β -AR, empêchant ainsi partiellement ou complètement leur stimulation et le déclenchement des voies de signalisation par l'adrénaline et la norépinephrine (126). Ces agents pharmacologiques sont chronotropes et inotropes négatifs, diminuant la fréquence et la contractilité cardiaque et permettant ainsi une sauvegarde énergétique. Ils agissent également en inhibant le système adrénérique et le SRAA réduisant la PA, et diminuent le remodelage cardiaque par la réduction des effets toxiques des catécholamines circulantes en bloquant les récepteurs β -AR, empêchant l'activation des cascades de signalisation qui s'ensuit, et atténuent l'apoptose (127, 128). Les agents avec des données probantes en ICFER et donc recommandés sont le carvedilol, le métoprolol et le bisoprolol (27). Le premier n'étant pas cardio-sélectif, il possède une activité intrinsèque supplémentaire anti- α 1-adrénérique et donc un effet plus important sur la PA. Les deux autres sont cardio-sélectifs, bloquant préférentiellement les récepteurs β 1-AR cardiaques avec un effet modéré sur les β 2-AR. Cette cardio-sélectivité est importante et joue un rôle déterminant dans la présentation d'effets indésirables, une activité antagoniste des récepteurs β 2-AR étant associée à des bronchospasmes, d'où la contre-indication de ces agents chez les patients asthmatiques ou souffrant d'autres maladies bronchiques sévères avec hyperréactivité (129). Ils sont également contre-indiqués en cas de bradycardie ou d'hypotension symptomatique (130). Leur place en thérapie de première ligne chez les patients souffrant d'ICFER est justifiée par les résultats de plusieurs études et méta-analyses ayant clairement démontré leur efficacité, réduisant de 30-35% la mortalité de toutes

causes avec une diminution considérable des hospitalisations à tous les stades de la maladie (NYHA II-IV) (11, 12, 131-133), même à la suite d'un infarctus du myocarde (134).

Inhibiteur sélectif du courant I_f du nœud sinusal

L'ivabradine agit en inhibant de manière spécifique et sélective le courant I_f du nœud sinusal durant la phase plateau du potentiel d'action, ce qui induit alors une diminution de la FC sans effet hémodynamique délétère (135). L'étude *SHIFT* (16) a démontré une réduction de 18% du risque combiné d'hospitalisation pour aggravation de l'IC et de mortalité cardiovasculaire chez des patients ICFER en rythme sinusal avec une FC ≥ 70 battements par minute (bpm); néanmoins, seulement 25% des participants dans l'étude recevait un bêtabloquant aux doses cibles malgré une FC élevée. De plus, des analyses post-hoc ont permis de démontrer que l'amélioration de la mortalité était seulement significative chez les patients avec une FC initiale ≥ 77 bpm (16). Ainsi, au Canada l'ivabradine est recommandée en thérapie de seconde ligne, après optimisation des bêtabloquants, chez une population particulière atteinte d'ICFER en rythme sinusal avec une FC ≥ 77 bpm (27).

Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)

Les effets bénéfiques des iSGLT2 sur le système cardiovasculaire ont été démontrés dans la prévention de l'incidence de l'IC et de ses hospitalisations chez des patients souffrant d'un diabète de type 2 (DT2) (136, 137). Ainsi, les iSGLT2 se sont déjà frayés une place dans le traitement des patients atteints d'un DT2 et d'une IC concomitante. Toutefois, ce n'est que dans les dernières années que nous nous sommes intéressés à leurs effets bénéfiques pour le traitement de l'IC avec ou sans DT2 associé. Depuis, des études ont vu le jour avec des résultats tous aussi exceptionnels que ceux notés dans *PARADIGM-HF*, voire plus (14, 15), et ont mené à la nouvelle définition d'une quadruple thérapie pour la prise en charge de l'ICFER (27). L'étude *DAPA-HF*, incluant 4744 participants avec ICFER randomisés pour recevoir la dapagliflozine ou un placebo en plus de la thérapie standard, a démontré, en seulement 18,2 mois (suivi médian), une réduction de 26% du risque composé d'une aggravation de l'IC (hospitalisation ou furosémide intraveineux) et de mortalité cardiovasculaire pour le groupe recevant l'iSGLT2 comparativement au groupe contrôle (14). Les résultats de l'étude *EMPEROR-Reduced* étaient similaires, avec une réduction de 24% du risque composé d'évènements liés à l'aggravation de l'IC (hospitalisation ou diurétique intraveineux) et de mortalité (15).

Les mécanismes par lesquels ces agents confèrent une cardio-protection sont variés et ne sont toujours pas complètement élucidés; les plus connus sont proposés dans ce chapitre. En raison de leur effet natriurétique, leur potentiel diurétique et leur effet possible sur la fonction vasculaire en diminuant la résistance vasculaire et la rigidité artérielle (138, 139), ces agents exercent un effet sur la PA systolique et diastolique sans nécessairement induire une augmentation compensatoire de la FC, ce qui laisse supposer qu'ils joueraient également un rôle au niveau de l'activation du SNS (140). De ces faits, l'utilisation d'iSGLT2 diminue la pré-charge et la post-charge (141, 142). Un autre mécanisme par lequel les iSGLT2 confèrent un effet cardio-protecteur repose sur l'augmentation des niveaux de cétones circulants, devenant ainsi une source d'énergie au métabolisme énergétique cardiaque lorsque la réserve n'est plus suffisante (143). Cependant, une étude de Connelly et al a évalué l'impact de l'empagliflozine sur la fonction cardiaque dans un modèle expérimental d'IC à fraction d'éjection préservée, chez le rat non-diabétique sensible à l'acétate de désoxycorticostérone-sel (DOCA-sel). Ces animaux développent de l'hypertension, de l'hypertrophie du ventricule gauche et une fonction diastolique altérée. Le traitement avec l'empagliflozine a diminué la tension pariétale, la masse du ventricule gauche et amélioré la fonction diastolique, tout en augmentant l'hémoglobine et le niveau d'hématocrite, mais sans changement du β -hydroxybutyrate (144). Ceci s'oppose à l'hypothèse suggérant un lien entre le métabolisme cardiaque et l'amélioration de la fonction cardiaque causé par l'augmentation de la production de β -hydroxybutyrate et de corps cétoniques couplé à l'amélioration de l'apport en oxygène dans le myocarde à la suite de la prise d'iSGLT2 (145). L'inhibition des SGLT2 serait également associée à une inhibition de l'inflammasome NLRP3, d'où son effet anti-inflammatoire et anti-fibrotique (142, 146, 147). Parallèlement, plusieurs études ont démontré le rôle des iSGLT2 dans le remodelage ventriculaire inverse, expliquant davantage leurs effets bénéfiques (148), chez les patients atteints d'IC (149). D'autres mécanismes potentiels par lesquels les iSGLT2 confèrent leurs effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire inclus, entre autres, la diminution du stress oxydatif et l'augmentation de la dégradation autophagique et par les lysosomes.

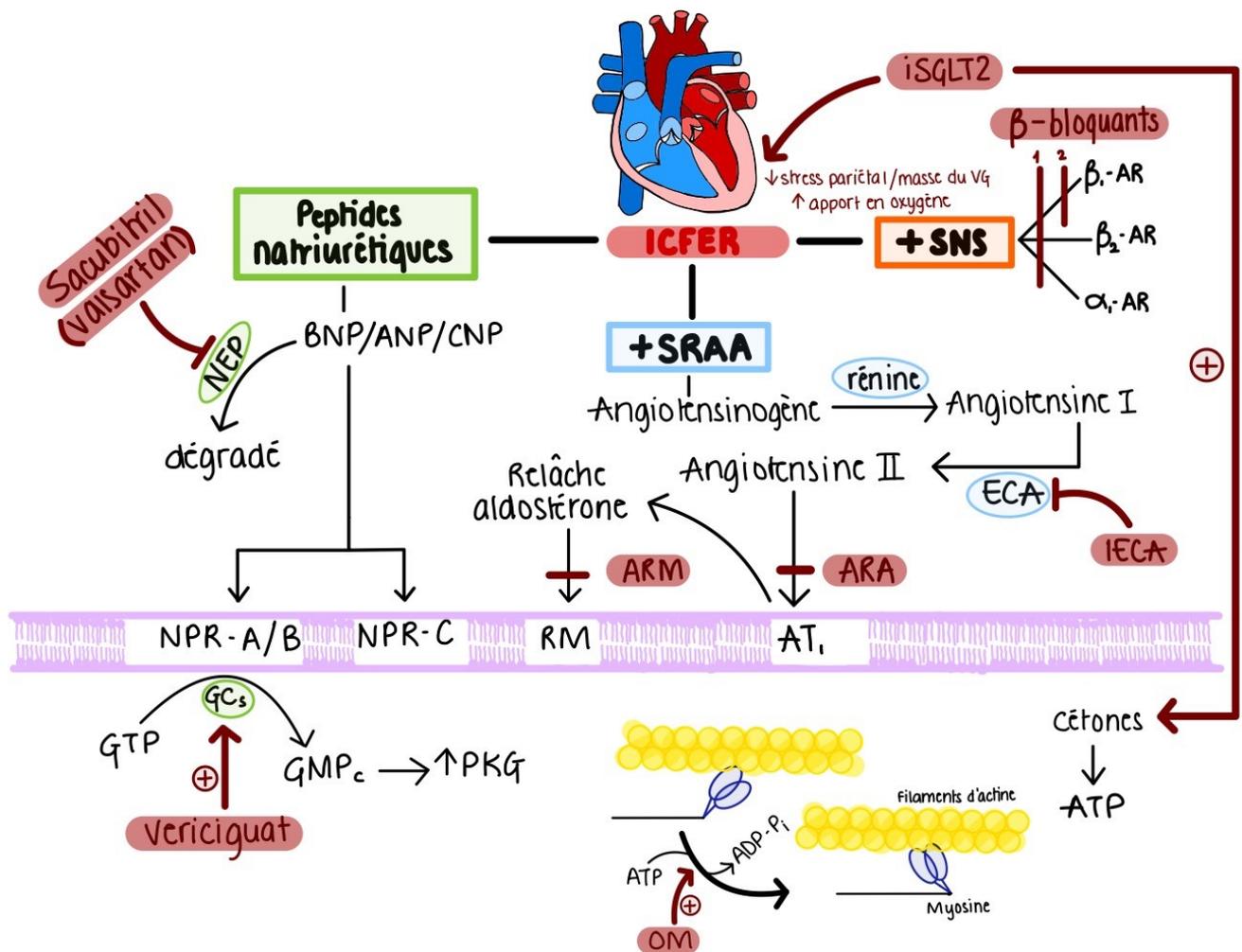


Figure 4. – Thérapies pharmacologiques pour le traitement de l’insuffisance cardiaque avec une fraction d’éjection réduite (ICFER).

Les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine (ARA) ainsi que les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) agissent directement sur les récepteurs. α -AR, récepteur adrénergique de type alpha; ADP, adénosine diphosphate; ANP, peptide natriurétique auriculaire; ATP, adénosine triphosphate; β -AR, récepteur adrénergique de type bêta; BNP, peptide natriurétique ventriculaire de type B; CNP, peptide natriurétique de type C; ECA, enzyme de conversion de l’angiotensine; GCs, guanylate cyclase soluble; GMPc, guanosine monophosphate cyclique; GTP, guanosine triphosphate; IECA, inhibiteur de l’enzyme de conversion de l’angiotensine; iSGLT2, inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2; NEP, néprilysine; OM, omecantiv mecarbil; RM, récepteur minéralocorticoïde; SNS, système nerveux sympathique; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone.

Nouvelles avenues

Vericiguat

Premier de sa classe à être approuvé pour le traitement des patients symptomatiques atteints d'ICFER, le vericiguat agit sur la voie NO-sGC-cGMP en stimulant directement la guanylate cyclase soluble (sGC), indépendamment du monoxyde d'azote (NO) endogène tout en augmentant sa sensibilité à cette dernière molécule, accroissant ainsi la production de GMPc. Dans des conditions de stress oxydatif et de dysfonctionnement endothélial, le vericiguat diminue la raideur myocardique et vasculaire, le remodelage ventriculaire, la fibrose ainsi que la rétention hydro-sodée (150). Dans l'essai *VICTORIA*, sur un suivi médian de 10,8 mois (n=5050), la prescription de vericiguat aux patients ayant une FEVG < 45 % a démontré une réduction de 10% du risque composé de décès pour cause cardiovasculaire ou de première hospitalisation pour IC, par rapport au placebo en supplément d'une thérapie optimale (17). Cet agent est donc recommandé en 2^e ligne chez les patients sous quadruple thérapie ayant subi une décompensation récente.

L'omecamtiv mecarbil

L'omecamtiv mecarbil (OM) est un nouvel activateur de la myosine cardiaque qui améliore la fonction systolique et la contractilité du myocarde chez les patients ICFER en favorisant l'interaction actine-myosine dans le sarcomère (151). Aujourd'hui, seulement l'étude *GALACTIC-HF* a comparé la prise d'OM avec un placebo en plus de la thérapie standard chez des patients avec une ICFER symptomatique. Les résultats ont démontré une réduction modeste significative de 8% du risque composé d'un premier événement lié à l'IC et la mortalité pour une cause cardiovasculaire (18). Certes, cette cible thérapeutique pour le traitement de l'ICFER demeure nouvelle et d'autres études sont nécessaires avant d'avoir sa place aux côtés de la quadruple thérapie. Cet agent n'est pas commercialisé au Canada.

Les dispositifs électrophysiologiques

Bien qu'une prise en charge pharmacologique optimale réduit les hospitalisations et améliore la qualité de vie des patients ICFER, le cœur défaillant peut présenter des arythmies ventriculaires pouvant causer une mort subite; ou alors de l'asynchronisme électrique peut exister, aggravant la fonction du ventricule gauche (152, 153). Par conséquent, les patients à risque doivent être référés pour une thérapie par dispositifs électrophysiologiques, si éligibles.

Défibrillateur implantable

L'implantation d'un défibrillateur est recommandée en prévention primaire de la mort subite chez les patients ayant une IC symptomatique (NYHA II-III) avec une FEVG $\leq 35\%$ recevant déjà une thérapie pharmacologique optimale et à risque de développer des arythmies ventriculaires pouvant entraîner une mort subite (27). L'efficacité de ce dispositif a été démontrée par de nombreuses études conduites il y a près de 20 ans, dont *MADIT-II* qui s'est attardée à évaluer l'effet d'un défibrillateur implantable, comparativement à une thérapie pharmacologique conventionnelle (IECA et bêtabloquant), sur la survie des patients avec une ICFER et un historique d'un infarctus du myocarde. Ses résultats ont démontré une réduction de 31% du risque de mortalité de toutes causes pour le groupe implanté, comparativement au groupe contrôle, une réduction demeurant significative même pour l'analyse de sous-groupes (âge, sexe, fraction d'éjection, classe NYHA et durée du QRS) (154). Les résultats de l'étude *SCD-HeFT* étaient similaires, avec une réduction de 23% du risque de mortalité de toute cause pour le groupe recevant un défibrillateur implantable comparativement à l'amiodarone ou le placebo, en plus de la thérapie conventionnelle (19). Toutefois, les résultats de ces études remontent aux débuts des années 2000, lorsque la thérapie pharmacologique standard était constituée d'un bêtabloquant, un IECA et de diurétiques. Aujourd'hui, avec l'arrivée des agents tels que l'ARNI et les iSGLT2 ayant démontrés une amélioration significative de la fonction cardiaque et, par le fait même, de la morbidité et mortalité des patients ICFER, l'optimisation des traitements pharmacologiques devient d'autant plus importante et nécessaire avant la considération d'implantation d'un défibrillateur. Reste que, la sélection des candidats doit également laisser place au jugement clinique et à la discussion sur les croyances et préférences du patient, puisqu'il s'agit d'une intervention présentant des complications potentielles et que l'objectif n'est pas d'éviter une mort subite au prix d'une agonie prolongée par IC avancée suite à de nombreuses hospitalisations.

Thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC)

La contraction ventriculaire normale se produit lorsque l'activation électrique et mécanique est synchrone. Toutefois, certains patients atteints d'IC présentent de l'asynchronisme électrique, le plus souvent causé par un bloc de branche gauche ce qui, couplé avec un asynchronisme mécanique provoque alors une contraction désordonnée des ventricules et parfois entre les ventricules et les oreillettes (en présence d'un bloc-auriculo-ventriculaire associé). Cet asynchronisme inter-ventriculaire se manifeste par un élargissement du QRS sur l'électrocardiogramme (ECG) de

surface. Par conséquent, la contractilité cardiaque se voit altérée davantage, et la fraction d'éjection du ventricule gauche est encore plus diminuée (155). Ainsi, le rétablissement d'un synchronisme est primordial à l'amélioration de la survie et de la physiopathologie de l'IC, d'autant plus que l'élargissement du QRS représente un facteur de risque indépendant de la mortalité de toutes causes (156). L'étude *CARE-HF* est la première à avoir démontré l'efficacité de l'ajout d'une TRC chez des patients ICFER avec une classe fonctionnelle NYHA III-IV présentant un asynchronisme cardiaque [QRS \geq 120 millisecondes (ms)] comparativement à l'optimisation d'une thérapie pharmacologique standard seulement. L'implantation d'une TRC était associée à une diminution de 37% du risque composé d'hospitalisation pour un évènement cardiovasculaire majeur et de mortalité de toutes causes et de 36% de la mortalité de toutes causes, comparativement au groupe contrôle. Ce dispositif présentait également des effets bénéfiques sur la fraction d'éjection, la régurgitation mitrale et la qualité de vie (157). De même, l'étude *COMPANION* a démontré la supériorité d'une TRC couplée avec un pacemaker (TRC-P) ou avec un défibrillateur (TRC-D) en addition à la prise optimale d'une thérapie pharmacologique standard (20). D'autres études ayant inclus cette fois-ci des patients avec des symptômes moins avancés (NYHA II) ont démontré des résultats similaires, comparant l'implantation d'une TRC-D ou un défibrillateur seul (158, 159). La SCC recommande donc l'implantation d'une TRC chez des patients ICFER (FEVG \leq 35%) toujours symptomatiques après l'optimisation du traitement pharmacologique et présentant un QRS élargi sur ECG (\geq 130 ms avec une morphologie de bloc de branche gauche ou un QRS \geq 150 ms) dans l'objectif d'améliorer la fonction ventriculaire, la survie et la qualité de vie de ces patients (27).

IC avec une fraction d'éjection préservée

L'ICFEP coexiste souvent avec d'autres comorbidités non-cardiovasculaires contribuant au risque élevé d'admissions hospitalières, d'où l'importance de traiter celles-ci en parallèle (160).

Contrairement aux résultats significatifs des essais randomisés présentés précédemment pour la prise en charge de l'ICFEP, les multiples études ayant été faites chez la population de patients avec une FEVG préservée n'ont pas menées aux mêmes conclusions (161-164). Dans l'étude *CHARM-Preserved* (161), bien que la réduction du risque combiné d'une hospitalisation pour IC ou de mortalité due à une cause cardiovasculaire ne s'est pas révélée être significative, une analyse post-hoc a démontré une réduction du risque d'hospitalisations récurrentes avec l'utilisation du

candesartan (165). De même, dans l'étude *TOPCAT* (164), seulement l'incidence d'hospitalisation due à l'IC était significativement réduite de 17% dans le groupe recevant la spironolactone comparativement au groupe contrôle. Néanmoins, des biais introduits dans l'étude ont nécessité une analyse post-hoc qui a démontré que l'utilisation de la spironolactone chez des patients recrutés en Amérique avait des effets bénéfiques (166). Également, malgré les résultats impressionnants dans *PARADIGM-HF* en ICFER, l'étude pilote *PARAMOUNT* a démontré un effet bénéfique modeste du sacubitril/valsartan chez des patients ICFEP symptomatiques (NYHA II-III), avec une réduction du niveau de NT-proBNP plus importante avec la prise d'ARNI comparativement au valsartan (167). Toutefois, l'étude à large échelle *PARAGON-HF* ayant comparé l'efficacité du sacubitril/valsartan avec le valsartan ne furent pas concluants : la prise de sacubitril/valsartan n'est pas associée à une diminution considérable du risque d'hospitalisation pour l'IC ou de mortalité pour cause cardiovasculaire chez les patients avec une FEVG préservée (168).

Les résultats des essais cliniques ayant évalué la prise d'iSGLT2 sont plus encourageants pour le traitement de l'ICFEP. En effet, les résultats de l'étude *DELIVER* publiés dernièrement ont démontré une réduction significative de 18% du risque combiné d'évènements dus à l'aggravation de l'IC et de mortalité cardiovasculaire chez des patients avec une FEVG > 40% recevant la dapagliflozine en plus de la thérapie standard, comparativement au placebo. Ces effets bénéfiques étaient soutenues peu importe la fraction d'éjection (< ou > à 60%) et en présence ou non de DT2 (169). Similairement dans l'étude *EMPEROR-Preserved* (170), la prise d'empagliflozine est associée à une réduction du risque combiné d'hospitalisation pour IC ou de mortalité cardiovasculaire, comparativement au placebo, et ce, tant en présence qu'en absence de DT2. Ainsi, les iSGLT2 induisent un changement de paradigme dans la prise en charge des patients ICFEP.

Thérapies avancées

Bien que la prise en charge de l'IC ait beaucoup évoluée et que la qualité de vie et la survie des patients qui en souffrent s'est grandement améliorée avec la prescription de multiples traitements pharmacologiques, la progression de la maladie vers un stade plus avancé demeure parfois inévitable (25). Il devient alors important pour le clinicien de reconnaître les candidats pour une thérapie avancée, de discuter avec le patient de ses préférences et de réévaluer les niveaux de soins désirés pour ainsi diriger le patient, dans une fenêtre de temps optimale, vers des ressources spécialisées en IC avancée (21, 171).

Lorsque les patients deviennent réfractaires au traitement pharmacologique ainsi qu'aux dispositifs électrophysiologiques et que la dysfonction cardiaque s'amplifie, les options thérapeutiques deviennent limitées et incluent les dispositifs d'assistance ventriculaire mécanique (DAV), la transplantation et parfois, les soins palliatifs seulement (55). Lorsque les critères d'éligibilité sont remplis, la transplantation est la thérapie standard privilégiée, avec une survie s'élevant à plus de 90% dans la première année jumelée avec une amélioration considérable de la qualité de vie des patients souffrant d'une IC avancée (172). Un DAV peut être considérée comme thérapie en attente de la transplantation, ou comme thérapie de destination pour les patients qui ne sont pas candidats à la greffe (21). Des inotropes positifs peuvent également être administrés, en cas d'inéligibilité aux thérapies plus durables, afin d'essayer de rétablir l'hémodynamie et traiter les symptômes. Ces agents pharmacologiques sont parfois même prescrits aux patients en attente de recevoir une transplantation cardiaque, mais habituellement hospitalisés. Quoiqu'il en soit, les évidences sur leur efficacité à améliorer la morbidité et la survie sont peu nombreuses en IC et pas toujours concluantes (173). Enfin, ces thérapies avancées et les soins palliatifs ne sont pas mutuellement exclusifs, et devraient être utilisés de concert pour permettre une prise en charge optimale de ces patients et de leurs proches.

Dans cet ouvrage, nous nous attarderons principalement à l'ICFER et à sa prise en charge en milieu ambulatoire spécialisé.

Chapitre 4 – La prise en charge de l'ICFER

Suites aux résultats prometteurs des essais cliniques présentés dans le chapitre précédent, ces thérapies constituent aujourd'hui les lignes directrices canadiennes qui visent à assurer une prise en charge optimale des patients atteints d'ICFER (27). Toutefois, leur application dans la pratique clinique réelle n'est pas toujours manifeste. En effet, l'implantation de ces thérapies demeure très complexe et peut porter à confusion, causant alors des délais et affectant, par conséquent, le pronostic des patients atteints d'ICFER (174).

Prescription des thérapies pharmacologiques recommandées

Des résultats du registre *IMPROVE HF* (39) aux études les plus récentes (30, 32-34, 44, 175, 176), les taux de prescription des thérapies dérivées des lignes directrices pour la prise en charge des patients ambulatoires avec ICFER ont varié selon le traitement. En 2008, l'étude *IMPROVE-HF* rapporte ses premiers résultats démontrant des taux de prescription relativement élevés au sein des cliniques ambulatoires, allant de 86% pour les bêtabloquants à 80% pour les inhibiteurs du SRAA (i.e. IECA ou ARA) chez les patients éligibles ne présentant aucune intolérance ou contre-indication, comparativement à l'utilisation des ARM qui atteignait un faible 36% (39). Similairement, l'étude pilote *ESC-HF* rapporte des taux de prescription s'élevant à 88,5% et 86,7% pour les IECA/ARA et les bêtabloquants respectivement, et un taux de 43,7% pour les ARM (32). Cette fois-ci dans le registre paneuropéen *ESC-HF-LT*, les taux de prescription étaient légèrement plus élevés pour les trois classes pharmacologiques, soit 92,2% pour les IECA/ARA, 92,7% pour les bêtabloquants et 67,0% pour les ARM (175). Pourtant, des années plus tard, ces taux de prescription demeurent presque inchangés. Le registre *CHAMP-HF* publié en 2018 a permis de décrire la prise en charge réelle de 3518 patients ambulatoires ayant une ICFER à travers 150 cabinets de première ligne ou de cardiologie aux États-Unis. Le taux de prescription des ARM parmi les patients éligibles était aussi faible que 33,4%, 67,0% pour les bêtabloquants et 73,4% pour les inhibiteurs du SRAA, y compris l'utilisation des ARNI (13%). L'utilisation simultanée des trois classes de pharmacothérapies parmi les patients éligibles à celles-ci n'a atteint que 22,1% (30). Dans la même année, une étude multinationale incluant 5276 patients de 46 pratiques à travers 11 pays d'Asie rapporte des taux de prescription de 77%, 79% et 58% pour les IECA/ARA, bêtabloquants et ARM respectivement (34). Enfin, une étude basée sur le registre *CHECK-HF*

incluant 5701 patients ICFER suivis dans 34 cliniques ambulatoires d'IC, a démontré des taux de prescription relativement élevés pour les IECA/ARA (84%) dont 0,5% recevaient un ARNI, et pour les bêtabloquants (86%); l'utilisation d'ARM étant toujours faible à 56%. Celle-ci a également révélé un taux aussi faible que 7,4% pour la prescription d'ivabradine chez les patients en rythme sinusal. La combinaison d'un bêtabloquant, d'un inhibiteur du SRAA et d'un ARM était prescrite dans 39,2% des cas (44). L'étude *QUALIFY* est particulière, calculant l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices en fonction d'un score (excellent, modéré, faible) développé par les auteurs : le rapport entre le traitement réellement reçu et le traitement qui aurait théoriquement dû être prescrit, considérant les critères d'éligibilité et la présence de contre-indication. Ce score a été calculé par patient; un point est attribué à chaque thérapie prescrite lorsqu'éligible (bêtabloquant, IECA/ARA, bêtabloquant et ivabradine) et zéro point lorsque le patient ne reçoit pas le traitement malgré son éligibilité. Le score d'adhésion pour les 7092 patients ICFER analysés était excellent dans 67% des cas (i.e. prescription des 4 classes pharmacologiques en fonction du profil individuel), modéré pour 25% (i.e. prescription de $\geq 50\%$ des traitements recommandés) et faible pour 8% de la cohorte (33). Cela dit, bien que l'utilisation des bêtabloquants et des inhibiteurs du SRAA soit bien implantée dans la pratique clinique, il existe toujours des écarts importants entre les directives et la réalité, que ce soit pour la prescription des ARM ou de l'ARNI.

Titration et atteinte des doses cibles

La prescription des thérapies pharmacologiques recommandées est importante mais insuffisante pour une prise en charge idéale des patients atteints d'ICFER. Alors que les taux de prescription de ces agents semblent être satisfaisants pour la plupart des classes tel que décrit dans le paragraphe précédent, la prise en charge de l'ICFER en milieu ambulatoire reste loin d'être optimale: outre l'utilisation d'agents pharmacologiques, les recommandations préconisent l'atteinte de doses cibles prouvées efficaces à la réduction des hospitalisations et l'amélioration de la survie dans les ECRA (27, 28). Toutefois, l'atteinte de ces doses cibles représente un défi pour les professionnels de la santé en pratique clinique (177).

La majorité des études ayant mesuré les taux de prescription des thérapies recommandées pour la prise en charge des patients atteints d'ICFER dans la pratique clinique se sont également attardées sur les doses prescrites (30, 32-34, 44, 175, 176). Malgré des taux de prescription élevés pour les bêtabloquants et les IECA/ARA rapportés dans *ESC-HF-LT*, seulement 29,3% avaient atteints des

doses cibles d'IECA, 24,1% pour les ARA, 30,5% pour les ARM et aussi peu que 17,5% pour les bêtabloquants (175). Les autres études ont abouti aux mêmes conclusions (33, 176), l'atteinte des doses cibles recommandées dans *ASIAN-HF* étant de seulement 17%, 13% et 29% pour les IECA/ARA, bêtabloquants et ARM respectivement (34). Une étude du registre *CHAMP-HF* s'est particulièrement intéressée à la titration des thérapies pharmacologiques pour l'ICFER à travers le temps et ce, en milieu ambulatoire. Au début de l'étude, seulement 25%, 20%, 11% et 2% des patients avaient atteint une dose cible d'ARM, bêtabloquants, IECA/ARA et ARNI, respectivement. Pourtant, malgré la grande proportion de patients recevant de faibles doses, peu ou pas de changements dans les dosages ont été observés entre le départ et le 12 mois de suivi et ce, même lorsque l'analyse s'est faite à des intervalles de 3 mois. En effet, plus de 65% des patients recevaient toujours des doses inférieures à celles recommandées un an après, sans aucun essai de titration et quel que soit la classe thérapeutique. D'ailleurs, une infime proportion de patients éligibles (0,7%) étaient traités avec une trithérapie aux doses recommandées (combinaison d'un IECA/ARA/ARNI, bêtabloquant et ARM) (31). Pourtant, la titration des thérapies jusqu'aux doses cibles était tout autre dans les ECRA. Les taux d'atteinte de doses cibles rapportés dans *COPERNICUS* (178), *MERIT-HF* (12), *SOLVD* (7) et *Val-HeFT* (112) s'élevaient à 66%, 64%, 49% et 84% au sein du groupe recevant l'intervention. Une particularité de ces essais cliniques est le cadre contrôlé et surveillé dans lequel ils sont menés, un environnement qui leur est spécifique et qu'on ne retrouve pas dans la vie réelle. Aussi, le choix du patient « idéal » et donc la tolérance de ce dernier limite la généralisation de ces résultats à la population. Les patients ambulatoires vus en pratique clinique présentent souvent des comorbidités, une certaine fragilité et une polypharmacie pouvant également limiter la titration aux doses plus élevées et cibles des thérapies recommandées (177). Ainsi, il est irréaliste de croire qu'une recette simple et fixe permettrait une prise en charge optimale de tous les patients atteints d'ICFER mais plutôt qu'une personnalisation de la thérapie doit être poursuivie pour améliorer le pronostic de chacun. Malheureusement la majorité des études précitées ne faisaient qu'évaluer les doses reçues, sans pouvoir tenir compte des particularités des patients, n'ayant pas accès aux données granulaires pouvant limiter l'atteinte de ces doses cibles, tel que la FC pour les bêtabloquants.

La présente étude permet de tenir compte de ces nombreux facteurs limitants et de redéfinir la prise en charge de l'ICFER, se détachant de plus en plus des normes ancrées depuis les 20 dernières

années et s'orientant vers l'optimisation des traitements en fonctions des paramètres physiologiques et biologiques propres à chaque patient.

L'inertie clinique

Le phénomène d'inertie clinique a été défini pour la première fois en 2001 et depuis, il est reconnu comme étant une problématique inhérente à la pratique clinique et à la prise en charge des maladies chroniques telles que l'hypertension, le diabète et, aujourd'hui, l'IC (179). Ce phénomène devient alors une justification potentielle pour expliquer les écarts présents entre les recommandations des lignes directrices et leurs applications dans la pratique clinique. En effet, l'inertie clinique se définit comme l'absence d'une prescription d'une thérapie recommandée ou de l'intensification de sa dose à celle cible prouvée efficace, chez un patient dit éligible, ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée (180). Celle-ci chapeaute trois facteurs principaux qui s'entremêlent et qui sont reliés au professionnel de la santé, au patient et au système de santé (181). Les facteurs liés au professionnel de la santé sont ceux qui nous intéressent dans la présente étude et constituent environ 50% de ce phénomène (182). L'inertie peut alors être due à la complexité des lignes directrices, au manque de connaissances et d'éducation des cliniciens qui ne sont pas à jour avec les données probantes, à la surestimation du traitement prescrit au patient et donc du jugement clinique, ou parfois, au manque de temps durant les visites cliniques. Les facteurs liés au patient gravitent surtout autour de la compliance de ce dernier à son traitement, pouvant être influencée par ses symptômes, ses effets secondaires et sa compréhension du traitement, alors que ceux liés au système de santé impliquent son infrastructure, l'accès aux soins de santé, et bien d'autres; ces deux derniers facteurs ne seront pas abordés dans la présente étude (180). Enfin, l'inertie clinique va au-delà de la non-adhésion aux lignes directrices et la non-optimisation des thérapies recommandées, ayant un impact direct sur la morbidité et la mortalité des patients qui en sont affectés (183). Il devient alors primordial de la reconnaître et d'y remédier afin d'optimiser la prise en charge des patients malades.

Implantation de défibrillateur ou une TRC

Bien que l'utilisation des agents pharmacologiques dans la pratique clinique pour la prise en charge de l'ICFER a grandement été décrite dans la littérature, l'implantation des dispositifs électrophysiologiques tels que le défibrillateur et la TRC est moins caractérisée. Dans l'étude *IMPROVE-HF* datant de 2008, 51% des patients éligibles étaient implantés avec un défibrillateur

ou une TRC-D et 39% avaient une TRC-D ou une TRC avec un pacemaker (TRC-P) (39). L'étude pilote *ESC-HF* rapporte des résultats similaires, avec un taux d'implantation de 32,7% avec un défibrillateur et 22,5% avec une TRC, parmi les patients ayant une indication d'une telle procédure (32). Dans une étude plus récente, 42,5% des patients ICFER avec une FEVG $\leq 30\%$ avaient un défibrillateur ou une TRC-D et environ 18% des patients avec une FEVG $\leq 40\%$ avaient une TRC-P (184). Bien que l'optimisation de la quadrithérapie actuelle puisse potentiellement retarder l'implantation d'un défibrillateur ou d'une TRC en raison des effets bénéfiques des iSGLT2 et du sacubitril/valsartan sur le remodelage cardiaque (185), des lacunes persistent dans la prise en charge des patients ICFER à risque de mort subite ou d'asynchronisme.

Chapitre 5 – Méthodes scientifiques

Le projet de recherche

Justification :

D'après les multiples études présentées antérieurement ayant caractérisé l'adhésion aux lignes directrices pour l'IC en soins cliniques ambulatoires, il existe toujours d'importantes lacunes dans la prise en charge des patients souffrant d'ICFER. Malgré une pénétrance relativement satisfaisante pour les IECA/ARA et les bêtabloquants, d'autres thérapies comme la spironolactone, les ARNI, l'ivabradine et les dispositifs électrophysiologiques semblent être moins utilisés en pratique et, même lorsque ces médicaments sont prescrits, les dosages sont trop souvent sous-optimaux ($\leq 50\%$ de la dose cible). Cette situation est particulièrement inquiétante puisqu'il a été démontré qu'un bon respect des lignes directrices et l'atteinte des doses cibles recommandées est un prédicteur d'un meilleur pronostic (35). La SCC publie des lignes directrices sur les soins de l'IC depuis 2006 et pourtant, on en sait toujours peu sur l'adoption de ces recommandations dans les pratiques cliniques canadiennes.

Le projet de recherche s'est déroulé en deux phases faisant l'objet de deux manuscrits présentés dans la présente thèse :

Phase 1 – Évaluer l'adhésion* aux lignes directrices canadiennes sur la prise en charge de l'ICFER au sein de la clinique d'IC de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM);

Phase 2 – Déterminer l'impact des différents niveaux d'adhésion aux lignes directrices sur le pronostic des patients ambulatoires souffrant d'ICFER.

*Tout au long de ce texte, nous faisons référence à la pratique des professionnels de la santé lorsque le terme « adhésion aux lignes directrices » est employé et non à l'observance du patient à ses traitements.

Protocole de l'étude

Nous avons effectué une revue rétrospective et descriptive des DMÉ des patients suivis à la clinique d'IC de l'ICM en utilisant le logiciel Vision C+ pour mesurer l'adhésion aux lignes directrices canadiennes et par conséquent, son impact sur le pronostic de ces derniers.

Population à l'étude

La population à l'étude consistait de tous les patients avec une IC et une FEVG $\leq 40\%$ suivis à la clinique d'IC de l'ICM en date du 31 décembre 2017, avec au moins une visite ambulatoire documentée dans les 6 mois qui suivent. Cette période de 6 mois a été choisie pour permettre l'optimisation des traitements tel que suggéré par les experts canadiens (186). L'inclusion dans l'étude ne s'est toutefois pas limitée aux patients nouvellement référés à la clinique.

La caractérisation de l'adhésion aux lignes directrices pour la prise en charge de l'ICFER s'est faite au 30 juin 2018 (de façon instantanée). L'impact des différents niveaux d'adhésion sur le pronostic de ces mêmes patients a été évalué un an plus tard, en date du 30 juin 2019. La chronologie de l'étude est représentée dans la Figure 5.

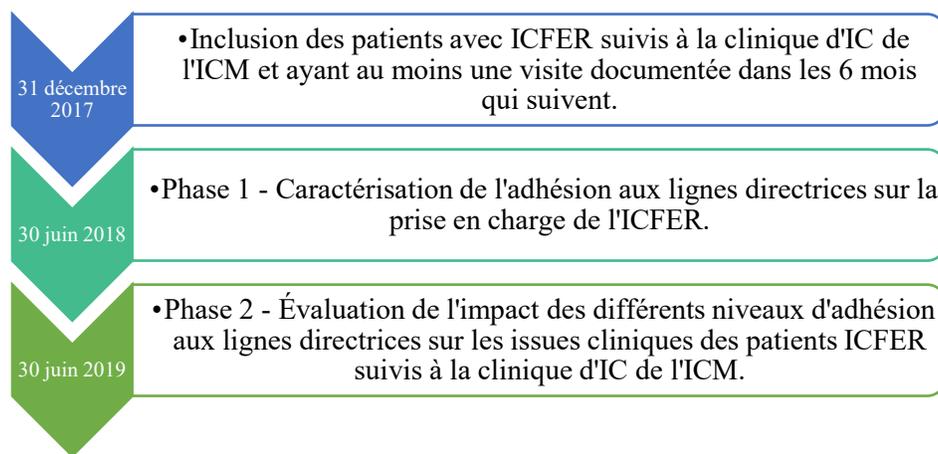


Figure 5. – Chronologie de l'étude.

IC, insuffisance cardiaque; ICFER, insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite; ICM, institut de cardiologie de Montréal.

Source et collecte des données

Vision C+ est un logiciel informatique communément utilisé par toutes les cliniques d'IC affiliées à la Société québécoise d'insuffisance cardiaque (SQIC) à travers le Québec. Il s'agit d'un DMÉ qui permet de saisir en temps réel les données cliniques et paracliniques des patients ambulatoires suivis dans une clinique d'IC et d'organiser celles-ci de manière à permettre un meilleur suivi par l'équipe interdisciplinaire. L'accès à des données granulaires comme la FC, la PA, la classe fonctionnelle NYHA, la FEVG, le niveau d'intervention médicale désiré et les résultats de

laboratoires, permet de faire une caractérisation réelle de la prise en charge des patients ICFER suivis en milieu ambulatoire spécialisé.

La collecte des données s'est faite à partir du logiciel Vision C+ et inclus les informations suivantes : les données démographiques, l'histoire médicale, les comorbidités (FA, hypertension, antécédent d'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale (AVC)/ischémie cérébrale transitoire (ICT), maladies vasculaires périphériques, dyslipidémie, diabète, insuffisance rénale chronique, asthme et MPOC), les résultats de laboratoires les plus récents (sodium, potassium, créatinine, DFG, urée et NT-proBNP) ainsi que le rythme cardiaque (sinusal, FA, stimulé ou non-sinusal) et l'intervalle QRS sur le dernier ECG de surface disponible (en l'absence de rythme stimulé). Les listes des médicaments prescrits incluant les doses, les intolérances, les allergies et les contre-indications ont également été recueillies, en plus du statut du médicament (menu déroulant) documenté dans Vision C+ par le professionnel de la santé, justifiant la non-atteinte des doses cibles : 1) dose maximale tolérée; 2) patient en titration; ou 3) médicament non toléré. La FEVG déterminée par échocardiographie à l'inscription était utilisée pour déterminer l'inclusion dans l'étude. Les données cliniques à la dernière visite ont également été collectées, incluant la PA, la FC et la classe fonctionnelle NYHA. De plus, le niveau d'intervention désiré par le patient sur une échelle de 1 à 5, allant d'une prise en charge maximale aux soins palliatifs, est disponible dans le DMÉ et a été considéré (187). La documentation sur les issues cliniques des patients a aussi été recueillie dans Vision C+ se limitant ainsi aux événements enregistrés à l'ICM : décès, hospitalisations, consultations aux urgences et administration de diurétiques intraveineux à la clinique d'IC. L'information sur les décès a été colligée de Vision C+ et validée avec une base de données administrative provinciale.

Clinique d'IC

Les patients suivis à la clinique d'IC de l'ICM sont pris en charge par une équipe interdisciplinaire composée de cardiologues spécialisés en IC, d'infirmières cliniciennes et infirmières praticiennes spécialisées, de pharmaciens ainsi que de nutritionnistes. Les patients sont référés à la clinique d'IC à la suite d'une hospitalisation ou d'une visite aux urgences ou parfois de l'ambulatoire, pour permettre l'optimisation du traitement pharmacologique ou préalablement à la considération d'un dispositif électrophysiologique. Lorsqu'inscrits à la clinique, les patients sont suivis régulièrement; des visites peuvent être cédulées au besoin pour réévaluer l'état clinique du patient et ajuster le

traitement. Pour les patients moins fragiles, l'ajustement des doses se fait généralement aux deux semaines par téléphone avec un pharmacien. Un suivi est également effectué par l'infirmière par téléphone en cas de changements au niveau des symptômes. Enfin, les patients en surcharge volémique (IC décompensée) peuvent être vus rapidement et recevoir du furosémide intraveineux directement à la clinique.

Mesures de performance

Afin de quantifier l'adhésion aux lignes directrices, nous avons sélectionné et définis 6 mesures de performance selon leur pertinence clinique et les évidences dans la littérature, tel qu'elles sont recommandée par la SCC (55).

1. **Vasodilatateurs** : Prescription d'un IECA ou un ARA pour les patients éligibles ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée, à dose cible ou maximale tolérée; Prescription d'un ARNI comme thérapie alternative pour les patients ICFER qui demeurent symptomatiques malgré un traitement avec les thérapies recommandées; Prescription d'une combinaison d'hydralazine et isosorbide mononitrate pour les patients ICFER qui demeurent symptomatiques et intolérants aux IECA/ARA et ARNI en raison d'une dysfonction rénale ou hyperkaliémie;
2. **Bêtabloquants** : Prescription d'un bêtabloquant pour les patients éligibles ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée, à dose cible ou maximale tolérée;
3. **ARM** : Prescription d'un ARM pour les patients éligibles ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée, à dose cible ou maximale tolérée;
4. **Ivabradine** : Prescription de l'ivabradine pour les patients éligibles en rythme sinusal ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée et qui demeure symptomatique ($FC \geq 70$ bpm selon l'étude *SHIFT* et ≥ 77 bpm tel qu'approuvé par Santé Canada) malgré l'optimisation du bêtabloquant, à dose cible ou maximale tolérée;
5. **Défibrillateur** : Implantation d'un défibrillateur pour les patients éligibles ne présentant aucune contre-indication ou refus documenté et dont le niveau de soins est de 1 ou 2;
6. **TRC** : Implantation d'une TRC couplée avec un pacemaker ou un défibrillateur pour les patients éligibles ne présentant aucune contre-indication ou refus documenté.

Critères d'éligibilité pour chacune des thérapies

IECA/ARA : créatinine ≤ 220 $\mu\text{mol/L}$, $\text{K}^+ \leq 5,0$ mmol/L et PA systolique ≥ 95 mmHg (188); ARNI : classe NYHA II-IV, FEVG $\leq 35\%$, DFG ≥ 30 ml/min/1,73m^2 , $\text{K}^+ \leq 5,4$ mmol/L et PA systolique ≥ 95 mmHg (6); Bêtabloquants : FC > 60 bpm et PA systolique > 85 mmHg (11); ARM : créatinine ≤ 220 $\mu\text{mol/L}$ et $\text{K}^+ \leq 5,0$ mmol/L (10, 125); Défibrillateur : niveau d'intervention médicale désiré de 1 ou 2, une classe NYHA II-III et une FEVG $\leq 35\%$ ou une classe NYHA I et FEVG $\leq 30\%$; TRC : rythme sinusal avec une classe NYHA II-III ou IV ambulatoire malgré une thérapie pharmacologique optimale, FEVG $\leq 35\%$ avec un intervalle QRS ≥ 150 ms; l'absence de la morphologie dans Vision C+ ne permet pas sa considération pour l'éligibilité à la TRC (55).

Algorithme

Afin de mieux caractériser l'adhésion aux lignes directrices pour la prise en charge des patients atteints d'ICFER suivis en clinique ambulatoire spécialisée, un algorithme a été développé. Ce dernier intègre non seulement les doses prescrites, mais également des paramètres physiologiques (FC, PA, classe NYHA, FEVG, niveau d'intervention médicale désiré) et biologiques (potassium sérique, créatinine, durée du QRS) basés sur les critères d'inclusion et d'exclusion des grands essais cliniques pouvant influencer l'initiation ou la titration des thérapies recommandées, de même que le statut du médicament documenté par le clinicien et justifiant la non-atteinte des doses cibles. Cet algorithme s'applique à chacun des agents pharmacologiques et dispositifs électrophysiologiques d'intérêts et pour chaque patient inclus dans l'étude de sorte que ces derniers soient classés en fonction de 5 différents niveaux d'adhésion :

- 1) À dose cible;
- 2) À dose maximale tolérée ou cible physiologique et/ou biologique ne permettant plus l'augmentation de la dose;
- 3) Toujours en titration malgré la période d'optimisation de 6 mois;
- 4) Sous-traité;
- 5) Intolérant/contre-indiqué.

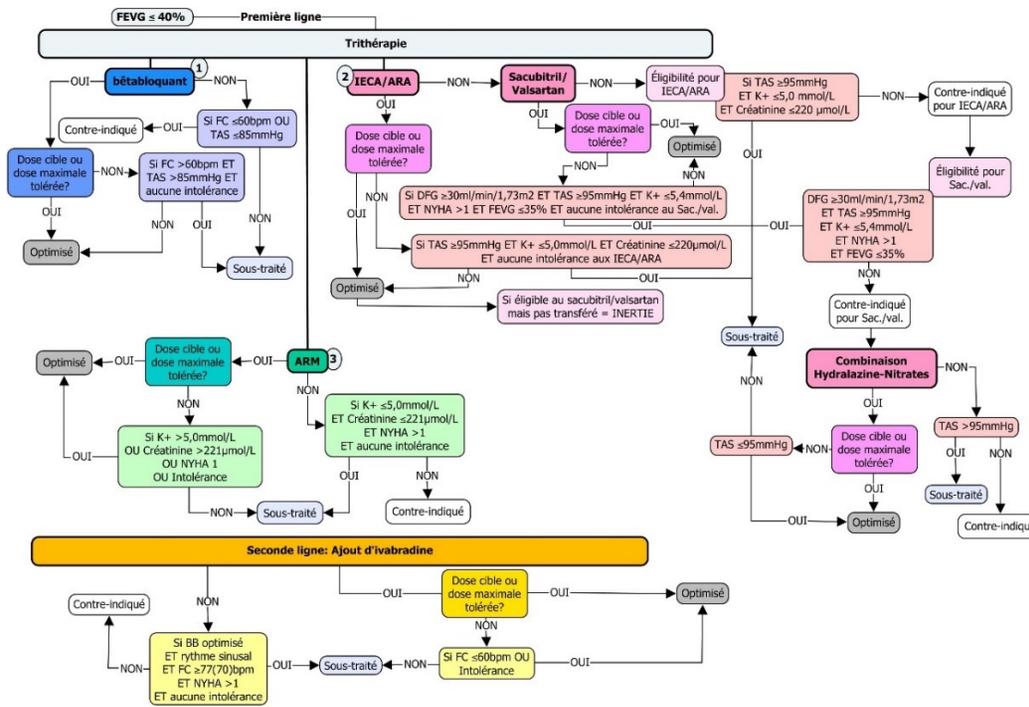


Figure 6. – Algorithme développé pour permettre la caractérisation de l’adhésion aux thérapies recommandées basée sur les lignes directrices canadiennes (55).

Cet algorithme intègre les paramètres physiologiques et biologiques basés sur les critères des études phares ainsi que les doses prescrites pour chacune des classes thérapeutiques. La trithérapie de première ligne est constituée d’un bêtabloquant, un inhibiteur du SRAA-néprilysine (IECA/ARA ou ARNI) et d’un ARM. L’ivabradine est considérée comme une thérapie de seconde ligne après l’optimisation des bêtabloquants. Les patients sont classés comme optimisés s’ils atteignent une dose cible, une dose maximale tolérée ou une cible physiologique et/ou biologique limitant l’intensification de la dose. Parmi les patients classés comme « sous-traités », il est possible de distinguer, à postériori en fonction du jugement clinique du clinicien représenté par le menu déroulant, un sous-groupe de patients nécessitant une titration prolongée. DFG, débit de filtration glomérulaire; FC, fréquence cardiaque; TAS, Tension artérielle systolique.

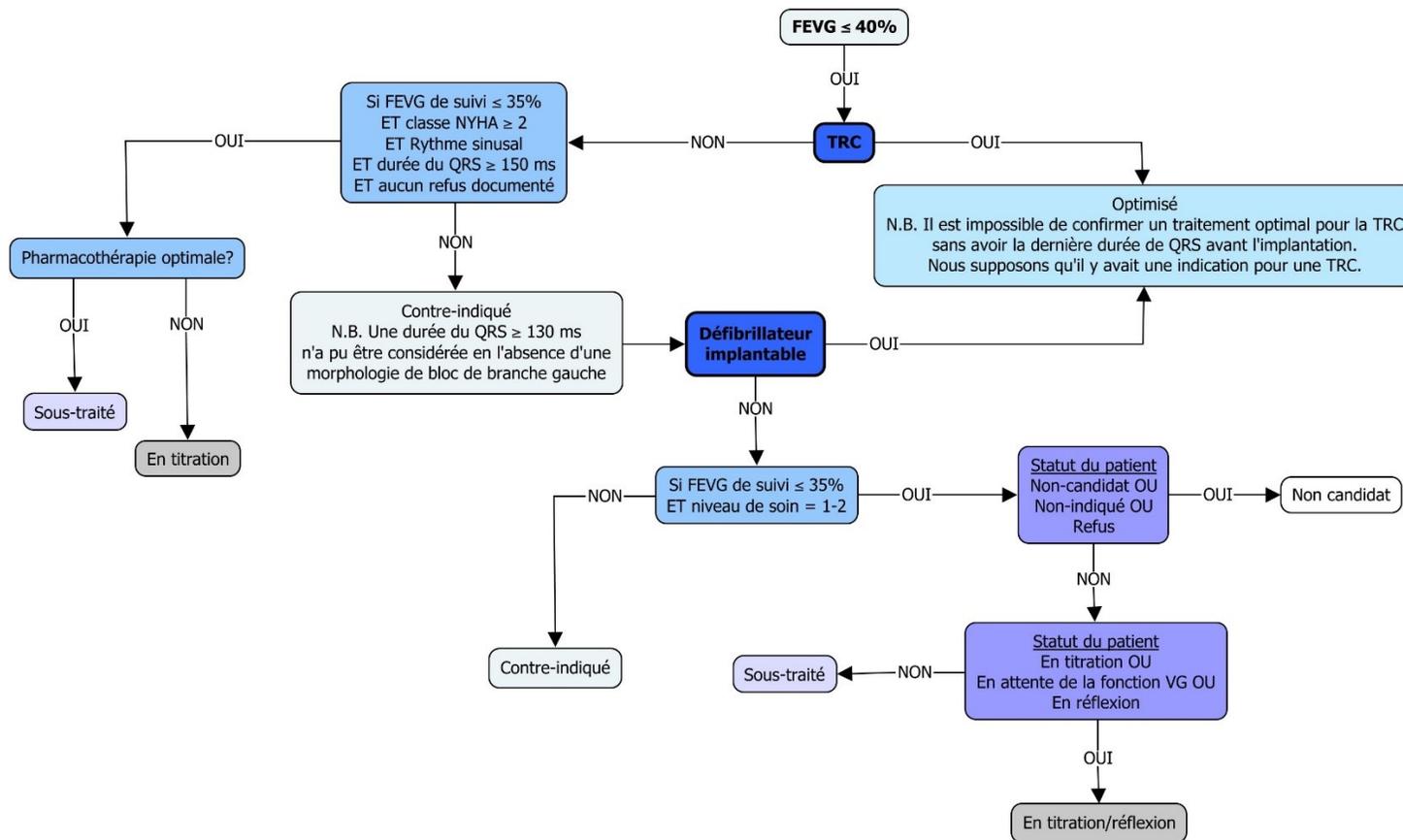


Figure 7. – Algorithme développé pour permettre la caractérisation de l’adhésion aux recommandations sur l’implantation de dispositifs électrophysiologiques basées sur les lignes directrices canadiennes (55).

Tous les patients déjà implantés à la date d’inclusion dans l’étude ont été considérés comme ayant une indication selon les recommandations à ce moment-là et donc classés comme optimisés. L’indication pour une thérapie de resynchronisation cardiaque (TRC) était limitée à un intervalle QRS ≥ 150 millisecondes (ms) puisque la morphologie de bloc de branche gauche n’est pas une variable disponible dans Vision C+. FEVG, fraction d’éjection du ventricule gauche; VG, ventricule gauche; N.B., *Nota bene*.

Critères de jugement

Phase 1 – Critère de jugement principal

- Pour chacune des mesures de performances décrites plus haut, la proportion de patients recevant la thérapie spécifique à l'étude parmi tous les patients éligibles ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée pour cette dernière. Cette proportion est également rapportée après avoir appliqué l'algorithme développé, en fonction des 5 groupes d'adhésion définis : 1) À dose cible; 2) à dose maximale tolérée ou cible physiologique et/ou biologique; 3) en titration; 4) sous-traité; et 5) intolérant/contre-indiqué.

Critères de jugement secondaires

- Pour la prescription simultanée de bêtabloquant, vasodilatateurs et ARM (trithérapie), la proportion de patients recevant la trithérapie parmi tous les patients éligibles ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée. Cette proportion est également rapportée après avoir appliqué l'algorithme développé, en fonction des 5 groupes d'adhésion définis.
- L'association entre les caractéristiques des patients et la non-prescription ou la non-intensification des doses des thérapies recommandées chez les patients éligibles ne présentant aucune intolérance ou contre-indication documentée.

Phase 2 – Critères de jugement principal composé

- Le risque composé de décès de toutes causes, hospitalisation pour aggravation de l'IC, consultation aux urgences due à l'IC ou administration de diurétique intraveineux à la clinique d'IC dans l'année suivant la période d'optimisation de 6 mois, en fonction des 5 niveaux d'adhésion déterminés avec l'algorithme : 1) À dose cible; 2) à dose maximale tolérée ou cible physiologique et/ou biologique; 3) en titration; 4) sous-traité; et 5) intolérant/contre-indiqué.

Critères de jugement secondaires

- Le risque d'évènements dues à toutes causes ou cardiovasculaires dans l'année suivant la période d'optimisation de 6 mois, en fonction des 5 niveaux d'adhésion déterminés avec l'algorithme :
 - 1) Décès de toutes causes;
 - 2) Hospitalisation pour aggravation de l'IC;

- 3) Consultation aux urgences due à l'IC;
 - 4) Administration de diurétiques intraveineux à la clinique d'IC;
 - 5) Hospitalisation due à une cause cardiovasculaire;
 - 6) Hospitalisation pour autre cause.
- L'association entre les caractéristiques des patients et le risque composé de décès de toutes causes, hospitalisation pour aggravation de l'IC, consultation aux urgences due à l'IC ou administration de diurétique intraveineux à la clinique d'IC dans la première année suivant la période d'optimisation de 6 mois.

Méthode statistique – Taille d'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon, ou plus précisément le calcul de précision de l'estimé, est basé sur l'objectif principal d'estimer la proportion de patients recevant une thérapie recommandée parmi tous ceux éligibles, ne présentant pas d'intolérances ou contre-indication. L'analyse se base sur la population de 511 patients inscrits à la clinique d'IC en date du 31 décembre 2017 avec au moins une visite documentée dans les 6 mois qui suivent et ayant une FEVG $\leq 40\%$. Avec cette taille d'échantillon, si l'adhésion aux lignes directrices attendue est de 85%, l'intervalle de confiance bilatéral de 95% pour la proportion de patients éligibles recevant la thérapie recommandée s'étendra de $\pm 3,1\%$ de la proportion observée. Autrement dit, la largeur de l'intervalle de confiance sera de 6,2%. Si l'adhésion aux lignes directrices attendue est de 50%, le même intervalle de confiance s'étendra de $\pm 4,3\%$ de la proportion observée.

Aspect éthique

L'accès aux données des participants incluses dans Vision C+ a été autorisé par le directeur des services professionnels de l'ICM. Par conséquent, aucun consentement n'a été requis. Les données colligées ont été dénominalisées et codifiées pour protéger l'identité et la confidentialité des patients inclus dans l'étude. Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'ICM.

Chapitre 6 – Manuscrit I

Introduction

Comme décrit précédemment dans ce travail, l'IC est un syndrome complexe avec une prévalence marquante et, bien que de multiples ECRA ont démontré l'efficacité de plusieurs thérapies sur l'amélioration de la survie et de la morbidité des patients atteints d'ICFER au courant des 20 dernières années, le risque d'hospitalisations et de mortalité associées demeurent relativement élevés. Par conséquent, une prise en charge optimale des patients souffrant d'ICFER constitue un élément essentiel à l'amélioration de la qualité de vie et de la survie de ceux-ci. C'est pourquoi, des lignes directrices sont régulièrement mises à jour pour guider les professionnels de la santé dans la prescription de thérapies prouvées efficaces. Toutefois, l'hétérogénéité des patients ICFER devient un enjeu d'envergure dans l'adoption de ces recommandations au sein de la pratique, sachant que ces essais randomisés sur lesquels se basent ces lignes directrices n'ont inclus que les patients « idéaux » limitant l'extrapolation de celles-ci dans la population. Ces lacunes sont d'ailleurs bien représentées par les études s'étant intéressées à évaluer l'adhésion aux lignes directrices aux seins des pratiques de premières lignes ou de spécialisation. En effet, non seulement les taux de prescriptions sont modestes pour certaines thérapies mais aussi une grande proportion de patients n'atteignent pas les doses cibles recommandés malgré leur apparente éligibilité, demeurant ainsi sous-traités. Ces études ont alors tenté de justifier la majorité de ces lacunes par de l'inertie clinique, un phénomène qui se définit par la non-prescription ou la non-intensification des doses des thérapies recommandées chez un patients ne présentant aucune intolérance ou contre-indication. Néanmoins, ces auteurs n'avaient pas accès à des données granulaires présentes dans certains DMÉ pouvant limiter les prescriptions ou l'intensification des doses des thérapies recommandées et permettant de réellement caractériser l'optimisation des thérapies, telles que la FC, la PA, la classe fonctionnelle NYHA, le niveau de soins désiré, la bande déroulante justifiant la non-atteinte des doses cibles par le clinicien, les intolérances ainsi que les résultats de laboratoires (i.e. créatinine, potassium, DFG), données qui nous ont été disponibles via Vision C+. Ainsi, dans ce premier manuscrit, nous avons voulu caractériser de façon plus détaillée l'adhésion aux lignes directrices au sein d'une clinique d'IC formée d'une équipe interdisciplinaire au Québec en tenant compte, non seulement des thérapies et doses prescrites, mais également des paramètres

physiologiques et biologiques propres à chaque patient et pouvant limiter l'intensification des doses, de même que de l'intention du clinicien à travers le menu déroulant spécifiant le statut pour chaque médicament. Enfin, nous avons tenté de comprendre quels sont les prédictors potentiels d'un sous-traitement chez ces patients éligibles.

Contributions des co-auteurs

Auteurs	Affiliation	Contribution
Marilyne Jarjour	Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Contribution substantielle à la conception de l'étude, au traitement des données, au développement de l'algorithme, à l'analyse et à l'interprétation des résultats; Rédaction du contenu du manuscrit, révision critique et approbation de la version finale.
Christine Henri, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Simon de Denus, BPharm, PhD	Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Annik Fortier, MSc	Bio-statistique, Centre de coordination des essais clinique de Montréal, Québec, Canada	Analyses statistiques; Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Nadia Bouabdallaoui, MD, PhD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.

Anil Nigam, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Eileen O’Meara, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Charaf Ahnadi, PhD	CRED, Centre hospitalier universitaire de Sherbooke, Québec, Canada	Collecte des données; Approbation de la version finale du manuscrit.
Michel White, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Patrick Garceau, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Normand Racine, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Marie-Claude Parent, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Mark Liszkowski, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Geneviève Giraldeau, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.

Jean-Lucien Rouleau, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Anique Ducharme, MD, MSc	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Contribution à la conception de l'étude, au développement de l'algorithme et à l'interprétation des résultats; Révision critique du contenu du manuscrit et approbation de la version finale.

Manuscript I

Title: Care Gaps in Adherence to Heart Failure Guidelines: Clinical Inertia or Physiological limitations?

Authors: Marilyne Jarjour*[†], MSc; Christine Henri[†], MD; Simon de Denus[†], BPharm, PhD; Annik Fortier[‡], MSc; Nadia Bouabdallaoui[†], MD, PhD(c); Anil Nigam[†], MD; Eileen O’Meara[†], MD; Charaf Ahnadi[§], PhD; Michel White[†], MD; Patrick Garceau[†], MD; Normand Racine[†], MD; Marie-Claude Parent[†], MD; Mark Liszkowski[†], MD; Geneviève Giraldeau[†], MD; Jean-Lucien Rouleau[†], MD; Anique Ducharme[†], MD, MSc.

Affiliations: (*)Department of pharmacology and physiology, University of Montreal, Montreal, Canada; (†)Department of medicine, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada; (‡)Montreal Health Innovation Coordinating Center, Biostatistics, Montreal, Canada and (§)University Hospital Center of Sherbrooke (CHUS), Collaborative Research for Effective Diagnostics, Sherbrooke, Canada.

Brief title: Care Gaps in Adherence to Heart Failure Guidelines

Word counts: Introduction to figure legends: 4498 words

Abstract: 249 words

Funding Acknowledgments: Dr Anique Ducharme holds the Fondation Marcelle et Jean Coutu, Cal and Janine Moisan chair in advanced heart failure; Dr Simon de Denus holds the Beaulieu-Saucier Chair in Pharmacogenomics, both from Université de Montréal. Dr Michel White holds the Carolyn and Richard Renaud Research Chair in Heart Failure of the Montreal Heart Institute.

Correspondence to: Dr Anique Ducharme, MD, MSc, FRCP. Professor of Medicine, University of Montreal and Director Heart Failure clinic, Montreal Heart Institute

Ce manuscrit est publié dans *JACC Heart Failure* (DOI : 10.1016/j.jchf.2020.04.019)

Abstract

Objectives: We evaluated the impact of clinical and physiological factors limiting treatment optimization toward recommended medical therapy in heart failure (HF).

Background: Although guidelines aim to assist physicians in prescribing evidence-based therapies and improve outcomes of patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF), gaps in clinical care persist.

Methods: Medical records of all HFrEF patients followed for at least 6 months at our HF clinic (n=511), period allowed for drug optimization, were reviewed regarding the prescription rates of recommended pharmacological agents and devices (ICD, CRT). Then, an algorithm integrating clinical (NYHA class, heart rate, blood pressure) and biological parameters (creatinine, serum potassium) based on inclusion/exclusion criteria of landmark trials guiding these recommendations, was applied for each agent and device to identify potential explanations for treatment gaps.

Results: Gross prescription rates were high for beta-blockers (98.6%), MRA (93.4%), vasodilators (90.3%), ICD (75.1%) and CRT (82.1%) among those eligible, except for ivabradine (46.3%, n=41). However, achievement of target/physiological doses was lower (beta-blockers, 67.5%; MRA, 58.9% and vasodilators, 63.4%) and a fifth of patients were still being up-titrated. Suboptimal dosing of therapy was associated with older age (OR 1.221, $p < 0.0001$) and history of stroke/TIA (no vs yes, OR 0.264, $p = 0.0336$).

Conclusion: Gaps in adherence to guidelines exist in specialized HF setting and are mostly explained by limiting physiological factors rather than inertia. Older age and history of stroke/TIA, potential markers of frailty, are associated with suboptimal doses of GDMT, suggesting that an individualized rather than a “one-size-fits-all” approach may be required.

Keywords: heart failure; guidelines; pharmacological therapy; adherence; inertia.

Abbreviations and Acronyms

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor

ARB = angiotensin II receptor blocker

ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor

BP = blood pressure

CRT = cardiac resynchronization therapy

GDMT = guideline-directed medical therapy

HR = heart rate

HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction

LVEF = left ventricular ejection fraction

MRA = mineralocorticoid receptor antagonist

Introduction

Heart failure (HF) is a major healthcare problem, affecting 600,000 Canadians, with a yearly incidence of 50,000 and is the first cause of hospitalization in patients aged over 65.(1,2) HF conveys a high mortality and is associated with huge annual healthcare costs of 2.8 billion dollars.(2) Recently, many randomized controlled trials (RCT) established the effectiveness of pharmacological agents to improve survival and reduce hospital admissions of patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF). These include beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), the If inhibitor ivabradine and antagonists of the renin-angiotensin system (RAS) such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin-receptor blockers (ARB) and the newer dual ARB and neprilysin inhibitor (ARNI).(3,4) Likewise, electrophysiological devices such as implantable cardioverter defibrillator (ICD) and cardiac resynchronization therapy (CRT) improve survival in selected patients and are recommended for HFrEF patients who remained symptomatic despite receiving target doses of medications.(3,4)

Although guidelines(3,4) are published to assist physicians and improve outcomes, gaps between recommendations and clinical practice have been demonstrated, even in specialized settings.(5-9) While clinical inertia has been suggested as the cause of suboptimal dosing,(10) we hypothesized that some clinical and/or physiological barriers may limit the ability to reach the targeted doses in a significant proportion of patients.

Methods

Study Design

We performed a retrospective analysis of the electronic medical records (<https://sqic.org/vision-c/>) of all patients followed at our HF clinic. This platform contains granular clinical information (demographics, medical history, medication [name, dose, intolerance/contraindication], heart rate, blood pressure, NYHA class [a mandatory variable]), electrocardiogram (ECG: rhythm and QRS width) and laboratory results (creatinine, electrolytes, NT-proBNP), as well as a drop-down menu in case of incapacity to reach target dose: 1) maximally tolerated; 2) still in titration; or 3) not tolerated. Further, the desired level of intervention is documented on a scale from 1 to 5, from maximal aggressiveness to palliative care.(11) These information allow for real-life characterization of clinical factors limiting adherence to GDMT.

Study Population

All patients with HFrEF (LVEF \leq 40%) followed at our HF clinic on December 31st, 2017 with at least one documented visit in the following 6 months were included, a period chosen to allow time for optimization.(12)

HF Ambulatory Clinic Organization

The multidisciplinary team of the hospital-based clinic includes HF cardiologists, nurses (practitioners and clinicians), pharmacists and dieticians. Patients are usually referred after an HF hospitalization or emergency consultation and seen within 2 weeks of discharge. Alternatively, ambulatory patients can be referred for pharmacological and/or devices optimization. A personalized plan is developed, and intravenous diuretics can be administered on site in case of decompensation. Drugs' up-titration is ensured by any of the HF cardiologist, nurse practitioner or the pharmacist in an independent but collaborative manner, depending on clinical stability. Patients' follow-ups are scheduled regularly as needed by phone call or clinic visit.

Care Metrics

To quantify adherence, we defined 6 care metrics(13) according to current HF guidelines,(3,4) in the absence of documented intolerance(s), refusal or contraindication; the target doses are presented in Supplementary Table 1. Eligibility criteria were:

1. Vasodilators:
 - a. ACEI/ARB: creatinine \leq 220 μ mol/L, K $^{+}$ \leq 5.0mmol/L and systolic blood pressure (SBP) \geq 95mmHg.(14)
 - b. ARNI as alternative to ACE/ARB: NYHA II-IV despite GDMT, LVEF \leq 35%, glomerular filtration rate (eGFR) \geq 30ml/min/1.73m 2 , K $^{+}$ \leq 5.4mmol/L and SBP \geq 95mmHg.(15)
 - c. Combination hydralazine/isosorbide in symptomatic patients intolerant to ACEI/ARB/ARNI, due to renal dysfunction or hyperkalemia.(3)
2. Beta-blockers.
 - a. HR $>$ 60bpm and SBP $>$ 85mmHg.(16)
3. Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA).
 - a. Creatinine \leq 221 μ mol/L and K $^{+}$ \leq 5.0mmol/L.(17,18)
4. Ivabradine: Sinus rhythm and HR \geq 70bpm (per SHIFT),(19) or HR \geq 77bpm (per Health Canada) who remain symptomatic despite GDMT.
5. Implantable cardioverter-defibrillator (ICD): NYHA II-III and LVEF \leq 35% or class I and LVEF \leq 30%; and level of intervention 1-2.
6. Cardiac Resynchronization Therapy (CRT, pacemaker or ICD): Sinus rhythm; NYHA II-III or ambulatory class IV despite GDMT; LVEF \leq 35% and a QRS width \geq 150ms.

Algorithm Development (Supplementary Figures 1-2)

An algorithm integrating clinical (HR, SBP, NYHA class, and level of intervention) and para-clinical (creatinine, potassium and QRS-width on ECG) parameters that may influence drug initiation/titration as well as the medications' status justifying non-achievement of target doses was developed and applied for each therapy. Physiological limitation was assumed when any of the above-mentioned criteria was met; for example, beta-blockers were considered optimized if either HR \leq 60 or SBP \leq 85 were reached; the same criteria applied for the other agents.

Data Collection

Demographics, medical history (including drugs' intolerance/contraindication), comorbidities, desired level of intervention, most recent laboratory results (sodium, potassium and renal function [creatinine, urea]), ECG (QRS width (in the absence of a paced rhythm) and heart rhythm (sinus, atrial fibrillation, paced or non-sinus)) and active medications, including daily doses and status from the drop-down menu, were retrieved from the electronic medical record (EMR). Clinical data at the last visit include BP, HR and NYHA class.

Endpoints

The primary endpoint was the adherence to GDMT for pharmacotherapies (class and dosage) and devices in HFrEF patients according to physiological and biological limitations. Secondary endpoints included: 1) factors associated with non-use or suboptimal dosing of GDMT; and 2) achievement of triple therapy (beta-blockers, vasodilators and MRA).

Statistical Analysis

Continuous variables are summarized using mean and standard deviation, or median, Q1 and Q3, according to the distribution of the variable, while categorical variables are described using frequencies and percentages. For every agent/device, the proportion of patients receiving the specific therapy or dose out of all eligible patients without contraindication or documented intolerances for the said therapy was calculated. Adherence to GDMT according to class of agents and dosing is presented using frequencies and percentages.

To assess for association between patient-level factors and use/dosing of GDMT, logistic regression models were generated for the probability of non-use or suboptimal dose of therapy. Factors evaluated were chosen for their clinical relevance and literature evidences(5,6,9): age, sex, body mass index (BMI), LVEF, NYHA class, etiology (ischemic, non-ischemic, other), eGFR, use of loop diuretics and comorbidities (diabetes, stroke/transient ischemic attack (TIA)/peripheral artery disease, atrial fibrillation, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)). HR, BP and serum potassium were however not included in this model, being already considered

by the algorithm. All variables with a $p\text{-value}\leq 0.20$ in the univariate model were entered into a multivariate analysis using a stepwise selection procedure; a two-tailed $p\text{-value}<0.05$ was considered statistically significant. No imputation was done for missing data as there were few. All statistical analysis was performed using SAS version 9.4 software (SAS Institute, NC). The authors take full responsibility for the integrity of the data.

Data collected were denormalized and codified and the study was approved by the Research Ethics Committee of the Montreal Heart Institute.

Results

Study Population

Overall, 511 patients met the entry criteria (Figure 1). Baseline characteristics are presented in Table 1. They were mostly males (74.8%), mean age of 68.5 ± 13.4 years, with HF of mainly ischemic etiology (53.8%). The more frequent comorbidities included dyslipidemia (64.6%), hypertension (60.3%), diabetes (41.5%) and atrial fibrillation (31.1%).

Documentation of Medication Use and Dosage

Adherence to GDMT was calculated using the 6 care metrics. Utilisation and dosage of each pharmacological class and devices implantation are represented in Figures 2 and 3, respectively.

Beta-blockers (Table 2)

Among those eligible ($n=502$), 495 (98.6%) were receiving beta-blockers, but only 29.9% at target dose. Yet, 67.5% achieved optimal/maximally tolerated dose when physiological parameters (HR, BP) were considered. As for the 161 remaining patients, 101 (20.4%) were still being up-titrated, leaving 60 patients (12.1%) receiving inappropriately low doses without any documented limitation or intolerance.

Vasodilators

Among the 503 eligible patients, 49 (9.7%) were not receiving any vasodilator and 19 were on a combination of hydralazine-nitrates. As for ACEI/ARB, 170 (82.9%) of those eligible ($n=205$)

were treated, with 24.1% reaching targeted doses; 265 (91.4%) of the 290 ARNI eligible patients received this agent, 50.6% at targeted dose. Furthermore, 63.4% achieved optimal/maximally tolerated dose using physiological parameters (BP, creatinine/eGFR, K+, and NYHA class), while 78 (17.2%) patients were still being up-titrated, leaving 88 (19.4%) patients receiving low doses of vasodilators without explanation. Besides, 26 patients (5.1% of cohort) receiving ACEI/ARB were eligible to ARNI but were not switched.

Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRA)

Among the 466 eligible patients, 435 (93.4%) were prescribed MRAs, but only 170 (39.1%) at target dose. Yet, 58.9% (n=256) were optimized when physiological parameters were considered; another 98 (22.5%) were still being up-titrated, leaving 81 (18.6%) patients receiving potentially inappropriately low doses.

Ivabradine

When eligibility was set at HR>77bpm, 469 (91.8%) patients were not eligible for ivabradine. Among the 41 candidates, only 19 (46.3%) were on therapy, with merely two patients (10.5%) reaching the targeted dose. However, five patients (26.3%) were optimized and another 5 were still under titration, leaving 9 patients with inappropriately low doses. When eligibility was set for HR>70bpm, results were similar with 61 eligible patients, 19 (31.2%) receiving ivabradine, 5 (26.3%) being optimized and 5 (26.3%) remaining in up-titration, leaving 9 patients undertreated.

Triple Therapy

When all three classes of agents (beta-blockers, RAS-neprilysin blockers/vasodilators and MRA) were combined as one composite of the secondary outcome, 391 (76.5%) patients were treated with triple therapy: 130 (33.2%) were receiving target doses or optimal treatment according to their physiological parameters and 148 (37.9%) were still being up-titrated for at least one of the three agents, leaving 113 patients undertreated.

Devices (Table 3)

Amongst the 365 eligible patients (146 non-candidates), 274 (75.1%) had been implanted with a defibrillator (ICD, 170; CRT-D, 104), 40 were still having their drugs up-titrated and 15 refused an implantation, leaving 36 patients (9.9%) without an ICD despite recommendations. Similarly,

119 patients with a wide QRS had a CRT implanted (82.1%), 24 were still being up-titrated on pharmacotherapy, leaving 2 patients (1.38% of those eligible) potentially undertreated.

Factors Associated with Suboptimal Therapy

Univariate and multivariate analysis of the variables associated with non-use/suboptimal dosing of GDMT in those eligible are displayed in Table 4. By univariate analysis, older age, female sex, lower BMI, NYHA III-IV, ischemic etiology, lower eGFR, history of CVA/TIA and absence of diabetes were associated with non-use/underdosing of GDMT.

Multivariate analyses revealed a significant association between non-use/suboptimal dose of beta-blockers and older age (OR=1.088, 95%CI: 1.009-1.172; p=0.0277), advanced NYHA class (III-IV vs. I-II) (OR=1.617, 95%CI: 1.021-2.561; p=0.0405) and absence of diabetes (OR=1.572, 95%CI: 1.064-2.322; p=0.0230). Non-use/non-intensification of vasodilators was associated with older age (OR=1.194, 95%CI: 1.104-1.291; p<0.0001) and NYHA III-IV (OR=1.672, 95%CI: 1.046-2.672; p=0.0318); while BMI (OR=0.960; p=0.0140) and eGFR (OR=0.871; p=0.0002) seemed important factors in the univariate model, they lost their significance by multivariate analysis. Non-use/undertreatment of MRA was associated with older age (OR=1.244, 95%CI: 1.144-1.351; p<0.0001) but also with female sex (OR=1.857, 95%CI: 1.164-2.963; p=0.0094), while patients without a history of stroke/TIA (OR=0.299, 95%CI: 0.132-0.678; p=0.0038) had a greater likelihood of being optimized.

Lastly, non-prescription/suboptimal dosing of combined triple therapy was associated with older age (OR=1.221, 95%CI: 1.125-1.325; p<0.0001) and history of stroke/TIA (no vs yes, OR=0.264, 95%CI: 0.077-0.902; p=0.0336), while female sex, eGFR, COPD, hypertension and atrial fibrillation had no impact.

Discussion

We evaluated the adherence of a specialized multidisciplinary HF team toward guidelines for patients with HFrEF. Salient findings include: 1) adherence is high regarding prescription of devices and pharmacotherapies, including ARNI; 2) a fifth of the patients do not reach target doses

within a 6-months up-titration window; 3) certain physiological factors such as BP, HR, potassium level and renal function explain the majority of the gaps observed, leaving a small (<20%) proportion of patients being truly undertreated; and finally 4) older age and history of stroke/TIA are associated with suboptimal dosing.

Patients' Characteristics and Adherence to GDMT

Our population was similar to previous reports of ambulatory HFrEF patients,(6-8,13) the majority being moderately symptomatic (NYHA II) and wishing a maximal/high level of intervention.(11) Nevertheless, our crude prescription rates for all 3 pharmacological classes were considerably higher [beta-blockers (98.6%), vasodilators (90.3%) and MRA (93.4%)] than previously reported (67-87%, 60-88% and 33-69%, respectively) (Figure 4; Supplementary Table 2).(5-8,13,20) Moreover, ARNI's penetrance (91.4%) was strikingly superior to the limited published data on its use (13.0%),(6) with a conversely lower utilisation of ACEI/ARB. The seemingly low prescription rate of loop diuretics has to be counterbalanced by the high rate of MRA and ARNI, both classes of agents producing significant natriuresis.

By contrast, the use of ivabradine was substantially lower than for the other drugs (HR>70bpm; 31.2%), but similar to the previous report, QUALIFY (33.4%).(20) Noteworthy, only few patients in our cohort (8.0%) remained eligible once beta-blockers were optimized, contrarily to the baseline characteristics of SHIFT, where only a minority (26%) of patients were receiving beta-blockers at target dose despite an elevated HR (≥ 70 bpm).(19) Consequently, the place for ivabradine in an ambulatory specialized setting like ours seems less predominant (HR>70bpm; 11.9%) than for other proven drugs when HFrEF patients are optimized on beta-blockers. Nevertheless, this agent should not be overlooked, given its proven benefits.(19)

Target Dose Versus Physiological Limitations

Overall, less than half of our patients received target doses of GDMT (beta-blockers, 29.9%; ACEI/ARB, 24.1%; MRA, 39.1% and ivabradine, 10.5%), with the exception of ARNI (50.6%) (Supplementary Table 1). These figures are comparable to previously published reports on beta-blockers (18.9-27.5%) and ACEI/ARB (17.5-43.6%), although lower than reported for MRA use

(52.0-76.6%); the latter might be explained by different definition of target, being 25mg of spironolactone for the two registries,(6,8) while we used 50mg as per RALES.(17) However, effective doses of RAAS-inhibitors remain controversial with similar risks of death and/or HF hospitalization among patients reaching 50%-99% of recommended doses and those at target.(9) Besides, ongoing trials are currently exploring potential strategies to further improve up-titration of pharmacotherapies.(21)

Notwithstanding this, the availability of detailed clinical and physiological features embedded into our algorithm showed better adherence to guidelines (beta-blockers, 67.5%; vasodilators, 63.4%; MRA, 58.9% and ivabradine, 26.3%), while a fifth of patients were still being up-titrated. Without the availability of these granular data, patients at maximally tolerated doses or reaching physiological boundaries might have been erroneously labeled as undertreated. An illustration of the usefulness of the drop-down menu would be a dose reduction following electrolytes monitoring (e.g. potassium for MRA), prohibiting further up-titration; therefore, the use of so-called sub-optimal dose of MRA would reflect true physiological limitations rather than inertia. This information would be particularly important given the history of enthusiastic prescription rates of MRA following RALES' publication and the subsequent observed increased risk of mortality and hospitalization due to hyperkalemia in a real-life setting.(22) These data were not available to the previous authors, who could solely report on percentage of patients achieving target or median doses reached.(5-8,20)

Electrophysiological Devices

Devices implantation in eligible patients was high and greater than previously reported by IMPROVE-HF (ICD/CRT-D, 51% and CRT, 39%).(13) Whether the absence of documentation of NYHA class (58.5%) in IMPROVE-HF played a role for devices' eligibility is, however, unknown. Moreover, the absence of a documented QRS morphology in our cohort might have underestimated the number of CRT-eligible patients, as we used only the criteria of QRS-width \geq 150ms, whereas IMPROVE-HF used \geq 120ms without considering LBBB morphology as well.(23)

Factors Associated with Suboptimal Therapy

Non-use/non-intensification of GDMT were associated with older age and advanced NYHA class, along with the presence of vascular diseases (history of stroke/TIA) for MRA and triple therapy, while diabetes was associated with greater dose intensification of beta-blockers. The impacts of older age and advanced NYHA class have been previously reported,(5,6,8,9,24) suggesting that perceived frailty may be partly responsible for the gaps in adherence,(24) a phenomenon called “risk-treatment paradox” in which the most severely affected HF patients are less likely to receive optimal therapy.(6,25) This phenomenon may be compelled by disproportionate worries on potential clinical destabilization with medication changes in fragile patients coupled with lower expectation of benefits with appropriate dose of GDMT in a population that has been underrepresented in clinical trials. Nevertheless, elderly patients without signs of fragility or drug intolerance may benefit from target doses of GDMT and therefore, current guidelines recommend the use and up-titration of GDMT without any age limit, by only considering each patient’s unique circumstances and goals of care.(3) Lastly, our EMR do not capture patients’ refusal to modify their pharmacological regimen, a situation not infrequently encountered in practice.(26)

Moreover, female sex, which might be perceived as a sign of fragility,(27) was only associated with undertreatment of MRA and of ACEI/ARB in a previous study.(9) Likewise, this “risk-treatment paradox” regarding MRA may also apply to patients with history of stroke/TIA. However, diabetic patients were more likely to reach optimal doses of beta-blockers than their non-diabetic counterpart, which might be triggered by the knowledge that diabetics with HF are at increased risk of HF hospitalization and mortality.(28)

Yet, whether our findings reflect difficulties in the management of HF in frail patients or true limitations in these individuals remain unknown and well conducted trials enrolling elderly patients with multiple comorbidities are needed to guide clinical practice.

Differences in Clinical Setting

Although our patients’ characteristics were similar to previous reports, the clinical settings and staffing differ. While previous studies mostly involved outpatient clinics led by primary care physicians and general cardiologists,(5,6,20) our results are derived from an academic hospital-

based multidisciplinary HF clinic, which has been proven to provide superior care.(29) Particularly, involvement of clinical pharmacist leading up-titration clinics has been shown to increase treatment optimization.(30-32) Besides, we have shown that a team approach with pharmacy-led initiatives is essential to good adherence to GDMT in ambulatory care and that all efforts to optimize therapies are crucial for a better management of HFrEF.

Clinical Inertia

The absence of specific factors justifying suboptimal adherence to GDMT is called clinical inertia. It can be observed in two main situations: 1) the lack of dose-intensification to target or maximally tolerated doses; or 2) the non-substitution of an agent already prescribed by another proven to be more effective.(10,33) We showed that the first situation is much less common in our practice than previously reported (30 to 80%),(5-8,20) with less than 20% of patients being truly undertreated when physiological factors are considered. As for the second situation, despite showing very high prescription rates of GDMT, 15% of patients optimized on ACEI/ARB and eligible to ARNI were not switched to this newer class, suggesting that this form of inertia persists for a minority of patients. Lastly, a 6-months window allowed for up-titration does not seem to be sufficient in clinical practice; alternatively, remaining in a prolonged up-titration phase can also be considered a form of clinical inertia.

Limitations

Inherent limits to this study must be acknowledged when interpreting results. First, we evaluated one HF clinic, and cannot generalize our results to the 43 clinics using the same EMR; similar analysis in all HF clinics in Quebec is warranted to confirm our findings. Secondly, we performed a retrospective chart review and therefore, all information used to determine patient's eligibility, medications' prescriptions and optimization depends exclusively on the precision and completeness of data entered by clinicians. It is possible that some patients were considered eligible for a therapy, while they were not, due to the absence of documentation of intolerance or patient's refusal, leading to an over-estimation of inertia. Thirdly, patient's compliance could not be assessed. Fourthly, since outcomes data are not uniformly available in VISION C+, we could not

verify the hypothesis that patients with suboptimal care have worse outcomes. Lastly, we elected to study only patients with HFrEF, for which guidelines are more stringent than for those with preserved or mid-range ejection fraction, so our results cannot be extrapolated to these populations. Nevertheless, we had access to granular data that were not available to previous authors, permitting a real-life quantification of adherence to GDMT considering patients' physiological limitations.

Conclusion

We presented a detailed characterization of adherence to the most recent guidelines on management of ambulatory patients with HFrEF and showed that physiological and biological parameters (NYHA class, HR, BP, creatinine/eGFR and potassium) constitute the main limitations for up-titration of medication toward target doses and that clinical inertia, although present, seems to be a minor contributor. Moreover, non-use/non-intensification of pharmacotherapy was associated with older age, more severe symptoms and history of stroke/TIA, suggesting that perceived frailty may influence our willingness/capacity to up-titrate the pharmacologic regimen. Therefore, assessment of adherence to guidelines should consider patients' limitations as one size does not appear to fit all individuals.

Perspectives

Competency in Practice-Based Learning

Use and dosage of GDMT for ambulatory patients with HFrEF are satisfactory when considering physiological factors such as blood pressure, heart rate and serum level of creatinine and potassium. When assessing clinical inertia, one must consider patients' physiological limitations.

Translational Outlook

The evaluation of adherence to GDMT should include the achievement of "maximally tolerated dose" based on physiological limitations, rather than interpreting dosage less than target as clinical inertia.

Disclosures and Acknowledgements

Dr Ducharme holds the Fondation Marcelle et Jean Coutu, Cal and Janine Moisan chair in advanced heart failure and Dr deDenus the Beaulieu-Saucier Chair in Pharmacogenomics, both from Université de Montréal. Dr White holds the Renaud Research Chair in Heart Failure of the MHI.

Unrestricted grant from Pfizer Canada.

Bibliography

1. Public Health Agency of Canada. Heart disease in Canada: Highlights from the Canadian Chronic Disease Surveillance System 2017. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/heart-disease-canada-fact-sheet.html>
2. Heart&Stroke Foundation. 2016 report on the health of Canadians: the burden of heart failure 2016. <https://www.heartandstroke.ca/-/media/pdf-files/canada/2017-heart-month/heartandstroke-reportonhealth-2016.ashx?la=en&hash=91708486C1BC014E24AB4E719B47AEEB8C5EB93E>
3. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803.
5. Teng T-HK, Tromp J, Tay WT, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2018;6(9):e1008-e18.
6. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66.

7. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076-84.
8. Brunner-La Rocca H-P, Linssen GC, Smeele FJ, et al. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHECK-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF.* 2019;7(1):13-21.
9. Zwinderman AH, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1883-90.
10. Jefferies JL, Ibrahim NE. Are Guidelines Merely Suggestions? *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):367-9.
11. Boothroyd L, Rossignol M, Jean A, et al. Les niveaux d'intervention médicale - niveaux de soins. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux 2015. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/OrganisationsSoins/INESSS_Niveaux_intervention_medicale.pdf
12. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol.* 2016;32(3):296-310.
13. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, et al. Heart Failure Care in the Outpatient Cardiology Practice Setting: Findings From IMPROVE HF. *Circ Heart Fail.* 2008;1(2):98-106.
14. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Adherence to guidelines for creatinine and potassium monitoring and discontinuation following renin–angiotensin system blockade: a UK general practice-based cohort study. *BMJ open.* 2017;7(1):e012818.
15. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.
17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.

18. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
19. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
20. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514-22.
21. Pellicori P, Khan MJI, Graham FJ, et al. New perspectives and future directions in the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev* 2019[E-pub ahead of print] <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09829-7>
22. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351(6):543-51.
23. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, et al. Improving the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting: The IMPROVE HF performance improvement registry. *Am Heart J*. 2007;154(1):12-38.
24. Veenis JF, Brunner-La Rocca H-P, Linssen GC, et al. Age differences in contemporary treatment of patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;0(0):1-9.
25. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. Treatment and Risk in Heart Failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):309-15.
26. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365-83.
27. Savarese G, D'Amario D. Sex Differences in Heart Failure. In: Kerkhof PLM, Miller VM, editors. *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function*: Springer International Publishing, 2018:529-44.

28. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-72.
29. Ducharme A, Doyon O, White M, et al. Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial. *CMAJ.* 2005;173(1):40-5.
30. Martinez AS, Saef J, Paszczuk A, Bhatt-Chugani H. Implementation of a pharmacist-managed heart failure medication titration clinic. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(12):1070-6.
31. Bhat S, Kansal M, Kondos GT, Groo V. Outcomes of a Pharmacist-Managed Heart Failure Medication Titration Assistance Clinic. *Ann Pharmacother.* 2018;52(8):724-32.
32. Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A, et al. Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8):pii:e003956. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003956>
33. Allen JD, Curtiss FR, Fairman KA. Nonadherence, clinical inertia, or therapeutic inertia? *J Manag Care Pharm.* 2009;15(8):690-5.

Figure Legends

Figure 1. CONSORT flow-chart. Study population derived from the whole cohort of patients followed at the MHI clinic.

Figure 2 (Central Illustration). Use and dosing of GDMT in ambulatory HFrEF patients.

(A) For each class, eligibility is shown, together with the proportion treated, optimized (target, maximum tolerated dose or physiological limitations) and those still being up-titrated. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

(B) Proportion of patients on therapy according to status: at target, maximally tolerated, physiologically limited, in up-titration or undertreated.

Figure 3. Use of devices. Characterized according to indication and patients' preferences; contraindication for cardiac-resynchronization therapy (CRT) includes QRS<150ms or paced rhythm. ICD, implantable cardioverter defibrillator.

Figure 4. Published prescription rates for HFrEF and our findings. ESC-HF(7) and CHECK-HF(8) reported the prescription rates for all patients, while the others (including us) use eligible patients, with no documented contraindication or intolerance. Only CHAMP-HF(6) and us reported on the novel class, ARNI.

Supplementary Figure 1. Algorithm of adherence to guideline-derived medical therapy (GDMT) based on published guidelines.(3,4) This algorithm integrates clinical (left ventricular ejection fraction (LVEF), heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), NYHA functional class) and biological parameters (serum potassium (K⁺), creatinine or glomerular filtration rate (eGFR)). First line therapy was the prescription of beta-blockers, RAS-neprilysin blockers (ACEI/ARB or ARNI) and aldosterone antagonists (MRA). Ivabradine is considered in second line after optimization of beta-blockers. Patients were optimized once they have reached target doses, maximally tolerated doses or physiological targets limiting further up-titration of GDMT. For instance, patients on beta-blockers were physiologically optimized if either a HR≤60bpm or SBP≤85mmHg were reached; the same criteria applies for ACEI/ARB: SBP<95mmHg, K⁺>5.0mmol/L or creatinine>220μmol/L; ARNI: eGFR<30ml/min/1.73m², SBP<95mmHg, K⁺>5.4mmol/L, NYHA I or LVEF>35%; MRA: K⁺>5.0mmol/L, creatinine>221μmol/L or NYHA I; and ivabradine: HR≤60bpm. Missing values included heart rate (N=37). ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin-receptor neprilysin inhibitor.

Supplementary Figure 2. Algorithm of adherence to recommendations on use of electrophysiological devices in heart failure based on published guidelines.(3,4) This algorithm integrates clinical parameters such as left ventricular ejection fraction (LVEF), heart rhythm on the electrocardiogram (ECG), NYHA functional class, QRS width on the ECG, the level of medical intervention desired and patient's refusal. All patients in our cohort who were implanted with a

device (CRT, cardiac resynchronization therapy; ICD, implantable cardiac defibrillator) were assumed to have had an indication according to published guidelines at that time and were, therefore, presumably optimized device-wise. Indication for a CRT was set for a QRS width ≥ 150 milliseconds since the QRS morphology (left bundle branch block (LBBB) or other) was not available. Missing values included QRS width on electrocardiogram (N=156). LV, left ventricle; ms, millisecond; N.B., Nota bene.

Tables

Table 1. Patients' baseline characteristics at the heart failure clinic of MHI.

Characteristics	Reduced EF (LVEF \leq 40%) (n=511)
Demographics	
Male (%)	382 (74.76)
Age, mean (SD)	68.51 (13.40)
Ethnicity, nb (%)	
Caucasian	505 (98.83)
Asian (including Middle-East)	0 (0.00)
Other	6 (1.17)
Smoking, nb. (%)	70 (13.70)
BMI, mean (SD)*	28.98 (5.89)
Principal Etiology of HF, nb (%)	
Ischemic	275 (53.82)
Non-ischemic	79 (15.46)
Valvular	19 (3.72)
Restrictive	1 (0.19)
Hypertrophic	5 (0.98)
Other	58 (11.35)
Non-specified	74 (14.48)
Medical History, nb (%)	
Atrial Fibrillation	159 (31.12)
Hypertension	308 (60.27)
History of Myocardial Infarction	168 (32.88)
CVA/TIA	12 (2.35)
Peripheral Vascular Disease	37 (7.24)
Dyslipidemia	330 (64.58)
Diabetes	212 (41.49)
Chronic Kidney Disease	144 (28.18)

Characteristics	Reduced EF (LVEF ≤ 40%) (n=511)
Asthma	30 (5.87)
COPD	83 (16.24)
Electrophysiological Devices, nb (%)	
Defibrillator	170 (33.27)
Pacemaker	22 (4.31)
CRT-D	104 (20.35)
CRT-P	15 (2.94)
Clinical, nb (%)	
NYHA Functional Class	
I	63 (12.33)
II	341 (66.73)
III	103 (20.16)
IV	4 (0.78)
Blood Pressure (mmHg), mean(SD),	
Systolic	110.01 (17.05)
Diastolic	64.70 (8.90)
Heart Rate (bpm), mean (SD)	67.48 (11.03)
QRS width (ms), median (Q ₁ , Q ₃) [†]	130 (102, 160)
Level of desire medical intervention	
1 [‡]	489 (95.69)
2	15 (2.94)
3-5	7 (1.37)
Loop diuretics	312 (61.06)
Thiazide diuretics	28 (5.48)
MAGGIC Score, mean (SD)	22.78 (6.94)
Para-clinical, nb (%)	
ECG - Heart Rhythm, [§]	
Sinus	314 (66.24)
Pace	65 (13.71)

Characteristics	Reduced EF (LVEF ≤ 40%) (n=511)
Sinus pace	9 (1.90)
AF	79 (16.67)
AF pace	7 (1.48)
Laboratory, median (Q ₁ , Q ₃)	
Na, mmol/L	138 (137, 140)
K, mmol/L, mean (SD)	4.35 (0.42)
Creatinine, μmol/L	112.0 (88.0, 146.0)
eGFR, mL/min/1.73m ² , mean (SD),	59.49 (25.74)
Blood Urea Nitrogen (BUN), mmol	9.15 (6.60, 13.60)
NT-proBNP, ng/L	973 (357, 2986)

*BMI data available for 469 patients; †Last QRS duration available for 355 patients; ‡379 undocumented level of desired medical intervention are considered as a maximal level 1; §Heart rhythm data available for 474 patients; ||NT-proBNP data available for 509 patients. AF: Atrial fibrillation; BMI, Body mass index; bpm, beat per minute; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; CVA, Cerebrovascular accident; ECG, electrocardiogram; EF, Ejection fraction; GFR, Glomerular filtration rate; HF, Heart failure; LVEF, Left ventricular ejection fraction; ms, millisecond; SD, Standard deviation; TIA, Transient ischemic attack.

Table 2. Patients with a LVEF \leq 40% receiving evidence-based therapies (optimized or undertreated) among eligible patients without documented intolerance or contraindication.

	Frequency (%)
LVEF \leq 40%	511
BETA-BLOCKERS	
Documented intolerance	5 (0.98)
Contraindication	4 (0.78)
Eligible patients (<i>without intolerance or C.I.</i>)	502 (98.24)
Not receiving Beta-blockers	7 (1.39)
Receiving Beta-blockers	495 (98.61)
On a recommended agent	486 (98.18)
At target dose	148 (29.90)
\geq 50% of target dose	328 (66.26)
Optimized	334 (67.48)
In titration	101 (20.40)
Undertreated	60 (12.12)
VASODILATORS	
Sacubitril/Valsartan (ARNI)	
Not indicated	170 (33.27)
Documented intolerance	3 (0.59)
Contraindication	48 (9.39)
Eligible patients to ARNI (<i>without intolerance or C.I.</i>)	290 (56.75)
Not receiving ARNI	25 (8.62)
Receiving ARNI	265 (91.38)
At target dose	134 (50.57)
\geq 50% of target dose	201 (75.85)
ACEI/ARB	
Not indicated	265 (51.86)
Documented intolerance	3 (0.59)
Contraindication	38 (7.43)

Eligible patients to ACEI/ARB (<i>without intolerance or C.I.</i>)	205 (40.12)
Not receiving ACEI or ARB	35 (17.07)
Receiving ACEI or ARB	170 (82.93)
On a recommended agent	161 (94.71)
At target dose	41 (24.12)
≥ 50% of target dose	85 (50.00)
Inertia (<i>eligible but not on ARNI</i>)	26 (15.29)
Combination of hydralazine and isosorbide mononitrate	
Receiving vasodilators without ACEI/ARB or ARNI	19 (3.72)
ACEI/ARB, ARNI or a combination of hydralazine and isosorbide mononitrate	
Contraindication to all vasodilators	8 (1.57)
Eligible patients to at least one vasodilator	503 (98.43)
Not receiving any vasodilator	49 (9.74)
Receiving at least one vasodilator	454 (90.26)
Optimized	288 (63.44)
In titration	78 (17.18)
Undertreated	88 (19.38)
MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS	
Documented intolerance	15 (2.94)
Contraindication	30 (5.87)
Eligible patients (<i>without intolerance or C.I.</i>)	466 (91.19)
Not receiving MRA	31 (6.65)
Receiving MRA	435 (93.35)
At target dose	170 (39.08)
≥ 50% of target dose	352 (80.92)
Optimized	256 (58.85)
In titration	98 (22.53)
Undertreated	81 (18.62)
IVABRADINE	
Eligibility set at HR > 77 bpm	

Documented intolerance	1 (0.20)
Not indicated	469 (91.78)
Eligible patients (<i>without intolerance or C.I.</i>)	41 (8.02)
Not receiving ivabradine	22 (53.66)
Receiving ivabradine	19 (46.34)
At target dose	2 (10.53)
≥ 50% of target dose	15 (78.95)
Optimized	5 (26.32)
In titration	5 (26.32)
Undertreated	9 (47.36)
Eligibility set at HR > 70 bpm	
Documented intolerance	1 (0.20)
Not indicated	449 (87.86)
Eligible patients (<i>without intolerance or C.I.</i>)	61 (11.94)
Not receiving ivabradine	42 (68.85)
Receiving ivabradine	19 (31.15)
At target dose	2 (10.53)
≥ 50% of target dose	15 (78.95)
Optimized	5 (26.32)
In titration	5 (26.32)
Undertreated	9 (47.36)

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; bpm, beats per minute; C.I., contraindication; HR, Heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

Table 3. Patients with an implanted device (CRT or ICD) among eligible HFrEF patients without documented contraindications.

	Frequency (%)
LVEF ≤ 40%	511
Cardiac resynchronization therapy (CRT)	
Contraindication	366 (71.62)
Eligible patients to CRT	145 (28.38)
Implanted	119 (82.07)
CRT-Pacemaker	15 (12.61)
CRT-Defibrillator	104 (87.39)
Not implanted	26 (17.93)
In titration of pharmacotherapy	24 (92.31)
Undertreated	2 (1.38 of those eligible)
Implantable cardioverter defibrillator (ICD)	
Not candidate	146 (28.57)
Eligible patients to ICD	365 (71.43)
Implanted*	274 (75.07)
Not implanted	91 (24.93)
In titration of pharmacotherapy	40 (43.96)
Refused by patient	15 (16.48)
Undertreated	36 (9.86 of those eligible)

*Results include implantation of an ICD or a CRT-Defibrillator. CRT, cardiac resynchronization therapy; ICD, implantable cardioverter device; ms, millisecond; No, number.

Table 4. Simple and multiple logistic regression models* results of association between patients-level factors and non-use/non-intensification of GDMT.

	Univariate		Multivariate	
	OR	p-value	OR	p-value
Beta-blockers	(n=502)		(n=502)	
Age, per 5-yr increase	1.100 (1.023-1.183)	0.0106	1.088 (1.009-1.172)	0.0277
Sex (female vs male)	1.233 (0.810-1.877)	0.3282		
†BMI, per 1 kg/m ² increase	1.000 (0.967-1.033)	0.9774		
LVEF, per 5% absolute increase	0.952 (0.867-1.045)	0.2984		
NYHA class III-IV vs I-II	1.757 (1.131-2.730)	0.0121	1.617 (1.021-2.561)	0.0405
‡HF etiology				
Ischemic vs Non-ischemic	0.864 (0.565-1.321)	0.4999		
Ischemic vs Other	0.974 (0.575-1.649)	0.9211		
eGFR, per 10-unit increase	1.025 (0.954-1.101)	0.5004		
Use of loop diuretics (no vs yes)	0.873 (0.596-1.279)	0.4861		
Diabetes Mellitus (no vs yes)	1.450 (0.989-2.125)	0.0569	1.572 (1.064-2.322)	0.0230
CVA/TIA/vascular disease (no vs yes)	1.043 (0.547-1.991)	0.8977		
Atrial fibrillation (no vs yes)	1.342 (0.890-2.024)	0.1601		
Hypertension (no vs yes)	1.067 (0.731-1.556)	0.7380		
COPD (no vs yes)	0.985 (0.594-1.633)	0.9531		
ACEI/ARB/ARNI or hydralazine-nitrate	(n=503)		(n=462) [§]	
Age, per 5-yr increase	1.228 (1.140-1.323)	<.0001	1.194 (1.104-1.291)	<.0001
Sex (female vs male)	1.224 (0.816-1.834)	0.3283		
†BMI, per 1 kg/m ² increase	0.960 (0.929-0.992)	0.0140		
LVEF, per 5% absolute increase	1.020 (0.934-1.115)	0.6591		

	Univariate		Multivariate	
	OR	p-value	OR	p-value
NYHA class III-IV vs I-II	2.097 (1.352-3.253)	0.0009	1.672 (1.046-2.672)	0.0318
‡HF etiology				
Ischemic vs Non-ischemic	0.945 (0.631-1.414)	0.7824		
Ischemic vs Other	1.401 (0.838-2.343)	0.1984		
eGFR, per 10-unit increase	0.871 (0.808-0.938)	0.0002		
Use of loop diuretics (no vs yes)	0.866 (0.602-1.245)	0.4376		
Diabetes Mellitus (no vs yes)	0.868 (0.607-1.242)	0.4386		
CVA/TIA/vascular disease (no vs yes)	0.542 (0.294-1.000)	0.0501		
Atrial fibrillation (no vs yes)	0.936 (0.639-1.371)	0.7326		
Hypertension (no vs yes)	0.979 (0.682-1.405)	0.9072		
COPD (no vs yes)	0.920 (0.570-1.486)	0.7346		
MRA	(n=466)		(n=424)	
Age, per 5-yr increase	1.245 (1.152-1.345)	<.0001	1.244 (1.144-1.351)	<.0001
Sex (female vs male)	1.715 (1.128-2.605)	0.0115	1.857 (1.164-2.963)	0.0094
¶BMI, per 1 kg/m ² increase	0.972 (0.941-1.005)	0.0943		
LVEF, per 5% absolute increase	1.041 (0.950-1.139)	0.3908		
NYHA class III-IV vs I-II	1.682 (1.062-2.663)	0.0265		
‡HF etiology				
Ischemic vs Non-ischemic	1.306 (0.858-1.990)	0.2131		
Ischemic vs Other	1.812 (1.073-3.059)	0.0261		
eGFR, per 10-unit increase	0.886 (0.818-0.961)	0.0033		
Use of loop diuretics (no vs yes)	0.793 (0.546-1.154)	0.2258		
Diabetes Mellitus (no vs yes)	0.755 (0.521-1.095)	0.1381		
CVA/TIA/vascular disease (no vs yes)	0.244 (0.116-0.512)	0.0002	0.299 (0.132-0.678)	0.0038

	Univariate		Multivariate	
	OR	p-value	OR	p-value
Atrial fibrillation (no vs yes)	0.992 (0.669-1.470)	0.9670		
Hypertension (no vs yes)	0.768 (0.529-1.117)	0.1676		
COPD (no vs yes)	0.935 (0.563-1.552)	0.7943		
Triple therapy	(n=445)		(n=409) [#]	
Age, per 5-yr increase	1.226 (1.134-1.326)	<.0001	1.221 (1.125-1.325)	<.0001
Sex (female vs male)	1.654 (1.003-2.727)	0.0489		
**BMI, per 1 kg/m ² increase	0.967 (0.933-1.002)	0.0620		
LVEF, per 5% absolute increase	0.978 (0.883-1.083)	0.6680		
NYHA class III-IV vs I-II	2.272 (1.248-4.135)	0.0072		
‡HF etiology				
Ischemic vs Non-ischemic	1.324 (0.830-2.112)	0.2381		
Ischemic vs Other	1.503 (0.859-2.630)	0.1530		
eGFR, per 10-unit increase	0.867 (0.794-0.946)	0.0014		
Use of loop diuretics (no vs yes)	0.585 (0.387-0.884)	0.0110		
Diabetes Mellitus (no vs yes)	1.006 (0.663-1.524)	0.9791		
CVA/TIA/vascular disease (no vs yes)	0.263 (0.091-0.755)	0.0131	0.264 (0.077-0.902)	0.0336
Atrial fibrillation (no vs yes)	0.895 (0.575-1.394)	0.6236		
Hypertension (no vs yes)	0.699 (0.462-1.057)	0.0894		
COPD (no vs yes)	1.063 (0.601-1.880)	0.8330		

Values are odds ratio (95% confidence interval), p-value. Continuous variables are displayed in terms of per 5-U increase (age, LVEF), per 1-U increase (BMI) or per 10-U increase (eGFR). *All variables with a p-value of ≤ 0.20 in a univariate regression analysis were first introduced in model. Model was based on stepwise selection and variables with a p-value of ≤ 0.05 were included based on highest p-value first, with subsequent assessment completed using the remaining variables. All variables carried p-value of ≤ 0.05 and thus were considered statistically significant. †41 were excluded due to missing BMI data. ‡5 were excluded due to missing main HF etiology data. §41

were excluded due to missing covariate data. ||42 were excluded due to missing covariate data. ¶38 were excluded due to missing BMI data. #36 were excluded due to missing covariate data. **36 were excluded due to missing BMI data. Abbreviations are as in Table I.

Supplementary Table 1. Daily recommended target doses of guideline-derived medical therapies and median doses achieved.

Pharmacological agent	Dose achieved (mg/die), Median (Q₁, Q₃)	Target dose (mg/die)
Beta-blockers		
Carvedilol (n=140)*	31.25 (18.75, 50.00)	50/100 if >85 kg
Bisoprolol (n=316)*†	5.63 (2.50, 10.00)	10
Metoprolol (n=33)*†	75 (50, 100)	200
Nadolol (n=7)	160 (80, 160)	80
Sotalol (n=4)‡	200 (160, 280)	
Angiotensin-converting enzyme inhibitor		
Enalapril (n=6)	3.125 (1.250, 5.000)	20/40 if NYHA IV
Lisinopril (n=4)	15 (10, 30)	40
Perindopril (n=28)	8 (4, 8)	8
Ramipril (n=44)	5.0 (2.5, 10.0)	10
Trandolapril (n=11)	1 (1, 2)	4
Fosinopril (n=2)	7.5 (5.0, 10.0)	20
Angiotensin II-receptor blocker		
Valsartan (n=39)	80 (80, 160)	320
Irbesartan (n=3)	75.0 (37.5, 75.0)	300
Losartan (n=3)	25.0 (12.5, 150.0)	100
Candesartan (n=29)	8 (4, 16)	32
Telmisartan (n=1)	80 (80, 80)	80
Angiotensin-receptor neprilysin inhibitor		
Sacubitril/valsartan (n=265)	400 (200, 400)	400
Mineralocorticoid receptor antagonist		
Spironolactone (n=329)	25 (25, 50)	50
Eplerenone (n=106)	50 (25, 50)	50
If channel inhibitor		

Ivabradine (n=19)	10 (10, 10)	15
Vasodilator		
Hydralazine (n=39)	75 (60, 150)	400
Isosorbide mononitrate (n=77)	60 (60, 90)	60

*1 patient was prescribed a carvedilol and metoprolol concomitantly; 1 patient was prescribed a carvedilol and a bisoprolol concomitantly; †1 patient was prescribed a metoprolol and bisoprolol concomitantly; ‡3 patients were simultaneously prescribed sotalol and a recommended beta-blocker (carvedilol or bisoprolol). ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARA, angiotensin II-receptor antagonist; ARNI, angiotensin-receptor neprilysin inhibitor; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

Supplementary Table 2. Comparing gross prescription rates of GDMT in the current study with previously published reports in outpatient care.

	Beta-blockers	ACEI/ARB	ARNI	MRA	Diuretics	Ivabradine (HR>70bpm)
MHI HF Clinic	98.6	82.9	91.4	93.4	61.1*	31.2
IMPROVE-HF, 2008	86	80		36		
ESC-HF Pilot, 2010	86.7	88.5		43.7	82.8 [†]	
QUALIFY Global Survey, 2016	86.7	86.7		69.3	83.0 [‡]	33.4
CHAMP-HF Registry, 2018	67.0	60.5	13.0	33.4		
ASIAN-HF Registry, 2018	79	77		58	83 [§]	10
CHECK-HF Registry, 2019	86	84		56	81	7.4

ESC-HF Pilot(7) and CHECK-HF Registry(8) reported the prescription rates for all patients, while the others (including us) use eligible patients, with no documented contraindication or intolerance. Only CHAMP-HF(6) and us conveyed the use of ARNI (ARB-neprilysin inhibitor), a novel agent. *Analysis included loop diuretics. [†]Studied diuretics were furosemide, nitrates and inotropes. [‡]Diuretics not specified. [§]Analysis included loop and thiazide diuretics. ^{||}Analysis included loop diuretics. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker; MHI, Montreal Heart Institute; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

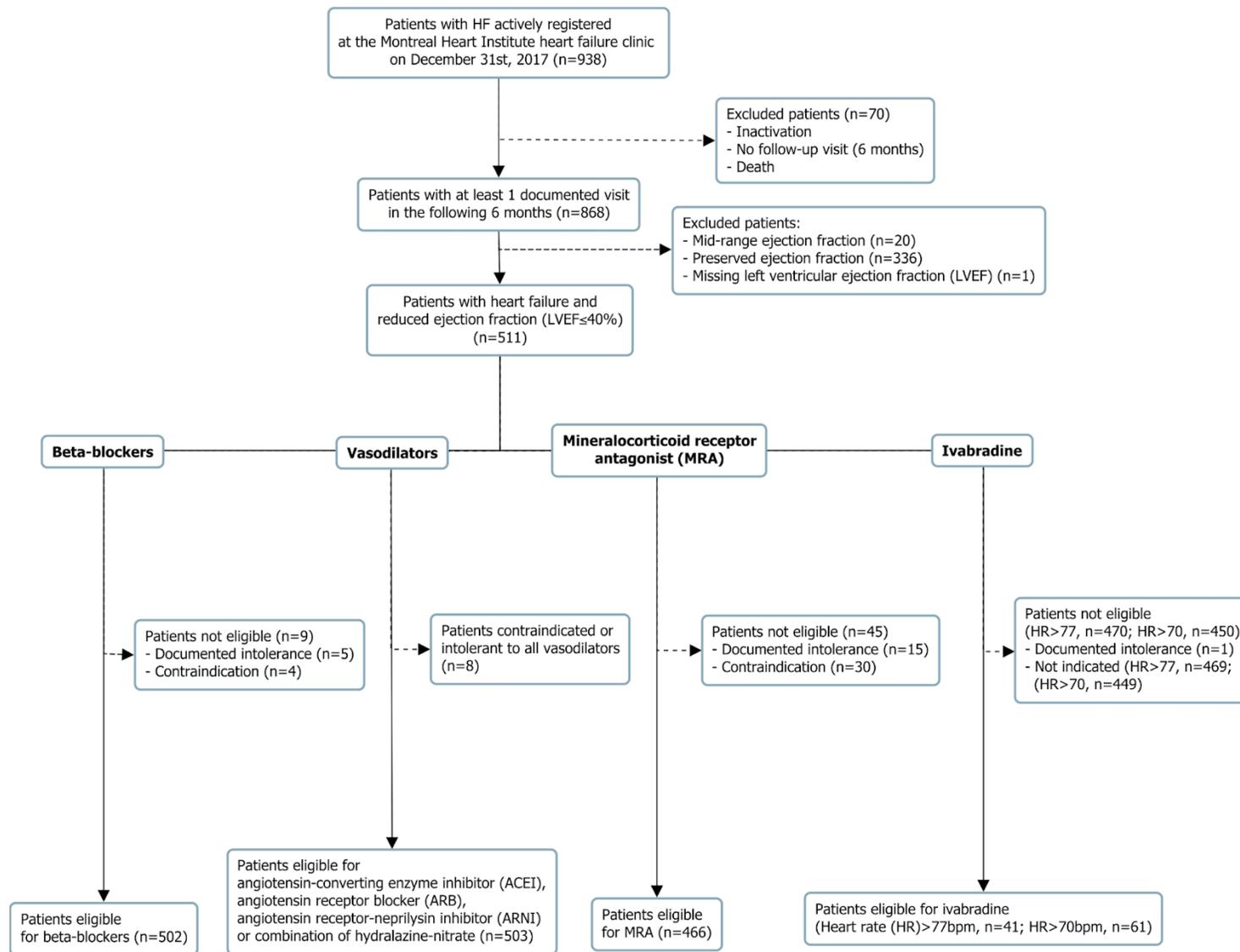


Figure 1.

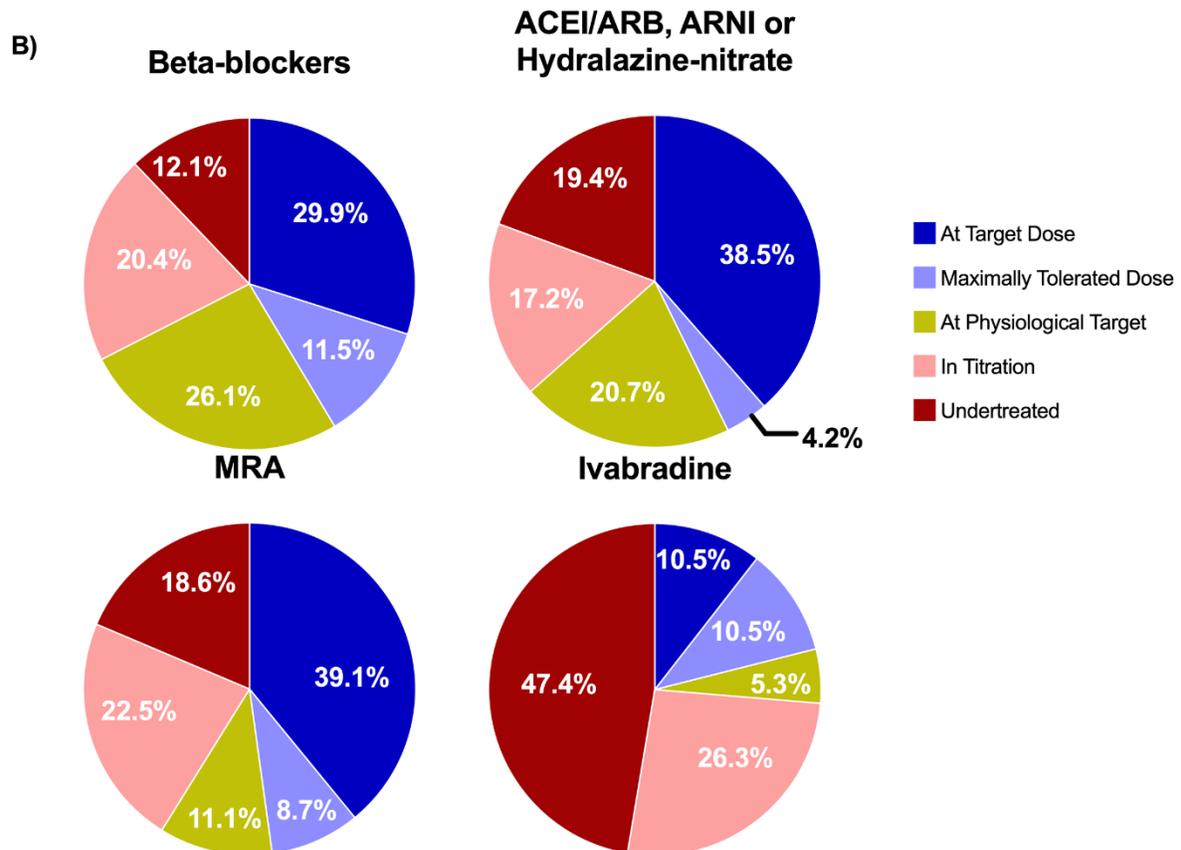
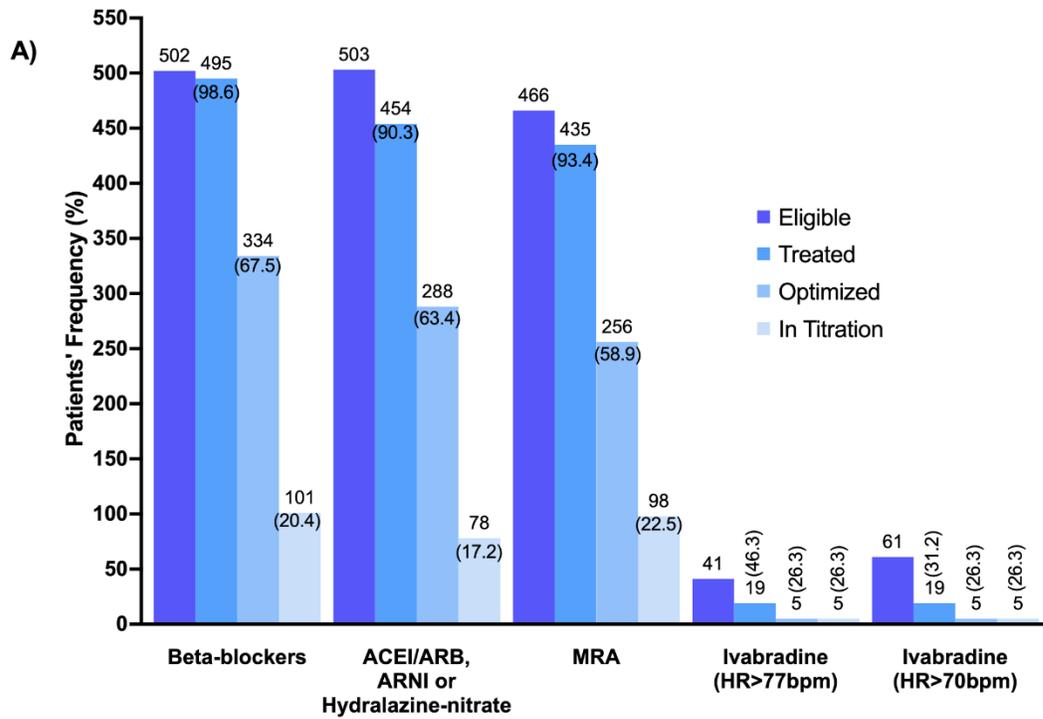


Figure 2. Central illustration

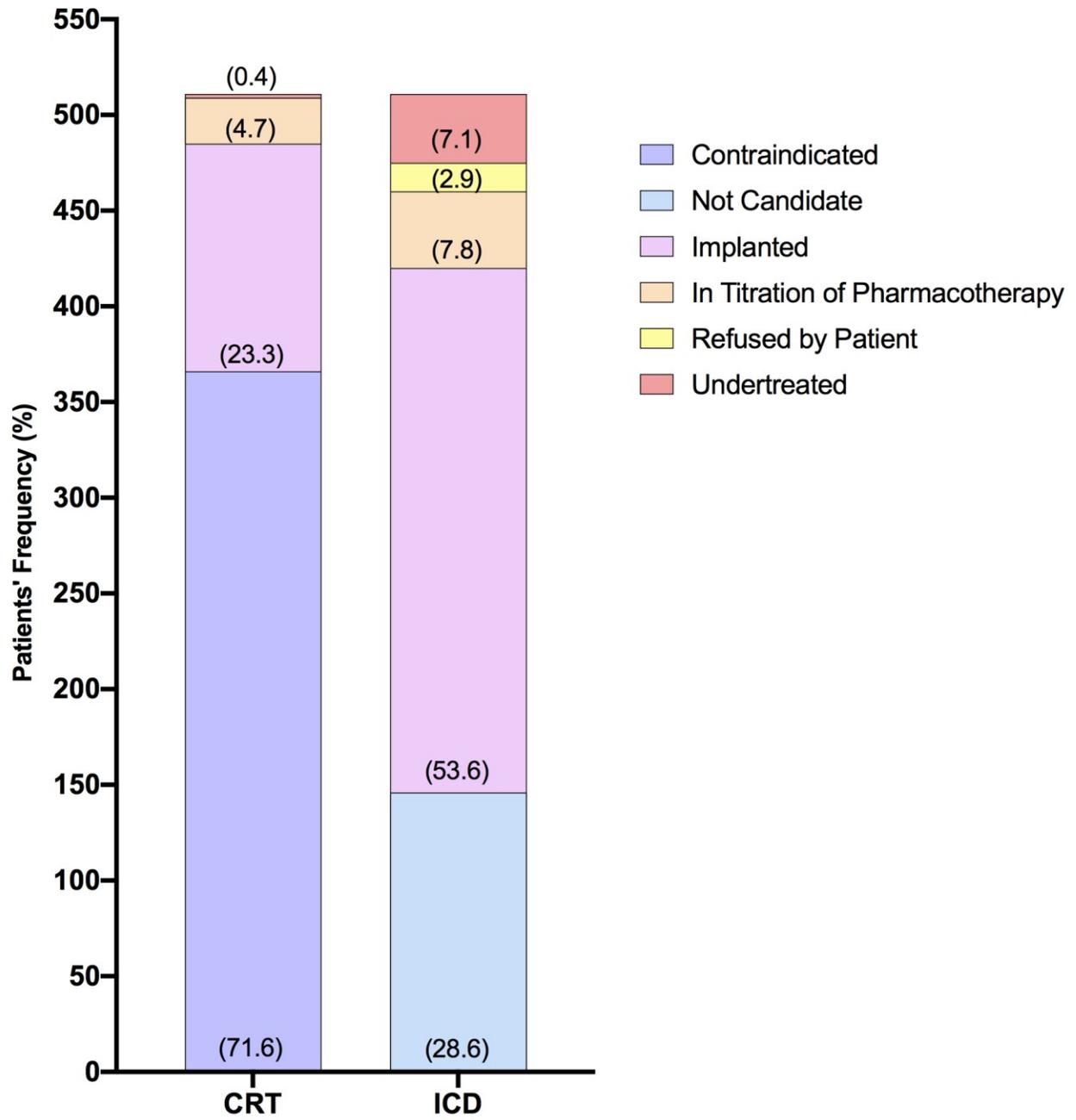


Figure 3.

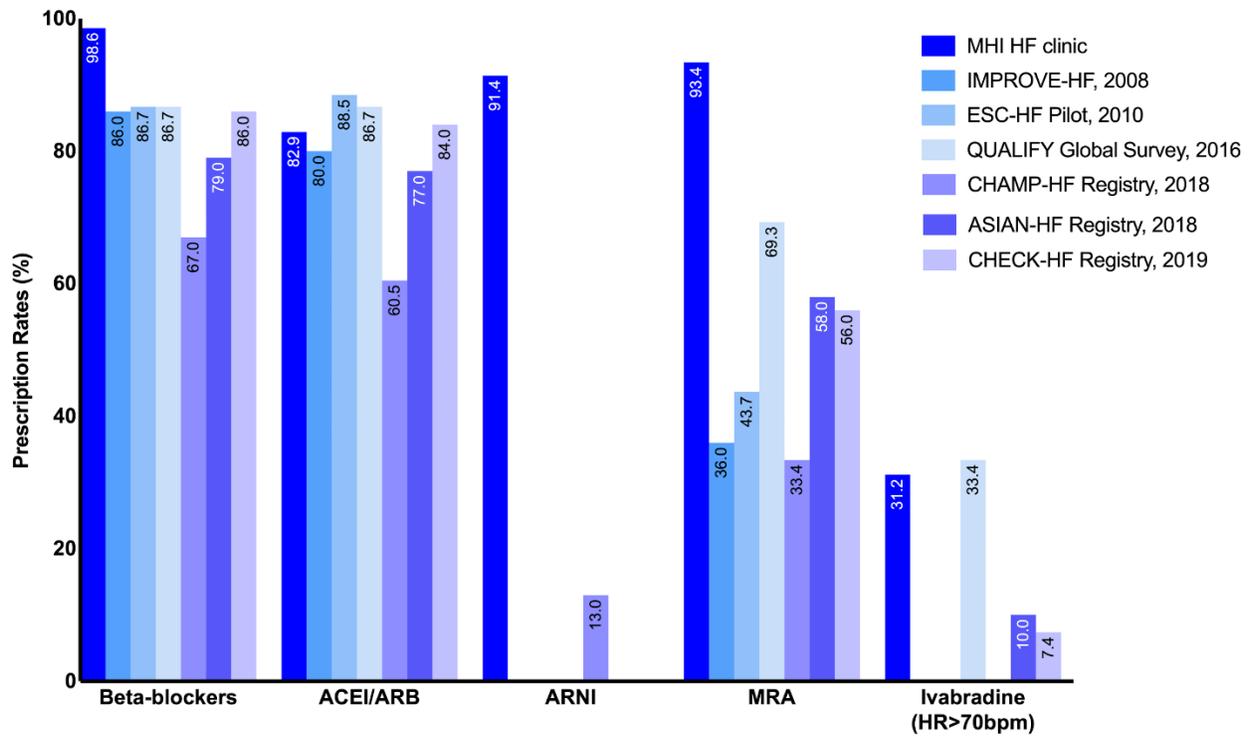
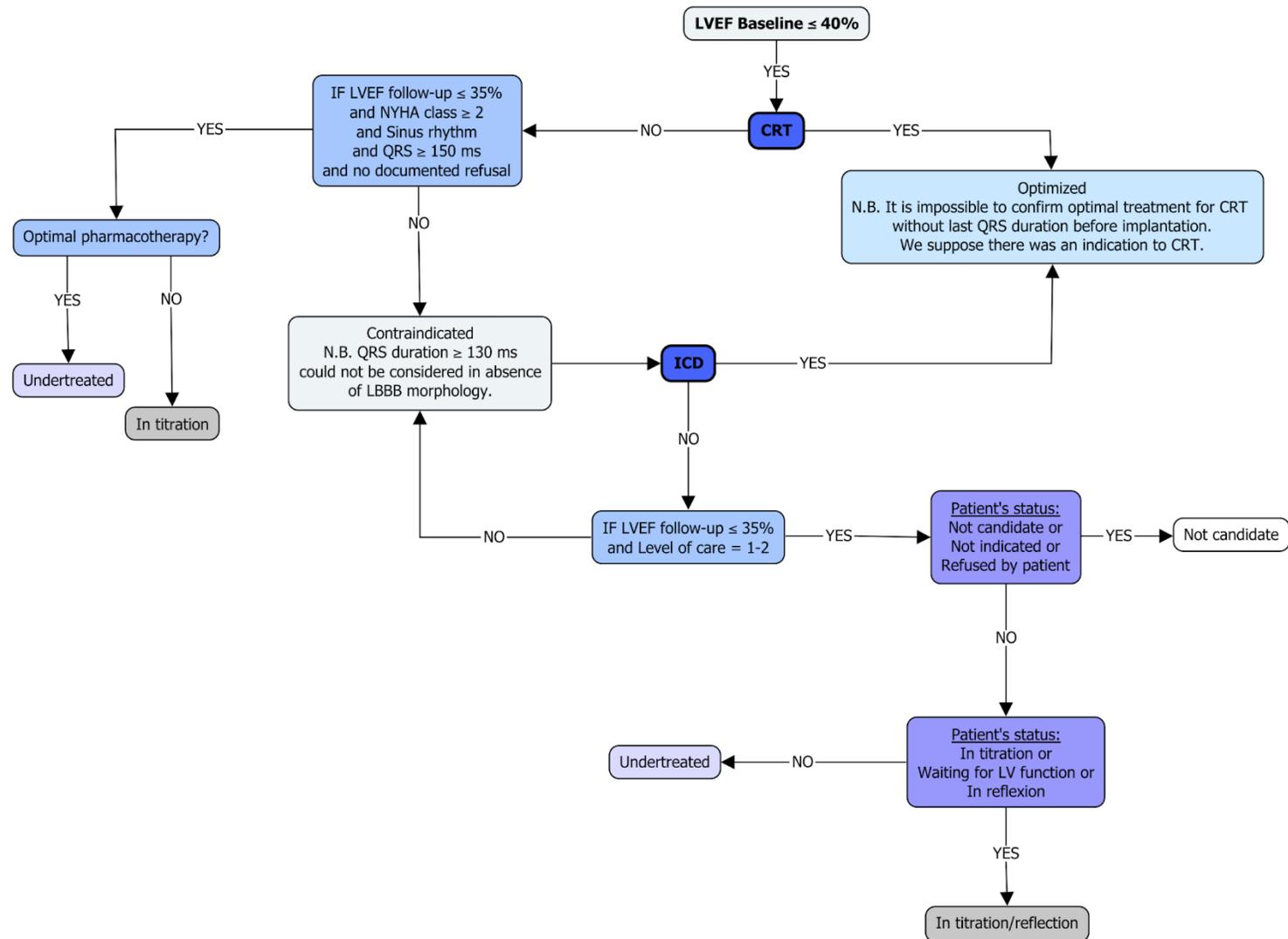


Figure 4.



Supplementary Figure 2.

Chapitre 7 – Manuscrit II

Introduction

La phase 1 de notre projet de recherche nous a permis de décortiquer l'adhésion aux lignes directrices sur la prise en charge de l'ICFER en milieu ambulatoire spécialisé au Québec et ce, en tenant compte non seulement des prescriptions et dosages, mais également des caractéristiques physiologiques et biologiques propres à chaque patient pouvant empêcher l'intensification des doses vers celles cibles recommandées par le biais de l'algorithme que nous avons développé. Bien que l'inertie clinique soit toujours présente, elle n'explique pas la totalité des lacunes soulevées maintes fois par les études antérieures. En effet, environ les deux tiers des patients éligibles reçoivent un traitement optimal avec un bêtabloquant, un IECA/ARA/ARNI ou un ARM, soit en atteignant la dose recommandée, une dose maximale tolérée ou une cible physiologique et/ou biologique ne permettant plus d'augmenter celle-ci. Ainsi, des critères d'inclusion et d'exclusion des études cliniques phares et des lignes directrices fixes publiées dans l'intention de guider le clinicien dans la prise en charge de l'IC, nous avons redéfini l'optimisation de la thérapie recommandée en optant pour une approche beaucoup plus personnalisée et représentative de la vie réelle. Pour poursuivre dans cette même optique et s'éloigner des résultats non généralisables des essais cliniques qui ont rapporté l'impact de ces doses cibles sur le pronostic des patients ICFER, et se rapprocher davantage de l'impact réel de ces thérapies sur la morbidité et la mortalité des patients suivis dans une clinique IC, nous avons approfondie notre analyse et examiné l'association entre les cinq niveaux d'adhésion précédemment établis par l'algorithme et les issues cliniques de ces mêmes patients, un an après leur période d'optimisation de 6 mois. Ensuite, nous avons tenté de déterminer quels sont les prédicteurs potentiels d'un événement clinique (i.e. mortalité de toutes causes, hospitalisation pour aggravation de l'IC, consultation aux urgences due à l'IC ou administration de diurétique intraveineux à la clinique d'IC) à un an, dans cette même cohorte.

Contributions des co-auteurs

Auteurs	Affiliation	Contribution
Marilyne Jarjour	Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal et département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Contribution substantielle à la conception et à la méthodologie de l'étude, au traitement et à la validation des données, à l'analyse et à l'interprétation des résultats; Rédaction du contenu du manuscrit, révision critique et approbation de la version finale.
Jacinthe Leclerc, PhD	Département des sciences infirmières, Université de Québec à Trois-Rivières et Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Nadia Bouabdallaoui, MD, PhD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Charaf Ahnadi, PhD	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Québec, Canada	Collecte des données; Approbation de la version finale du manuscrit.

Denis Brouillette	Département de pharmacie, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Simon de Denus, BPharm, PhD	Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Annik Fortier, MSc	Biostatistique, Centre de coordination des essais clinique de Montréal, Québec, Canada	Validation des données, analyses statistiques; Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Patrick Garceau, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Geneviève Giraldeau, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Serge Lepage, MD	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Mark Liszkowski, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Approbation de la version finale du manuscrit.
Eileen O'Meara, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.

Marie-Claude Parent, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Normand Racine, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Maxime Tremblay-Gravel, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Michel White, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Jean-Lucien Rouleau, MD	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Révision critique du contenu du manuscrit; Approbation de la version finale du manuscrit.
Anique Ducharme, MD, MSc	Département de médecine, Institut de cardiologie de Montréal, Québec, Canada	Contribution à la conception et à la méthodologie de l'étude, à la validation des données et à l'interprétation des résultats; Révision critique du contenu du manuscrit et approbation de la version finale.

Manuscript II

Title: Optimization of Pharmacotherapies for Ambulatory Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction is Associated with Improved Outcomes.

Authors: Marilyne Jarjour, PhD(c)^{ab1}; Jacinthe Leclerc, PhD^{cd1}; Nadia Bouabdallaoui, MD, PhD^{b1}; Charaf Ahnadi, PhD^{e1}; Denis Brouillette, BPharm, D.P.H^{fl}; Simon deDenus, BPharm, PhD^{fl}; Annik Fortier, MSc^{g1}; Patrick Garceau, MD^{b1}; Geneviève Giraldeau, MD^{b1}; Serge Lepage, MD^{e1}; Mark Liskowski, MD^{b1}; Eileen O’Meara, MD^{b1}; Marie-Claude Parent, MD^{b1}; Normand Racine, MD^{b1}; Maxime Tremblay-Gravel, MD, MSc^{b1}; Michel White, MD^{b1}; Jean-Lucien Rouleau, MD^{b1}; Anique Ducharme, MD, MSc^{b1}.

Affiliations: (a)Department of pharmacology and physiology, University of Montreal, Montreal, Canada; (b)Department of medicine, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada; (c)Department of nursing, University of Quebec at Trois-Rivieres, Trois-Rivieres, Canada; (d)Research Center, Quebec Heart and Lung Institute – Université Laval, Quebec, Canada; (e)University Hospital Center of Sherbrooke (CHUS), Sherbrooke, Quebec, Canada; (f)Department of pharmacy, Montreal Heart Institute, Montreal, Canada and (g)Montreal Health Innovation Coordinating Center, Biostatistics, Montreal, Canada.

Funding Acknowledgments: Dr. Anique Ducharme holds the Fondation Marcelle and Jean Coutu, Cal and Janine Moisan chair in advanced heart failure; Dr. Simon deDenus holds the Beaulieu-Saucier Chair in Pharmacogenomics, both from Université de Montréal. Dr. Michel White holds the Carolyn and Richard Renaud Research Chair in Heart Failure of the Montreal Heart Institute.

Correspondence to: Dr Anique Ducharme, MD, MSc, FRCP. Professor of Medicine, University of Montreal and Director Heart Failure clinic, Montreal Heart Institute

Ce manuscrit est publié dans le *Int J Cardiol* (DOI : [10.1016/j.ijcard.2022.09.058](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.058))

Highlights

- Level of adherence to GDMT for patients with HFrEF is associated with outcomes.
- Intolerance/contraindication to pharmacotherapy is a predictor of worse prognosis.
- Long titration or undertreatment carry a higher risk of events than optimization.
- Up-titration according to patients' limitations should be done to improve outcomes.

Abstract

Background: In heart failure, specific target doses for each drug are recommended, but some patients receive suboptimal dosing, others are undertreated or remain chronically in a titration phase, despite having no apparent contraindication or intolerance. We assessed the association of different levels of adherence to guidelines with outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF).

Methods: Medical records of patients with HFrEF followed at our heart failure (HF) clinic for at least 6 months (n=511) were reviewed and patients categorized as: 1) optimized (25.4%); 2) in-titration (29.0%); 3) undertreated (32.7%); and 4) intolerant/contraindicated (12.9%). Risk of mortality or HF events (hospitalization, emergency visit or ambulatory administration of intravenous diuretics) within one year was assessed using Cox regression models and Kaplan-Meier curves.

Results: Compared to *optimized* patients, those *intolerant* (HR: 4.60 [95%CI: 2.23-9.48]; p<0.0001) had the highest risk of outcomes, followed by those *undertreated* (3.45 [1.78-6.67]; p=0.0002) and *in-titration* (1.99 [0.97-4.06]; p=0.0588). Overall predictors of outcomes included loop diuretics' use (4.54 [2.39-8.60]), undertreatment (2.38 [1.22-4.67]), intolerance/contraindication to triple therapy (3.08 [1.47-6.42]), peripheral vascular disease (2.13 [1.29-3.50]) and NYHA class III-IV (1.89 [1.25-2.85]); all p<0.05.

Conclusion: Level of adherence to guidelines is associated with outcomes, with intolerant/contraindicated patients having the worst prognosis and those undertreated and in-titration at intermediate risk compared to those optimized. Up-titration of therapy should be attempted whenever possible, considering patients' limitations, to potentially improve outcomes.

Keywords: Heart failure, Pharmacotherapy, Optimization, Outcomes.

Introduction

Heart failure (HF) is associated with high mortality and recurrent hospitalizations.(1) Major improvements in management of HF with reduced ejection fraction (HFrEF) have been achieved with development of drugs like beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin-receptor blockers (ARB), angiotensin-receptor neprilysin inhibitor (ARNI), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) and ivabradine, in reducing mortality and morbidity.(1) Although guidelines are issued to help clinicians in the management of HFrEF,(2, 3) gaps in adherence have been demonstrated in clinical practice, with use of guideline-derived medical therapies (GDMT) being unsatisfactory,(4, 5) and reaching 1% for triple therapy in the CHAMP-HF registry.(6) While clinical inertia may justify up to 85% of cases,(4, 5) patients' physiological (blood pressure (BP), heart rate (HR), NYHA functional class, left ventricular ejection fraction (LVEF)) and biological parameters (renal function, serum potassium) have been proposed as complementary explanation for non-achievement of target doses of GDMT.(7) Nevertheless, some patients remain indefinitely at inappropriately low doses or in-titration, despite no apparent limitations.(6-8)

Adherence to HFrEF guidelines based on achievement of target doses has been associated with improved outcomes.(9-11) Whether sub-target but maximally tolerated doses due to physiological/biological limitations(7) confers improved benefits over patients on lower doses despite no apparent limitation is unknown. Also, whether patients "in-titration" have better outcomes than those on sub-optimal dose or with intolerance/contraindication remains to be determined. We aimed to evaluate the association of different levels of adherence to GDMT with one-year outcomes of ambulatory patients with HFrEF.

Methods

Study Design, Source of Data and Population

We performed a retrospective analysis of electronic medical records (EMR) [Vision C+, <https://sqic.org/vision-c/>] of all patients followed at a specialized HF clinic. This platform has been previously described;(7) it contains granular data (demographics, medical history, medications, clinical, and laboratory results), along a *dropdown* menu completed by the clinician justifying non-achievement of target doses: 1) maximally tolerated; 2) in-titration; or 3) not tolerated. Mortality, hospitalizations, emergency department (ED) consultations and administration of intravenous diuretics at the HF clinic are documented.

Study population comprised all patients with LVEF $\leq 40\%$ followed at our HF clinic on December 31st, 2017, with at least one visit in the following 6 months, period chosen for optimization as suggested by key opinion leaders in Canada;(12) Patients included were not limited to new referrals. Baseline characterization of adherence to HF guidelines was done on June 30th, 2018, and one-year outcomes assessed on June 30th, 2019. Study timeline is illustrated in Figure 1.

Data Collection

Retrieved information from the EMR include demographics, medical history, comorbidities, laboratory results (electrolytes, NT-proBNP, creatinine/estimated glomerular filtration rate (eGFR)) and medications (name, dosage, intolerances/contraindications, and status from *dropdown* menu). Clinical data included BP, HR, LVEF and NYHA class. Documentation on mortality, hospitalizations, ED consultations and ambulatory administration of intravenous medications were gathered but limited to events registered at Montreal Heart Institute (MHI).

Adherence to HF Guidelines

Details on this multidisciplinary HF clinic and classification of GDMT adherence were previously published.(7) Briefly, patients are periodically followed by either cardiologists, pharmacists and/or nurse-practitioners and clinic visits are scheduled, as needed, for assessment of patients' clinical state and ensuing GDMT dose adjustments. Up-titration can also be completed remotely (bi-

weekly) by a pharmacist whenever possible. Telephone monitoring can also be done by a nurse-practitioner, on an as needed basis. Four care measures were used according to HF guidelines.(2, 3) These included use of beta-blockers, ACEI/ARB/ARNI, MRA and ivabradine, in absence of intolerance/contraindications. An algorithm integrating clinical (HR, BP, NYHA class, and LVEF) and para-clinical (creatinine/eGFR and potassium) parameters that may influence drug initiation or up-titration along with medication status (*dropdown* menu) justifying non-achievement of target doses was applied for each therapy to classify adherence into 5 groups: 1) at target dose; 2) maximally tolerated dose or physiological/biological limitations; 3) in-titration; 4) undertreated; and 5) intolerance/contraindication.(7) The justification selected from the *dropdown* menu is in accordance with the physician's intent at time of clinic visit. Target doses and information on classification are presented in Supplementary Table S1 and S2, respectively.

Outcomes

Primary composite outcome included all-cause death or HF events (hospitalization, ED consultation for HF or ambulatory administration of intravenous diuretics) within one year, according to adherence groups. Secondary outcomes included cardiovascular and all-cause hospitalizations.

Statistical Analysis

Continuous variables were summarized using mean and standard deviation, or median and Q1-Q3, according to the distribution of variables. Categorical variables were described using frequencies and percentages. Group comparisons were done using one-way analysis of variance (ANOVA), Kruskal-Wallis tests, chi-square tests or Fisher's exact tests where appropriate.

Univariate Cox proportional-hazards regression models were used to compare 1-year risk of outcomes among groups, providing hazards ratios (HRs). Kaplan-Meier survival curves were plotted, and groups compared using log-rank tests. Patients who died before June 30th, 2018, were included in the analysis and their baseline characteristics carried from their last visit closest to June 30th, 2018 (n=26, 5% of study cohort); They were considered as having met the endpoint on June 30th, 2018 (day-1 of follow-up) to decrease selection bias. A sensitivity analysis excluding these

patients was performed to control for immortal bias that could have been introduced with this approach. Competing-risk analysis for secondary endpoints of HF events with death as competing event was conducted with use of Fine and Gray sub-distribution hazard model.

Potential predictors of the primary outcome were assessed using univariate Cox regression models considering the following variables: age, sex, body mass index (BMI), HF etiology, LVEF, NYHA class, systolic BP, HR, eGFR, atrial fibrillation (AF), diabetes, peripheral vascular disease (including stroke/transient ischemic attack), hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, implanted devices (ICD, CRT) and use of pharmacotherapies (loop diuretics, triple therapy [beta-blockers, ACEI/ARB/ARNI, MRA]). Variables significant at 0.2 in the univariate analyses were included into a multivariable Cox regression model by stepwise selection. BMI and eGFR were not independent variables when triple therapy was forced for clinical relevance into the multivariable model and therefore excluded.

Normality and underlying assumptions of statistical models used were verified. Two-tailed p-value<0.05 was considered statistically significant. There was no correction or adjustment for multiple testing. No imputation was done as there were few missing data. Statistical analysis was performed using SAS software (version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA). The authors take full responsibility for the integrity of data. Data were denormalized and codified and study was approved by our Research Ethics Committee.

Results

Patients' Characteristics

The CONSORT flowchart is depicted on Figure 2. Overall, 511 patients with HFrEF were included. Median follow-up at the clinic since referral was 772 days (Q1-Q3: 209-1600).

For statistical model's stability, *at-target* and *at maximally tolerated doses* groups were combined, as 12 patients were at target, and experienced no events over time. Final models were based on 4 groups: 1) *optimized*: at target or maximally tolerated doses; 2) *in-titration*; 3) *undertreated*; and 4) *intolerance/contraindication*.

Baseline characteristics according to adherence groups are presented in Table 1. Patients in the *intolerance/contraindication* group were older and sicker, 30% being NYHA class III, with lower eGFR (45.9, SD=35.0mL/min/1.73m²), higher NT-proBNP level (3104 [634-10519]), higher MAGGIC score (26.2, SD=9.2), and smaller BMI (26.5, SD=5.4), with significant differences across groups (all p<0.0001); the healthiest were those *optimized*. Prevalence of other comorbidities and LVEF at enrollment were similar across groups. Sensitivity analysis excluding patients who died before June 30th, 2018 showed identical findings (Supplemental Table S3).

Outcomes

Primary composite outcome occurred with increasing frequency across groups, from *optimized* (8.5%), *in-titration* (16.2%), *undertreated* (26.3%) to *intolerance/contraindication* (33.3%), p<0.0001 (Table 2). There was a significant difference between those undertreated and in-titration (p=0.0292), and a trend for more events for the latter group (p=0.0518) compared to those optimized. No difference was noted between the *undertreated* and *intolerance/contraindication* groups (p=0.2863). When combining the *in-titration* and *undertreated* groups, results were similar, with higher events compared to those optimized (p=0.0010) yet less than those intolerant/contraindicated (p=0.0411). Supplemental analysis showed more events for those undertreated or intolerant/contraindicated compared to those optimized but no difference between the former and the *in-titration* group. However, a trend for more events for those in-titration remained compared to those optimized (p=0.0544) (Supplemental Table S4).

One-year risk of the composite outcome varied according to groups; crude HRs are reported in Table 3. Compared to those optimized, patients in the *undertreated* (HR: 3.45 [95%CI: 1.78-6.67]; p=0.0002), and *intolerance/contraindication* (4.60 [2.23-9.48]; p<0.0001) groups were at higher risk of all-cause death or HF events at one-year. Those in-titration showed a slightly better prognosis than those undertreated (0.58 [0.35-0.95]; p=0.0304) and trended to be at higher risk than those optimized (1.99 [0.97-4.06]; p=0.0588). Results were similar when combining the *in-titration* and *undertreated* groups with higher risk of events than those optimized yet lower than

those intolerant/contraindicated. This was driven by all-cause mortality. Kaplan-Meier curves depicting the event-free survival according to groups are shown on Figure 3-a.

Mortality. Compared to the *optimized* group, intolerant/contraindicated patients were more likely to die within a year (HR: 7.82 [95%CI: 2.90-21.06]; $p<0.0001$), followed by those undertreated (4.27 [1.64-11.11]; $p=0.0030$). Those in-titration exhibited an intermediate risk, with better survival than those undertreated (0.37 [0.18-0.80]; $p=0.0111$), but not worse than those optimized ($p=0.4007$). Kaplan-Meier curves are shown on Figure 3-b.

HF events. Compared to those optimized, occurrence of ED consultations for HF or ambulatory administration of intravenous diuretics was higher for those in the *intolerance/contraindication* (HR: 4.74 [95%CI: 1.46-15.38]; $p=0.0095$) or *undertreated* (3.23 [1.08-9.62]; $p=0.0356$) groups but not for those in-titration ($p=0.1207$). There was no difference between groups for HF, cardiovascular and all-cause hospitalizations.

Sensitivity analysis led to similar results: undertreated and intolerant/contraindicated patients showed higher risks of composite outcome or all-cause mortality within one year compared to those optimized. That significance was lost for the *in-titration* group with no difference in risk of events when compared to those optimized, or undertreated (Supplemental Table S5).

Variables Associated with the Composite Outcome

Predictors of the composite outcome are displayed in Table 4. Multivariable analysis showed that loop diuretics' use (HR: 4.54 [95%CI: 2.39-8.60]), presence of peripheral vascular disease (2.13 [1.29-3.50]) and NYHA classes III-IV (1.89 [1.25-2.85]), were associated with risk of one-year composite outcome (all $p<0.01$). Non-optimization of triple therapy was also a predictor of worse prognosis, those undertreated (2.38 [1.22-4.67]; $p=0.0115$) and intolerant/contraindicated (3.08 [1.47-6.42]; $p=0.0028$) being at higher risk of events. Sensitivity analysis showed similar results with the addition of AF (1.66 [1.04-2.63]; $p=0.0331$) (Supplemental Table S6).

Discussion

We have shown that adherence to GDMT for patients with HF_{rEF} is associated with improved one-year outcomes of mortality and HF events. Salient findings included: 1) HF severity increases across adherence groups; 2) optimized patients (at target or maximally tolerated dose due to physiological/biological limitations) have the best outcomes, followed by those in-titration, then undertreated, with intolerant/contraindicated patients doing poorly; 3) variables associated with the composite outcome include loop diuretics' use, lack of timely optimization of triple therapy, peripheral vascular disease, and advanced symptoms.

HF Burden

While our cohort comprised mostly mildly symptomatic patients (NYHA II), consistent with previous reports,(4, 5, 9) there was a gradual increase in disease severity (NYHA class, NT-proBNP level, MAGGIC score and renal dysfunction) and markers of frailty (age and lower BMI) across groups. Defining GDMT adherence according to patients' physiological/biological limitations rather than attainment of target doses allowed to discriminate between patients at maximally tolerated doses and those chronically on inappropriately low doses, herein labelled *undertreated*.

In-titration patients had higher NT-proBNP levels than those optimized yet remained on sub-optimal doses,(6) despite no apparent limitations and 6-month window for optimization; this suggests that further up-titration of GDMT might be possible in a substantial proportion of these HF patients. The *in-titration* group subtly differs from those undertreated by the clinician's intent to up-titrate therapy, a common situation in clinical practice and possible to highlight due to available data in the EMR. In the CHAMP-HF registry, more than 80% of patients on sub-optimal doses had no changes in their GDMT over 12 months, despite eligibility for up-titration.(6)

Undertreated patients exhibited high-risk features (MAGGIC score, NT-proBNP level and renal dysfunction), potentially limiting up-titration and highlighting a risk-treatment paradox, where higher-risk patients are less likely to receive optimal treatment.(4, 13) Whether these conditions were the causes preventing up-titration or consequences of sub-optimal treatment cannot be inferred from our results. Recent data suggest a correlation between frailty and suboptimal

treatment, along with worse outcomes;(14) it is therefore conceivable that illness severity, and not solely level of adherence to therapy, may determine clinical outcomes. Meanwhile, disregarding treatment optimization in otherwise stable patients, like not switching an ACEI/ARB to ARNI in those eligible, may have contributed to disease progression.(15)

Intolerant/contraindicated patients were the sickest. Previous authors showed that patients at higher risks of adverse events have more contraindications to therapies,(13) and with less pharmacological options to control symptoms and slow disease progression, evolution to an advanced stage of HF becomes inevitable.(16)

Outcomes

Primary Composite Outcome and Mortality

Optimized patients had the lowest risk of one-year mortality or HF events amongst all groups. While a one-size-fits-all approach may be unrealistic in clinical care,(8) a personalized method according to patients' limitations would allow a better characterization of treatment and thus, better management of patients with HFrEF, ultimately improving outcomes. Hence, achievement of optimal doses of GDMT should be guided by patients' physiological/biological parameters with periodic monitoring rather than focusing on specific target doses. As such, a tailored program would facilitate implementation of newer therapies, like SGLT2 inhibitors, vericiguat and Omecamtiv mecarbil, in a regimen that has become more rewarding, yet much complex.

In-titration patients showed an intermediate risk of one-year composite outcome, between those undertreated and optimized. While rapidity of up-titration varies for each patient, it may take over 6 months to reach optimal doses,(6) a critical issue in management of HFrEF given rapid efficacy of novel therapies (ARNI, SGLT2i).(17, 18) However, these findings reflect the willingness of the clinician to up-titrate medication to higher doses when no such intentions have been documented for those truly undertreated, a nuance worth noting. Also, patients may appear "stable" despite slower but inexorable disease progression and poor long-term outcomes,(19) potentially justifying the intermediate risk of events, falling in between those optimized and undertreated. Whether underlying factors may be associated with such slow titration, remains to be understood.

Undertreated patients had poorer outcomes than those in-titration and optimized. While undocumented symptoms or adverse reactions may justify some of it, it may reflect the clinician's reluctance to up-titrate GDMT in patients perceived as "fragile" or seemingly doing well, or a reluctance from the patient/caregiver.(8, 20) Randomized controlled trials (RCT)(21, 22) comparing target/maximally tolerated doses with lower suboptimal doses of GDMT showed better survival and quality of life. In ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) study, high doses of lisinopril showed a 15% risk-reduction of all-cause death or HF hospitalization compared to low doses.(21) In HEAAL (*The Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) trial, patients prescribed losartan 150mg qd had a 10% risk-reduction of all-cause death or HF admission compared to 50mg qd.(22) An analysis from CHAMP-HF Registry showed an increased risk of mortality over 24-months with sub-target doses of ACEI/ARB/ARNI and beta-blockers when compared with target dosing.(23) Hence, not only use of GDMT in those eligible may ameliorate outcomes but doses prescribed are crucial in improving prognosis.(9-11) Nonetheless, we cannot rule-out the possibility that poor outcomes observed in the *undertreated* group may be partly attributed to illness severity, fragility and comorbidities.

Intolerant/contraindicated patients were at highest risk of poor outcomes. In SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with HF*) trial, patients unable to tolerate any dose of nebivolol had higher risks (HR: 1.95 [95%CI: 1.38-2.75]) of death or CV hospitalizations compared with placebo.(24) Similarly, in BIOSTAT-CHF (*A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic HF*), patients who did not achieve recommended doses of ACEI/ARB and beta-blockers because of drug intolerance exhibited the worst prognosis.(10) Hence, intolerance/contraindication should trigger evaluation for advanced HF therapies or transition of goals of care towards more supportive approach,(6) highlighting the challenges of treating this particular population, as patients' symptoms exacerbate, and management of the disease becomes more complex.(25)

Cardiovascular Events

There were no differences in the pattern for overall HF or cardiovascular events. Yet, intolerant/contraindicated, or undertreated patients had a higher risk of ED consultations for HF or

intravenous diuretics' administration compared to those optimized, enlightening the importance of specialized outpatient care for HF management in this fragile population.

Clinical Inertia

Clinical inertia has been suggested to explain low adherence to GDMT and subsequent high mortality and hospitalization rates.(20) While some deviance from HF guidelines may be justified clinically, undertreatment is the most obvious representation of this phenomenon and a growing concern in contemporary HF care,(4, 5) as its impact on poor prognosis has been previously shown.(9-11) We herein revealed a more insidious form of inertia: the *in-titration* group. While some require slower up-titration for tolerability, others remain infinitely in that phase without any attempt to change therapy nor reach target doses, despite no limitations(6) and an expressed willingness to improve care with the *dropdown* menu. Although it may be erroneously justified as perceived stability,(19) there is no such thing as stable HF patient, as risks of events remain high even in NYHA II patients. Recognizing and tackling clinical inertia may improve outcomes, avoiding numerous hospitalizations and deaths,(20) especially considering the implementation of newer agents that have shown considerable benefits early on in RCTs.

Predictors of the Composite Outcome

While factors associated with higher risks of mortality and HF events have been formerly described,(11, 26) integration of adherence to triple therapy by groups is novel and allows differentiating between optimized patients and those in-titration or undertreated. Advanced NYHA class is an independent predictor of mortality and cardiovascular events in HF patients.(26) Likewise, peripheral vascular diseases are associated with poor outcomes, independently of HF.(27) While only a significant predictor of outcomes in the supplemental analysis, AF may develop in HFrEF patients and is associated with an increased risk of hospitalization or mortality.(28) Use of diuretics might reflect advanced disease, with congestion, volume overload and right-sided failure. Hence, higher doses are associated with poor outcomes, regardless of LVEF.(29) Diuretics may also lead to exacerbation of neurohumoral activation(29) and relative dehydration, which may limit prescription, or up-titration of ACEI/ARB/ARNI, alongside

electrolytes derangements and potential subsequent arrhythmias, together possibly increasing the risk of adverse events.(30, 31) Regarding triple therapy, the non-significant difference between the *optimized* and *in-titration* groups reflects perhaps a better short-term clinical stability for those in-titration compared to those undertreated, yet slow disease progression may still lead to worse long-term outcomes. Hence, optimization is associated with improved prognosis, highlighting the importance of doses prescribed and further endorsing the beneficial effect of combination use of a beta-blocker, ARNI, MRA, and now SGLT2i on outcomes of patients with HFrEF.(32)

Limitations

We included patients from one academic center with moderately sized sample which could be prone to statistical bias and thus, extrapolation of our results to other settings should be cautiously done. Also, underrepresentation of female patients and racial minorities, comparable to multi-centered registries,(4) constitutes a barrier to generalizability of our findings. Information used to characterize treatment and events depended on precision and completeness of data entered in the EMR; Events data were limited to those registered at MHI. The *in-titration* group was distinguished from those *undertreated* based solely on the *dropdown* menu chosen by the clinician during clinic visits. At the time of study, the clinic counted 9 cardiologists, 3 nurse-practitioners and 2 pharmacists which may explain the small variation in clinical judgement. Unforeseeable residual bias may have influenced our findings, but it is improbable that it led to patients' misclassification (non-differential). Also, as both *at maximally tolerated dose* and *at-target* groups were combined, we were unable to discriminate between the two for outcomes, but this is similar to what was done in landmark trials, where force-titration was recommended until target or maximally tolerated doses. Seventh, we could not evaluate adherence to SGLT2i as they were not part of GDMT at time of data collection and been only recently reimbursed in Canada. Lastly, patient's compliance and refusal to increase dose of GDMT despite physicians' recommendation could not be considered, as not documented in Vision C+. Nevertheless, accessibility to granular data, unavailable to previous authors, allowed for a real-life characterization of the association of adherence to GDMT with one-year outcomes of patients with HFrEF followed in ambulatory specialized setting.

Conclusion

Patients with HFrEF optimized on triple therapy have the lowest risk of HF events and mortality at one-year compared to those in-titration and undertreated, while patients with intolerance/contraindication represent a fragile and challenging group with the worse prognosis. However, the causality of this association between different levels of adherence to GDMT and patients' outcomes needs to be confirmed ideally by a RCT. Nevertheless, all efforts should be made to prescribe, switch or up-titrate GDMT rapidly and whenever possible, according to each patient's limitations with close monitoring, given the fast and significant efficacy of contemporary therapies, to improve outcomes.

Funding Sources

Dr. Anique Ducharme holds the Fondation Marcelle and Jean Coutu, Cal and Janine Moisan chair in advanced heart failure; Dr. Simon deDenus holds the Beaulieu-Saucier Chair in Pharmacogenomics, both from Université de Montréal. Dr. Michel White holds the Carolyn and Richard Renaud Research Chair in Heart Failure of the Montreal Heart Institute.

References

1. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet*. 2019;393(10175):1034-44.
2. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.

4. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351-66.
5. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84.
6. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365-83.
7. Jarjour M, Henri C, De Denus S, et al. Care Gaps in Adherence to Heart Failure Guidelines: Clinical Inertia or Physiological Limitations? *JACC Heart Fail*. 2020 8(9):725-38.
8. Fiuzat M, Ezekowitz J, Alemayehu W, et al. Assessment of Limitations to Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure From the GUIDE-IT Trial: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020.
9. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414-23.
10. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1883-90.
11. Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):83-9.
12. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol*. 2016;32(3):296-310.
13. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. Treatment and risk in heart failure: gaps in evidence or quality? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):309-15.
14. Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Squire IB, Clark AL. Effect of frailty on treatment, hospitalisation and death in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(8):1249-58.

15. Fabris E, Merlo M, Rapezzi C, et al. Sacubitril/Valsartan: Updates and Clinical Evidence for a Disease-Modifying Approach. *Drugs*. 2019;79(14):1543-56.
16. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation*. 2016;133(25):2671-86.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
19. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488-504.
20. Verhestraeten C, Heggermont WA, Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. *Heart Fail Rev*. 2020.
21. 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(23):2312-8.
22. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8.
23. Greene SJ, Butler J, Hellkamp AS, et al. Comparative Effectiveness of Dosing of Medical Therapy for Heart Failure: From the CHAMP-HF Registry. *J Card Fail*. 2021.
24. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Mordenti G, et al. Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial. *Am Heart J*. 2007;154(1):109-15.
25. Gronda E, Vanoli E, Sacchi S, Grassi G, Ambrosio G, Napoli C. Risk of heart failure progression in patients with reduced ejection fraction: mechanisms and therapeutic options. *Heart Fail Rev*. 2020;25(2):295-303.

26. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
27. Caro J, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:14.
28. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6A):2D-8D.
29. Simonavicius J, Knackstedt C, Brunner-La Rocca HP. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail Rev*. 2019;24(1):17-30.
30. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1357-65.
31. Kapelios CJ, Bonou M, Malliaras K, et al. Association of loop diuretics use and dose with outcomes in outpatients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies involving 96,959 patients. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):147-61.
32. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8.

Figures Legend

Figure 1. Study timeline.

Patients followed at our Heart Failure (HF) clinic on December 31st, 2017, were considered if they had at least one visit in 6 months. Baseline evaluation with patients' classification into four adherence groups was performed on June 30th, 2018. Outcomes between baseline and June 30th, 2019, were collected. HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction.

Figure 2. CONSORT flowchart.

Study population derived from all patients registered at the Heart Failure (HF) clinic. HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Figure 3. Kaplan-Meier curves for time to event.

A) Primary composite outcome of mortality or HF events; B) All-cause death. Gray's test for HF hospitalization ($p=0.3708$), cardiovascular hospitalization ($p=0.4477$) and all-cause hospitalization ($p=0.6612$) were not significant. Gray's test for HF emergency department consultation or ambulatory administration of intravenous diuretics was significant ($p=0.0460$): *optimized vs undertreated* ($p=0.0264$) and *optimized vs intolerant/contraindicated* ($p=0.0049$).

Table 1. Baseline characteristics according to treatment with triple therapy.

	Overall Population (n=511)	Optimized (n=130)	In-titration (n=148)	Undertreated (n=167)	Intolerant/ contraindicated (n=66)	p-value
Demographics, n (%)						
Male	382(74.8)	105(80.8)	106(71.6)	120(71.9)	51(77.3)	0.2380
Age, mean (SD)	68.5(13.4)	62.4(13.9)	67.2(12.4)	72.4(12.8)	73.8(10.7)	<0.0001
BMI, mean (SD)*	29.0(5.9)	30.2(5.8)	29.2(5.9)	28.8(5.8)	26.5(5.4)	0.0010
Ethnicity						0.5055
Caucasian	505(98.8)	128(98.5)	145(98.0)	166(99.4)	66(100)	
Other	6(1.2)	2(1.5)	3(2.0)	1(0.6)	0(0.0)	
Smoker	70(13.7)	23(17.7)	20(13.5)	21(12.6)	6(9.1)	0.3732
LVEF at enrollment, mean (SD)	27.7(8.2)	26.4(8.5)	27.5(8.0)	28.3(7.9)	28.9(8.5)	0.1578
Medical History, n (%)						
HF Etiology						0.0522
Ischemic	275(53.8)	60(46.2)	78(52.7)	92(55.1)	45(68.2)	
Non-ischemic	153(30.0)	44(33.8)	41(27.7)	55(32.9)	13(19.7)	
Other [†]	83(16.2)	26(20.0)	29(19.6)	20(12.0)	8(12.1)	
Atrial Fibrillation	159(31.1)	39(30.0)	44(29.7)	58(34.7)	18(27.3)	0.6412
Hypertension	308(60.3)	70(53.9)	91(61.5)	106(63.5)	41(62.1)	0.3703
History of MI	168(32.9)	41(31.5)	49(33.1)	55(32.9)	23(34.9)	0.9734
Stoke/TIA	12(2.3)	0(0.0)	4(2.7)	5(3.0)	3(4.6)	0.1792
Peripheral Vascular Disease	37(7.2)	4(3.1)	11(7.4)	16(9.6)	6(9.1)	0.1673
Dyslipidemia	330(64.6)	78(60.0)	96(64.9)	109(65.3)	47(71.2)	0.4751

Diabetes mellitus	212(41.5)	53(40.8)	56(37.8)	72(43.1)	31(47.0)	0.6065
Chronic Kidney Disease	144(28.2)	20(15.4)	39(26.4)	54(32.3)	31(47.0)	<0.0001
Asthma	30(5.9)	13(10.0)	9(6.1)	7(4.2)	1(1.5)	0.0675
COPD	83(16.2)	20(15.4)	23(15.5)	23(13.8)	17(25.8)	0.1534
MAGGIC score, mean (SD)	21.2(8.1)	18.0(7.3)	20.4(6.9)	22.3(7.9)	26.2(9.2)	<0.0001
Clinical						
NYHA Class, n (%)						<0.0001
I	63(12.3)	33(25.4)	6(4.0)	14(8.4)	10(15.2)	
II	341(66.7)	82(63.1)	116(78.4)	107(64.1)	36(54.5)	
III	103(20.2)	15(11.5)	26(17.6)	42(25.1)	20(30.3)	
IV	4(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.4)	0(0.0)	
BP (mmHg), mean (SD)						
Systolic	110.0(17.1)	107.4(15.8)	106.8(16.1)	112.5(16.7)	116.3(19.8)	0.0003
Diastolic	64.7(8.9)	65.0(9.0)	63.6(8.5)	65.1(9.1)	65.4(9.0)	0.3852
Heart Rate (bpm), mean (SD)	67.5(11.0)	65.7(10.7)	68.6(10.1)	68.3(11.8)	66.4(11.5)	0.0896
Medication use, n (%)						
Loop Diuretics	312(61.1)	66(50.8)	92(62.2)	109(65.3)	45(68.2)	0.0364
Thiazide Diuretics	28(5.5)	2(1.5)	6(4.1)	14(8.4)	6(9.1)	0.0312
Beta-blockers	495(96.9)	130(100.0)	148(100.0)	162(97.0)	55(83.3)	<0.0001
ACEI, ARB or ARNI	435(85.1)	130(100.0)	148(100.0)	123(73.7)	34(51.5)	<0.0001
ARNI	265(51.9)	99(76.2)	94(63.5)	55(32.9)	17(25.8)	<0.0001
MRA	435(85.1)	130(100.0)	148(100.0)	143(85.6)	14(21.2)	<0.0001
Laboratory, median (Q₁, Q₂)						
Sodium (mmol/L) [‡]	138(137, 140)	138(137, 140)	138(137, 139)	138(137, 139)	138(136, 140)	0.8386
Serum potassium (mmol/L), mean (SD)	4.3(0.4)	4.3(0.4)	4.4(0.4)	4.3(0.4)	4.3(0.5)	0.3669

eGFR (mL/min/1.73m²), mean (SD)	59.5(25.7)	67.1(23.0)	63.2(22.4)	55.7(23.6)	45.9(35.0)	<0.0001
BUN (mmol)‡	9.2(6.6, 13.6)	8.0(6.0, 11.0)	8.7(6.2, 12.1)	9.9(7.3, 15.3)	11.9(8.2, 22.9)	<0.0001
NT-proBNP (ng/L)§	973(357, 2986)	567(207, 1337)	949(360, 2413)	1273(439, 3509)	3104(634,10519)	<0.0001
ECG-Heart Rhythm , n (%)						0.2357
Sinus	328(66.3)	91(72.8)	99(68.7)	93(58.1)	45(68.2)	
Atrial Fibrillation	92(18.6)	22(17.6)	22(15.3)	38(23.8)	10(15.1)	
Paced	74(14.9)	12(9.6)	23(16.0)	28(17.5)	11(16.7)	
Undetermined	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	
QRS width (ms)¶	126(102, 158)	124(102, 158)	121(102, 150)	133(104, 164)	126(104, 160)	0.2256
Electrophysiological Devices, n (%)						
Pacemaker	22(4.3)	2(1.5)	5(3.4)	8(4.8)	7(10.6)	0.0270
Defibrillator	170(33.3)	47(36.2)	57(38.5)	46(27.5)	20(30.3)	0.1684
CRT-D	104(20.4)	30(23.1)	29(19.6)	34(20.4)	11(16.7)	0.7528
CRT-P	15(2.9)	4(3.1)	3(2.0)	7(4.2)	1(1.5)	0.6084

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD) or median (Q1, Q3) according to the distribution on the variables. *Body mass index (BMI) data available for 469 patients; †Other HF etiology included valvular, restrictive, hypertrophic, congenital, toxic, and alcoholic cardiomyopathies. ‡Sodium and Blood urea nitrogen (BUN) data available for 510 patients; §NT-proBNP data available for 509 patients; ||Heart rhythm data available for 495 patients; ¶Last QRS duration available for 423 patients. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; bpm, beats per minute; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; ECG, electrocardiogram; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ms, milliseconds; NYHA, New York Heart Association; TIA, transient ischemic attack.

Table 2. One-year primary and secondary endpoints, according to adherence to triple therapy (by group).

	Overall Population (n=511)	Optimized (n=130)	In- titration (n=148)	Undertreated (n=167)	Intolerant/ contraindicated (n=66)	p-value
Primary composite outcome, n(%)	101(19.8)	11(8.5)	24(16.2)	44(26.3)	22(33.3)	<0.0001*
Death from any cause	58(11.4)	5(3.9)	9(6.1)	26(15.6)	18(27.3)	<0.0001†
HF Hospitalization	20(3.9)	4(3.1)	9(6.1)	4(2.4)	3(4.5)	0.3640
Emergency department visit due to HF	2(0.4)	0(0.0)	1(0.7)	1(0.6)	0(0.0)	1.0000
Outpatient intravenous diuretics use	38(7.4)	4(3.1)	10(6.8)	15(9.0)	9(13.6)	0.0470‡
CV Hospitalization	29(5.7)	5(3.9)	10(6.8)	12(7.2)	2(3.0)	0.4385
All-cause Hospitalization	20(3.9)	3(2.3)	7(4.7)	8(4.8)	2(3.0)	0.6522

*There is a significant difference in primary composite outcome between those optimized vs undertreated ($p<0.0001$) or intolerant/contraindicated ($p<0.0001$); in-titration vs undertreated ($p=0.0292$) or intolerant/contraindicated ($p=0.0049$). †There is a significant difference in all-cause death between those undertreated vs optimized ($p=0.0010$), in-titration ($p=0.0075$) or intolerant/contraindicated ($p=0.0397$); intolerant/contraindicated vs optimized ($p<0.0001$); intolerant/contraindicated vs in-titration ($p<0.0001$). ‡There is a significant difference in outpatient intravenous diuretics use between those optimized vs undertreated ($p=0.0391$); optimized vs intolerant/contraindicated ($p=0.0050$). CV, cardiovascular; HF, heart failure.

Table 3. Crude risk of one-year outcomes between treatment groups.

Treatment optimization	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Primary composite outcome			<0.0001
Undertreated vs in-titration	1.73	1.05-2.85	0.0304
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.75	0.45-1.25	0.2701
Undertreated vs Optimized	3.45	1.78-6.67	0.0002
In-titration vs Intolerant/contraindicated	0.43	0.24-0.77	0.0046
In-titration vs Optimized	1.99	0.97-4.06	0.0588
Intolerant/contraindicated vs Optimized	4.60	2.23-9.48	<0.0001
All-cause death			<0.0001
Undertreated vs in-titration	2.67	1.25-5.70	0.0111
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.55	0.30-0.99	0.0484
Undertreated vs Optimized	4.27	1.64-11.11	0.0030
In-titration vs Intolerant/contraindicated	0.20	0.09-0.46	0.0001
In-titration vs Optimized	1.60	0.54-4.77	0.4007
Intolerant/contraindicated vs Optimized	7.82	2.90-21.06	<0.0001
Emergency department consultation for HF or Intravenous diuretics at the clinic			0.0659
Undertreated vs in-titration	1.31	0.61-2.81	0.4908
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.68	0.30-1.54	0.3573
Undertreated vs Optimized	3.23	1.08-9.62	0.0356
In-titration vs Intolerant/contraindicated	0.52	0.22-1.26	0.1459
In-titration vs Optimized	2.47	0.79-7.71	0.1207
Intolerant/contraindicated vs Optimized	4.74	1.46-15.38	0.0095
Hospitalization for worsening HF			0.3939
Cardiovascular hospitalization			0.4698
Hospitalization for other causes			0.6767

Patients are considered optimized if they achieved target doses or maximally tolerated doses due to physiological and/or biological limitations. HF, heart failure.

Table 4. Predictors of one-year primary composite outcome following a 6-month period of optimization with triple therapy in patients with HFrEF.

Variables	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
	(n=511)		(n=511)	
Age, per 1-yr increase	1.05 (1.03-1.07)	<0.0001		
Sex (female vs male)	0.77 (0.47-1.24)	0.2777		
BMI*, per 1 kg/m ² increase	0.97 (0.93-1.00)	0.0564		
HF etiology		0.0036		
Ischemic vs non-ischemic	2.08 (1.26-3.42)	0.0039		
Ischemic vs Other	2.03 (1.08-3.84)	0.0287		
LVEF, per 5% absolute increase	0.91 (0.82-1.00)	0.0520		
NYHA class III-IV vs I-II	3.16 (2.13-4.70)	<0.0001	1.89 (1.25-2.85)	0.0024
Heart rate, per 1-bpm increase	1.00 (0.99-1.02)	0.7184		
Systolic BP, per 1-mmHg increase	0.99 (0.98-1.00)	0.1474		
eGFR, per 10-unit increase	0.71 (0.64-0.78)	<0.0001		
Use of loop diuretics (yes vs no)	5.94 (3.18-11.12)	<0.0001	4.54 (2.39-8.60)	<0.0001
Atrial Fibrillation (yes vs no)	1.72 (1.16-2.56)	0.0068		
Peripheral vascular disease[†] (yes vs no)	2.87 (1.76-4.69)	<0.0001	2.13 (1.29-3.50)	0.0030
Hypertension (yes vs no)	1.55 (1.02-2.37)	0.0423		
Diabetes Mellitus (yes vs no)	1.87 (1.27-2.77)	0.0017		
COPD (yes vs no)	2.00 (1.28-3.13)	0.0023		
CRT (yes vs no)	1.09 (0.69-1.72)	0.7031		
ICD (yes vs no)	1.18 (0.79-1.74)	0.4218		
Triple Therapy		<0.0001		0.0092
Undertreated vs optimized[‡]	3.45 (1.78-6.67)	0.0002	2.38 (1.22-4.67)	0.0115
In-titration vs optimized	1.99 (0.97-4.06)	0.0588	1.55 (0.76-3.17)	0.2303
Intolerant/contraindicated vs optimized	4.60 (2.23-9.48)	<0.0001	3.08 (1.47-6.42)	0.0028

Values are hazard ratio (HR) with 95% confidence interval and p-value. *42 were excluded due to missing BMI data; †Peripheral vascular disease included stroke and transient ischemic attack; ‡Patients are considered optimized if they achieved target doses or maximally tolerated doses due to physiological and/or biological limitations. Bpm, beat per minute; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; HF, heart failure; HFrEF, heart failure and reduced ejection fraction; HR, hazard ratio; ICD, implantable cardioverter defibrillator; NYHA, New York Heart Association.

Supplemental Table S1. Daily recommended target doses of guideline-derived medical therapies (or equivalent).

Pharmacological agent	Target dose (mg/die)
Beta-blockers	
Carvedilol	50/100 if >85 kg
Bisoprolol	10
Metoprolol	200
Nadolol*	80
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	
Enalapril	20/40 if NYHA IV
Lisinopril	40
Perindopril	8
Ramipril	10
Trandolapril	4
Fosinopril	20
Angiotensin II-receptor blocker	
Valsartan	320
Irbesartan	300
Losartan	100
Candesartan	32
Angiotensin-receptor neprilysin inhibitor	
Sacubitril/valsartan	400

Mineralocorticoid receptor antagonist	
Spironolactone	50
Eplerenone	50
If channel inhibitor	
Ivabradine	15
Vasodilator	
Hydralazine	400
Isosorbide mononitrate	60

*Nadolol is not a recommended agent for heart failure but may be used because of associated ventricular arrhythmia.

Supplemental Table S2. Definitions of the 4 different adherence groups for the treatment of patients with HFrEF with a triple therapy.

Adherence Classification	Definition
Optimized	<p>Patient is prescribed a recommended agent from the 3 classes (beta-blocker, renin-angiotensin system (RAS)* inhibitor and a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)) at target doses.</p> <p>OR</p> <p>Patient is prescribed a recommended agent from the 3 classes (beta-blocker, RAS inhibitor and an MRA) at target dose and/or at a maximally tolerated dose or until achievement of a physiological and/or biological limitation.</p>
In-titration	<p>Patient is prescribed a recommended agent from the 3 classes (beta-blocker, RAS inhibitor and an MRA) but remains in-titration for at least one class[†].</p>

<p>Undertreated</p> <p><i>‡A patient who is eligible to receive a medication or a higher dose of medication but has not been prescribed any or remains at a sub-target dose.</i></p>	<p>Patient is prescribed a recommended agent from the 3 classes (beta-blocker, RAS inhibitor and an MRA) but remains undertreated[‡] for at least one class.</p> <p>OR</p> <p>Patient is eligible to receive all 3 agents but does not, despite no documented intolerance or contraindication.</p>
<p>Intolerant/contraindicated</p>	<p>Patient does not concomitantly receive all 3 pharmacotherapies due to a documented intolerance or contraindication for at least one of the pharmacotherapies. For instance, a patient who has been prescribed a beta-blocker at target dose, an ACEI at maximally tolerated dose, but no MRA due to intolerance or contraindication would be assigned to the intolerant/contraindicated group.</p>

*RAS inhibitors include angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, angiotensin receptor neprilysin inhibitor or hydralazine/nitrate. Ivabradine was not included as part of triple therapy and was therefore not considered in this analysis. †For instance, if beta-blockers are prescribed at sub-target dose with heart rate >60 beats per minute and systolic blood pressure >85 mmHg but *dropdown* menu=in-titration, then the patient is considered in-titration, otherwise undertreated.

Supplemental Table S3. Baseline characteristics according to treatment with triple therapy.

	Overall Population (n=485)	Optimized (n=128)	In-titration (n=145)	Undertreated (n=154)	Intolerant/ contraindicated (n=58)	p-value
Demographics, n (%)						
Male	363 (74.8)	104 (81.3)	104 (71.7)	109 (70.8)	46 (79.3)	0.1383
Age, mean (SD)	68.0 (13.4)	62.2 (13.8)	67.2 (12.5)	71.6 (12.9)	73.2 (10.8)	<0.0001
BMI, mean (SD)*	29.1 (5.9)	30.3 (5.8)	29.2 (5.8)	29.0 (5.9)	26.5 (5.3)	0.0018
Ethnicity						0.5531
Caucasian	479 (98.8)	126 (98.4)	142 (98.0)	153 (99.4)	58 (100.0)	
Other	6 (1.2)	2 (1.6)	3 (2.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	
Smoker	68 (14.0)	23 (18.0)	18 (12.4)	21 (13.6)	6 (10.3)	0.4515
LVEF at enrollment, mean (SD)	27.7 (8.2)	26.5 (8.6)	27.6 (7.9)	28.2 (7.9)	29.4 (8.4)	0.1493
Medical History, n (%)						
HF Etiology						0.1514
Ischemic	256 (52.8)	60 (46.9)	76 (52.4)	83 (53.9)	37 (63.8)	
Non-ischemic	148 (30.5)	42 (32.8)	40 (27.6)	53 (34.4)	13 (22.4)	
Other [†]	81 (16.7)	26 (20.3)	29 (20.0)	18 (11.7)	8 (13.8)	
Atrial Fibrillation	149 (30.7)	39 (30.5)	44 (30.3)	54 (35.1)	12 (20.7)	0.2487
Hypertension	288 (59.4)	68 (53.1)	88 (60.7)	97 (63.0)	35 (60.3)	0.3866
History of MI	159 (32.8)	41 (32.0)	48 (33.1)	49 (31.8)	21 (36.2)	0.9375
Stoke/TIA	10 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (2.6)	2 (3.5)	0.2822
Peripheral Vascular Disease	33 (6.8)	4 (3.1)	10 (6.9)	15 (9.7)	4 (6.9)	0.1848
Dyslipidemia	307 (63.3)	76 (59.4)	93 (64.1)	97 (63.0)	41 (70.7)	0.5197

Diabetes mellitus	196 (40.4)	51 (39.8)	54 (37.2)	66 (42.9)	25 (43.1)	0.7580
Chronic Kidney Disease	129 (26.6)	19 (14.8)	37 (25.5)	46 (29.9)	27 (46.6)	<0.0001
Asthma	30 (6.2)	13 (10.2)	9 (6.2)	7 (4.6)	1 (1.7)	0.1031
COPD	73 (15.1)	20 (15.6)	21 (14.5)	19 (12.3)	13 (22.4)	0.3319
MAGGIC score, mean (SD)	20.7 (7.8)	17.8 (7.1)	20.4 (6.9)	21.8 (7.7)	25.2 (9.2)	<0.0001
Clinical						
NYHA Class, n (%)						<0.0001
I	63 (13.0)	33 (25.8)	6 (4.2)	14 (9.1)	10 (17.2)	
II	328 (67.6)	81 (63.3)	114 (78.6)	100 (64.9)	33 (56.9)	
III	92 (19.0)	14 (10.9)	25 (17.2)	38 (24.7)	15 (25.9)	
IV	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	
BP (mmHg), mean (SD)						
Systolic	110.0 (17.1)	107.7 (15.8)	106.6 (16.2)	112.9 (17.0)	115.6 (20.0)	0.0008
Diastolic	64.9 (8.9)	65.2 (9.0)	63.7 (8.6)	65.4 (9.1)	65.7 (9.2)	0.3116
Heart Rate (bpm), mean (SD)	67.5 (10.9)	65.8 (10.8)	68.7 (10.1)	68.1 (11.6)	66.6 (10.9)	0.1102
Medication use, n (%)						
Loop Diuretics	287 (59.2)	64 (50.0)	90 (62.1)	96 (62.3)	37 (63.8)	0.1063
Thiazide Diuretics	22 (4.5)	2 (1.6)	5 (3.5)	12 (7.8)	3 (5.2)	0.0774
Beta-blockers	472 (97.3)	128 (100.0)	145 (100.0)	150 (97.4)	49 (84.5)	<0.0001
ACEI, ARB or ARNI	422 (87.0)	128 (100.0)	145 (100.0)	117 (76.0)	32 (55.2)	<0.0001
ARNI	259 (53.4)	98 (76.6)	93 (64.1)	52 (33.8)	16 (27.6)	<0.0001
MRA	418 (86.2)	128 (100.0)	145 (100.0)	132 (85.7)	13 (22.4)	<0.0001
Laboratory, median (Q₁, Q₂)						
Sodium (mmol/L) [‡]	138 (137, 140)	138 (137, 140)	138 (137, 139)	138 (137, 139)	138 (136, 140)	0.7342
Serum potassium (mmol/L), mean(SD)	4.4 (0.4)	4.3 (0.4)	4.4 (0.4)	4.3 (0.4)	4.4 (0.4)	0.3883

eGFR (mL/min/1.73m²), mean (SD)	60.7 (25.6)	67.6 (22.7)	63.1 (22.6)	57.3 (23.6)	48.8 (36.2)	0.0001
BUN (mmol)‡	9.0 (6.6, 13.0)	7.9 (6.0, 11.0)	8.8 (6.3, 12.2)	9.5 (7.2, 14.0)	11.0 (7.8, 22.4)	<0.0001
NT-proBNP (ng/L)§	886 (317, 2608)	540 (205, 1319)	942 (359, 2424)	1090 (391, 2987)	2108 (519, 9742)	<0.0001
ECG-Heart Rhythm , n (%)						0.1563
Sinus	315 (67.2)	91 (74.0)	96 (68.1)	87 (59.2)	41 (70.7)	
Atrial Fibrillation	83 (17.7)	20 (16.3)	22 (15.6)	35 (23.8)	6 (10.3)	
Paced	70 (14.9)	12 (9.7)	23 (16.3)	24 (16.3)	11 (19.0)	
Undetermined	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	
QRS width (ms)¶	126 (102, 156)	124 (102, 156)	120 (102, 150)	129 (104, 164)	126 (104, 154)	0.2939
Electrophysiological Devices, n (%)						
Pacemaker	18 (3.7)	2 (1.6)	5 (3.5)	5 (3.3)	6 (10.3)	0.0304
Defibrillator	161 (33.2)	45 (35.2)	56 (38.6)	42 (27.3)	18 (31.0)	0.1948
CRT-D	100 (20.6)	30 (23.4)	28 (19.3)	33 (21.4)	9 (15.5)	0.6243
CRT-P	13 (2.7)	3 (2.3)	3 (2.1)	6 (3.9)	1 (1.7)	0.7198

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD) or median (Q1, Q3) according to the distribution on the variables. *Body mass index (BMI) data available for 445 patients; †Other HF etiology included valvular, restrictive, hypertrophic, congenital, toxic, and alcoholic cardiomyopathies. ‡Sodium and Blood urea nitrogen (BUN) data available for 484 patients; §NT-proBNP data available for 483 patients; ||Heart rhythm data available for 469 patients; ¶Last QRS duration available for 400 patients. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; bpm, beats per minute; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; ECG, electrocardiogram; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ms, milliseconds; NYHA, New York Heart Association; TIA, transient ischemic attack.

Supplemental Table S4. One-year primary and secondary endpoints, according to adherence to triple therapy (by group).

	Overall Population (n=485)	Optimized (n=128)	In- titration (n=145)	Undertreated (n=154)	Intolerant/ contraindicated (n=58)	p-value
Primary composite outcome, n(%)	75 (15.5)	9 (7.0)	21 (14.5)	31 (20.1)	14 (24.1)	0.0031*
Death from any cause	32 (6.6)	3 (2.3)	6 (4.1)	13 (8.4)	10 (17.2)	0.0015†
HF Hospitalization	20 (4.1)	4 (3.1)	9 (6.2)	4 (2.6)	3 (5.2)	0.4069
Emergency department visit due to HF	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	1.0000
Outpatient intravenous diuretics use	38 (7.8)	4 (3.1)	10 (6.9)	15 (9.7)	9 (15.5)	0.0198‡
CV Hospitalization	29 (6.0)	5 (3.9)	10 (6.9)	12 (7.8)	2 (3.5)	0.4687
All-cause Hospitalization	20 (4.1)	3 (2.3)	7 (4.8)	8 (5.2)	2 (3.5)	0.6322

*There is a significant difference in primary composite outcome between those optimized vs undertreated (p=0.0018) or intolerant/contraindicated (p=0.0029). †There is a significant difference in all-cause death between those optimized vs undertreated (p=0.0368) or intolerant/contraindicated (p=0.0006), in-titration vs intolerant/contraindicated (p=0.0034). ‡There is a significant difference in outpatient intravenous diuretics use between those optimized vs undertreated (p=0.0318) or intolerant/contraindicated (p=0.0040). CV, cardiovascular; HF, heart failure.

Supplemental Table S5. Crude risk of one-year outcomes between treatment groups.

Treatment optimization	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Primary composite outcome			0.0086
Undertreated vs In-titration	1.43	0.82-2.48	0.2101
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.81	0.43-1.53	0.5233
Undertreated vs Optimized	3.07	1.46-6.45	0.0031
In-titration vs Intolerant/contraindicated	0.57	0.29-1.12	0.1047
In-titration vs Optimized	2.15	0.99-4.70	0.0542
Intolerant/contraindicated vs Optimized	3.77	1.63-8.71	0.0019
All-cause death			0.0031
Undertreated vs In-titration	2.07	0.79-5.45	0.1405
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.47	0.21-1.08	0.0753
Undertreated vs Optimized	3.70	1.06-13.00	0.0409
In-titration vs Intolerant/contraindicated	0.23	0.08-0.63	0.0043
In-titration vs Optimized	1.79	0.45-7.16	0.4105
Intolerant/contraindicated vs Optimized	7.83	2.15-28.45	0.0018
Emergency department consultation for HF or Intravenous diuretics at the clinic			0.0351
Undertreated vs In-titration	1.39	0.65-3.00	0.3934
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.64	0.28-1.46	0.2923
Undertreated vs Optimized	3.46	1.16-10.31	0.0260
In-titration vs Intolerant/contraindicated	0.46	0.19-1.11	0.0854
In-titration vs Optimized	2.48	0.79-7.75	0.1184
Intolerant/contraindicated vs Optimized	5.37	1.66-17.43	0.0051
Hospitalization for worsening HF			0.4233
Cardiovascular hospitalization			0.4619
Hospitalization for other causes			0.6576

Patients are considered optimized if they achieved target doses or maximally tolerated doses due to physiological and/or biological limitations. HF, heart failure.

Supplemental Table S6. Predictors of one-year primary composite outcome following a 6-month period of optimization with triple therapy in patients with HFrEF.

Variables	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI) (n=485)	p-value	HR (95% CI) (n=485)	p-value
Age, per 1-yr increase	1.04 (1.02-1.06)	<0.0001		
Sex (female vs male)	0.67 (0.37-1.19)	0.1717		
BMI*, per 1 kg/m ² increase	0.98 (0.94-1.02)	0.3368		
HF etiology		0.0215		
Ischemic vs non-ischemic	2.06 (1.16-3.67)	0.0136		
Ischemic vs Other	1.85 (0.91-3.75)	0.0900		
LVEF, per 5% absolute increase	0.94 (0.83- 1.05)	0.2545		
NYHA class III-IV vs I-II	2.96 (1.86-4.72)	<0.0001	1.87 (1.15-3.02)	0.0112
Heart rate, per 1-bpm increase	1.00 (0.98-1.03)	0.6707		
Systolic BP, per 1-mmHg increase	0.99 (0.97-1.00)	0.0582		
eGFR, per 10-unit increase	0.74 (0.66-0.83)	<0.0001		
Use of loop diuretics (yes vs no)	4.92 (2.53-9.58)	<0.0001	3.64 (1.84-7.20)	0.0002
Atrial Fibrillation (yes vs no)	1.86 (1.18-2.93)	0.0077	1.66 (1.04-2.63)	0.0331
Peripheral vascular disease[†] (yes vs no)	2.84 (1.59-5.07)	0.0004	2.28 (1.26-4.12)	0.0064
Hypertension (yes vs no)	1.39 (0.86-2.25)	0.1770		
Diabetes Mellitus (yes vs no)	1.76 (1.12-2.77)	0.0146		
COPD (yes vs no)	1.63 (0.94-2.84)	0.0822		
CRT (yes vs no)	1.13 (0.67-1.90)	0.6474		
ICD (yes vs no)	1.31 (0.83-2.08)	0.2512		
Triple Therapy		0.0086		0.0976
Undertreated vs optimized[‡]	3.07 (1.46-6.45)	0.0031	2.14 (1.00-4.55)	0.0495
In-titration vs optimized	2.15 (0.99-4.70)	0.0542	1.69 (0.77-3.70)	0.1907

Intolerant/contraindicated vs optimized	3.77 (1.63-8.71)	0.0019	2.84 (1.21-6.69)	0.0167
--	-------------------------	---------------	-------------------------	---------------

Values are hazard ratio (HR) with 95% confidence interval and p-value. *40 were excluded due to missing BMI data; †Peripheral vascular disease included stroke and transient ischemic attack; ‡Patients are considered optimized if they achieved target doses or maximally tolerated doses due to physiological and/or biological limitations. Bpm, beat per minute; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; HF, heart failure; HFrEF, heart failure and reduced ejection fraction; HR, hazard ratio; ICD, implantable cardioverter defibrillator; NYHA, New York Heart Association.

*****Des analyses supplémentaires ont été produites en combinant les groupes *in-titration* et *undertreated* mais n'ont pas été publiées. Vous trouverez ces tableaux dans l'Annexe 1.*****

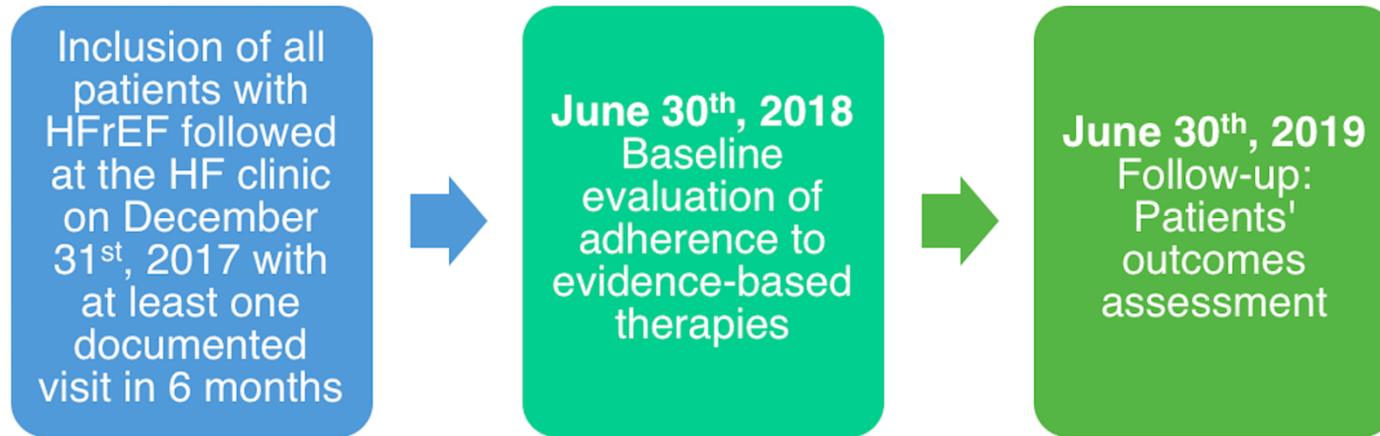


Figure 1.

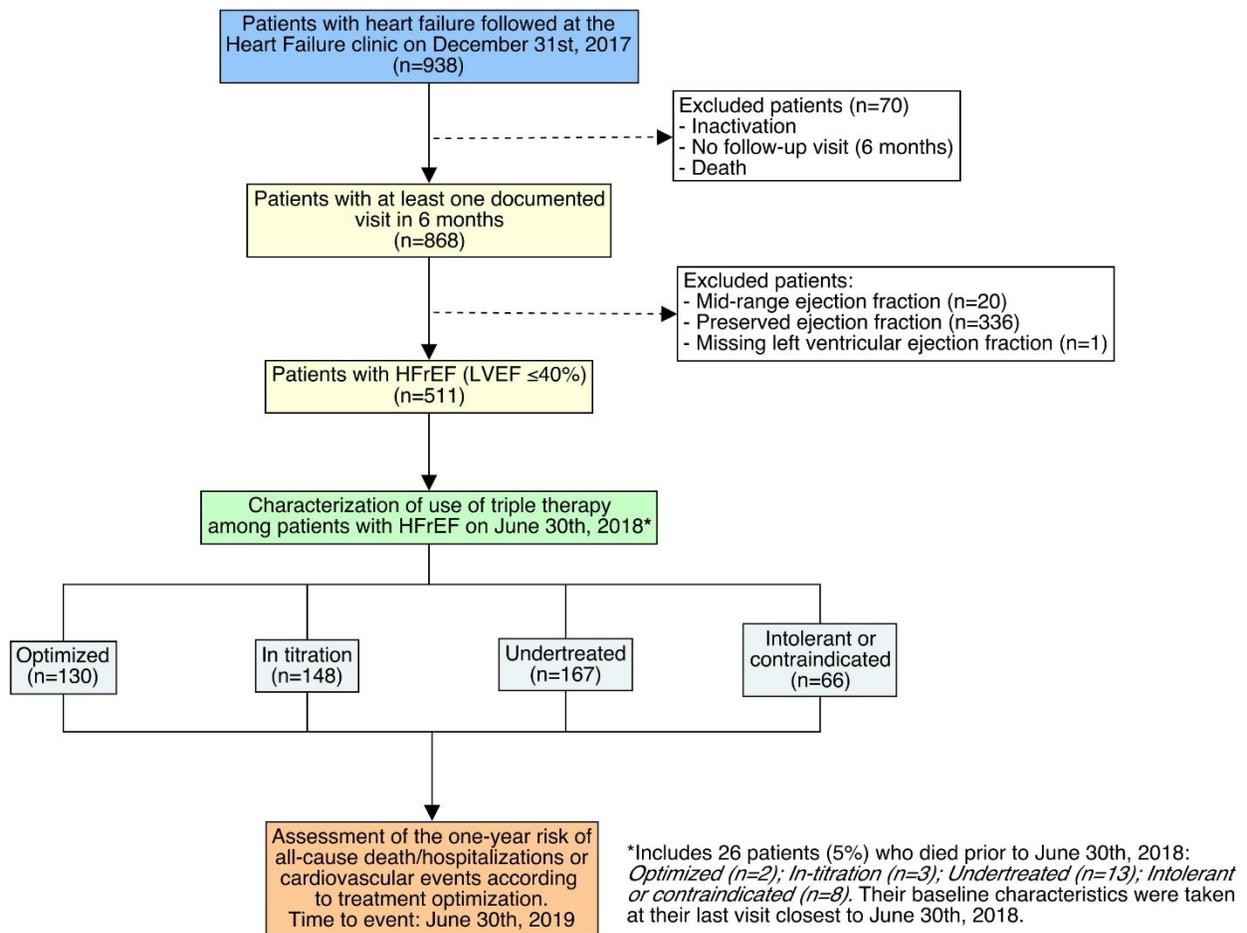


Figure 2.

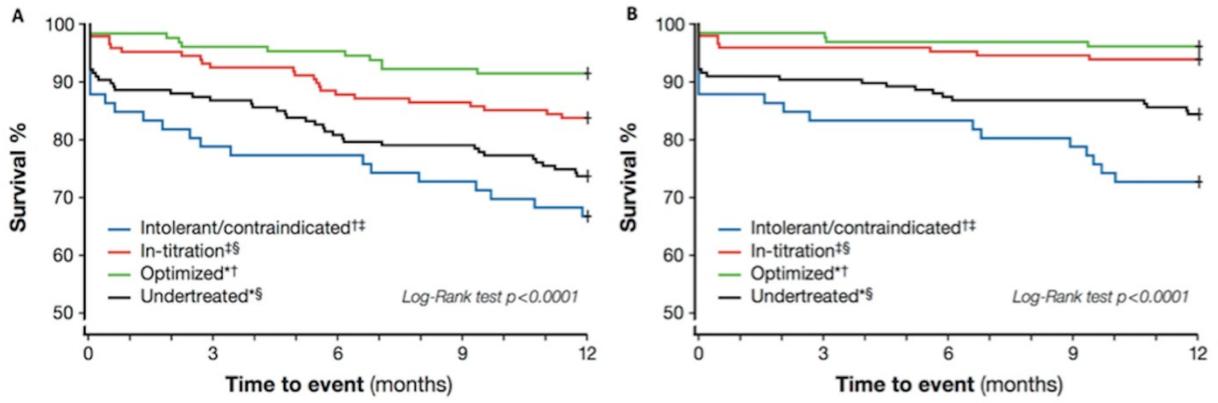


Figure 3.

Chapitre 8 – Discussion

Mise en contexte

Comme nous l'avons précédemment décrit, l'IC est un syndrome complexe dont les étiologies, les affectations et les signes sont très hétérogènes à travers la population (54). Ainsi, malgré les multiples études démontrant l'efficacité de certains agents sur cette maladie chronique, sa morbidité et mortalité associées demeurent élevées (2). En effet, plusieurs enjeux contribuent à cette épidémie. Dans un premier temps, l'IC reste sous-diagnostiquée, surtout en pratique clinique de première ligne, et même lorsqu'un diagnostic est posé, celui-ci a lieu tardivement, lorsque la défaillance a déjà progressé (3, 4). Par conséquent, le premier défi est de reconnaître et détecter précocement l'IC chez un patient présentant les signes et symptômes par une échocardiographie et un bilan sanguin évaluant les niveaux du biomarqueur BNP/NT-proBNP, afin de poser le diagnostic et d'établir un plan de traitement que ce soit en communauté ou pour référer le patient vers des cliniques spécialisées (189). Ce sujet ne sera toutefois pas abordé dans la présente thèse.

Ce qui a suscité notre intérêt et nous a mené à élaborer ce projet de recherche constitue le second défi qui se présente aux cliniciens : la prise en charge optimale de l'IC, plus particulièrement de l'ICFER en milieu ambulatoire spécialisé.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, à l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices pour la prise en charge de l'ICFER à la clinique d'IC, plus particulièrement à l'optimisation des thérapies recommandées en fonction des paramètres physiologiques et biologiques individuels à chaque patient. Puis, dans un second temps, nous avons évalué l'impact réel des différents niveaux d'adhésions aux recommandations sur le pronostic des patients atteints d'ICFER.

Résumé du projet

Manuscrit I : En plus des taux de prescription des thérapies recommandées relativement élevés pour les patients suivis dans une clinique spécialisée d'IC au Québec, l'optimisation des traitements semble être supérieure à celles rapportées antérieurement dans la littérature, lorsque les paramètres physiologiques et biologiques des patients sont considérés pour justifier la non-atteinte de doses

cibles. Toutefois, un cinquième des patients sont considérés comme étant toujours en titration, malgré la période d'optimisation de 6 mois, ce qui pourrait être problématique à long terme.

Manuscrit II : Le niveau d'adhésion aux lignes directrices est associé avec le risque d'issues cliniques. Les patients optimisés présentent le meilleur pronostic, suivis de ceux en titration puis de ceux sous-traités, les patients intolérants/contre-indiqués à la trithérapie ayant le plus grand risque d'événements indésirables.

Discussion des résultats

À travers les deux manuscrits, nous avons réussi à répondre aux objectifs de ce projet de recherche, soit de faire le point sur l'adhésion aux lignes directrices portant sur la prise en charge de l'ICFER en milieu ambulatoire spécialisé au Québec puis, d'en évaluer l'impact sur le pronostic des patients qui en sont atteints.

Disponibilités de données granulaires

Cette évaluation méticuleuse de la prise en charge de l'ICFER à la clinique d'IC de l'ICM était possible grâce à la disponibilité des données granulaires cliniques et paracliniques auxquelles nous avons eu accès via le logiciel Vision C+. En effet, l'obtention de données détaillées dans un contexte clinique permet de dresser une image plus réaliste de la population prise en charge et de la pratique exercée par les professionnels de la santé. La disponibilité de ces données nous a permis d'appliquer l'algorithme que nous avons développé et forme donc la pierre angulaire de ce projet. À notre connaissance, cette analyse figure parmi les premières à avoir caractérisé de la sorte l'adhésion des cliniciens aux recommandations publiées par les sociétés canadienne et américaine de cardiologie, puisque ces données granulaires n'étaient pas disponibles pour les auteurs des études précédentes telles que *CHAMP-HF*.

La population ambulatoire d'ICFER au Québec

Une première analyse descriptive nous a permis de mieux définir la population ambulatoire suivie dans une clinique spécialisée au Québec; bien que notre cohorte ne provienne que de la clinique d'IC de l'ICM, celle-ci compte plus de 10% des patients inscrits dans le réseau de la SQIC et utilisant le DMÉ Vision C+.

L'ICFER est le phénotype prédominant à la clinique d'IC de l'ICM, touchant 58,9% des patients qui y sont suivis. Alors que la prévalence de l'ICFEP a considérablement augmenté et compte aujourd'hui plus de la moitié des cas d'IC au sein de la population générale (190), notre analyse suggère que celle-ci semble toujours être sous-diagnostiquée comparativement à l'ICFER ou encore, les patients qui en sont atteints semblent être moins souvent référés vers une clinique spécialisée, du moins à l'ICM. Néanmoins, cette proportion s'avère être en ligne avec d'autres études, la prévalence de l'ICFER en milieu ambulatoire s'élevant à 64% dans l'étude pilote *ESC-HF*, ou même à 68% dans *ESC-HF-LT* (32, 175). L'âge moyen de notre cohorte est de 68,5 ans, la majorité étant des hommes (74,8%) et pour la plupart, des caucasiens (98,8%). Cette différence entre les sexes n'est pas surprenante; commun aux multiples études observationnelles présentées antérieurement (30, 32-34, 39, 44), ce déséquilibre peut être justifié, du moins en partie, par une incidence plus élevée d'ICFER observée chez les hommes, allant de pair avec une étiologie ischémique sous-jacente à l'IC prédominante à 53,8% et une prévalence élevée de la dyslipidémie (64,6%) et d'une histoire d'infarctus du myocarde (32,9%) dans notre cohorte (86). Quant à la sous-représentation des minorités ethniques retrouvée dans la majorité des études (30, 39), bien qu'elle soit non représentative de la population atteinte d'IC, elle décrit parfaitement les barrières socio-économiques définissant l'accès à des soins de santé dans toute l'Amérique du Nord, mais de façon surprenante également au Québec, malgré l'accès universel au système de santé public. Les autres comorbidités les plus communes dans notre cohorte incluent l'hypertension, le diabète et la FA, qui connaissent une croissance fulgurante au 21^e siècle et facteurs de risque indépendants au développement de l'IC (191-195). Enfin, notre population ambulatoire à l'ICM ne diffère pas de celles étudiées antérieurement (30, 32, 39, 44), constituée principalement de patients présentant des symptômes modérés (classe NYHA II et III) avec une fonction rénale légèrement altérée et une probabilité de mortalité de 13,4% sur un an et de 31,6% sur 3 ans.

Adhésion aux lignes directrices sur la prise en charge de l'ICFER

Taux de prescription en milieu ambulatoire spécialisé

Tel que décrit précédemment, l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices sur l'IC dans la pratique clinique n'a pas toujours été satisfaisante, même en milieu ambulatoire. En effet, bien que les taux de prescriptions rapportés dans la littérature pour les bêtabloquants et les IECA/ARA semblent adéquats, d'autres thérapies telles que les ARM, le sacubitril/valsartan, l'ivabradine et la

TRC sont nettement moins utilisées, malgré l'éligibilité de ces patients (30, 32-34, 39, 44). Toutefois, contrairement à notre hypothèse de départ, les résultats de ce travail ne sont pas de la même tendance. Les taux de prescriptions brutes rapportés à la clinique d'IC pour les 3 classes d'agents pharmacologiques constituant la trithérapie de première ligne sont considérablement plus élevés que ceux rapportés dans les précédentes études (30, 32-34, 39, 44) : la quasi-totalité des patients éligibles sont traités avec un bêtabloquant (98,6% versus 67-87%), 90,3% (versus 60-88%) reçoivent un vasodilatateur et plus de 93% (versus 33-69%) sont sous un ARM, si bien que 76,5% des patients éligibles reçoivent simultanément les 3 classes pharmacologiques. Dans *CHAMP-HF* (30), ce n'est qu'un très faible 22,1% des patients éligibles qui recevaient la trithérapie. Différents facteurs peuvent potentiellement justifier ces écarts et seront abordés plus en profondeur à travers ce chapitre. Notamment, les patients inclus dans la présente étude sont suivis à la clinique d'IC de l'ICM, qui est un important centre académique, et sont pris en charge par des spécialistes en IC, soit des cardiologues parmi lesquels la majorité possède également une formation en transplantation cardiaque, des pharmaciens, des infirmières cliniciennes et praticiennes. De plus, les données granulaires disponibles dans Vision C+ nous ont permis de considérer les contre-indications en fonction des paramètres physiologiques et biologiques du patient, pouvant alors expliquer un plus faible dénominateur et donc, un pourcentage plus élevé. Selon notre algorithme, si un patient ne reçoit pas de bêtabloquant et que sa FC est inférieure à 60 bpm, il est classé comme « contre-indiqué » et ce, même si aucune intolérance ou contre-indication n'était directement documentée dans son dossier. Un autre fait saillant de ce travail est le taux de prescription brute relativement élevé de l'ARNI (91,4%) parmi les patients éligibles à recevoir cette thérapie. Jusquelà, seule l'étude *CHAMP-HF* avait mesuré son utilisation, rapportant un taux de prescription aussi faible que 15% en cabinets ambulatoires de cardiologie (30). En effet, cet agent a été approuvé par Santé Canada tout juste 2 ans avant la date d'inclusion dans notre étude (i.e. 2015), ce qui nous a permis d'en évaluer la pénétrance en pratique clinique très tôt après sa mise sur le marché, et éventuellement refléter la rapidité avec laquelle sont adoptés les nouveaux agents thérapeutiques prouvés efficaces en IC en milieu ambulatoire au Québec. Enfin, cette analyse confirme la place en deuxième ligne qu'occupe l'ivabradine au sein du régime pharmacologique des patients ICFER suivis en clinique d'IC, celle-ci n'étant indiquée que pour une population particulière demeurant symptomatique malgré l'optimisation d'un bêtabloquant. Dans notre cohorte, seulement 8% des patients étaient éligibles à l'ivabradine, considérant une FC > 77 bpm.

L'optimisation des traitements pharmacologiques

Les auteurs des études antérieures ont évalué l'adhésion aux lignes directrices en fonction d'un pourcentage de la dose cible recommandée (e.g. atteinte de 100% de la dose cible, de $\geq 50\%$ de la dose cible ou $< 50\%$ de la dose cible) et des doses médianes prescrites (30, 32-34, 39, 44). L'importance du présent travail repose considérablement sur la disponibilité des données granulaires cliniques et paracliniques décrite précédemment, nous ayant permis d'appliquer notre algorithme pour tenir compte des paramètres physiologiques et biologiques individuels afin de caractériser scrupuleusement la prise en charge des patients atteints d'ICFER suivis dans une clinique ambulatoire spécialisée de la province.

L'atteinte de doses cibles ou maximales tolérées

Bien que le nombre de patients recevant une dose cible recommandée pour les 3 classes thérapeutiques soit relativement faible (bêtabloquants, 30%; IECA/ARA, 24%; et ARM, 39,1%) à l'exception du sacubitril valsartan (50,6%), ces chiffres ne sont pas nécessairement le reflet d'une population traitée de façon sous-optimale et donc où l'inertie prédomine, tel que suggéré par les auteurs ayant étudié le sujet auparavant (30, 32-34, 39, 44). En effet, une proportion variant entre 19,8% à 37,6% (selon les thérapies) des patients traités ont atteint une dose maximale tolérée par leurs symptômes ou une cible physiologique et/ou biologique en deçà des doses cibles, limitant ainsi la possibilité d'intensifier davantage les doses reçues. Il est donc adéquat d'ajouter ces patients à ceux ayant atteints les doses cibles puisqu'ils sont également optimisés. Ce regroupement augmente donc la proportion des patients recevant un traitement optimal à 67,5%, 58,9% et 63,4% pour les bêtabloquants, ARM et vasodilatateurs, respectivement. Ainsi, notre analyse souligne l'importance de considérer les paramètres physiologiques et biologiques propres à chaque patient dans l'objectif de décrire l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices sur l'ICFER au sein d'une clinique d'IC et donc, éviter d'étiqueter à tort ces patients comme étant « sous-traités ». Autrement dit, ce travail a permis de redéfinir l'optimisation de la prise en charge des patients ambulatoires atteints d'ICFER par une approche plus personnalisée, combinant le jugement clinique avec les limites physiologiques et biologiques spécifiques à chacun, plutôt que de tenter d'appliquer à la pratique réelle et hétérogène une méthode fixe découlant d'essais contrôlés. D'ailleurs, les résultats de l'étude *BIOSTAT-CHF* portant sur la titration des IECA/ARA et bêtabloquant en ICFER, ont démontré un risque de décès et/ou d'hospitalisation due à l'IC similaire chez les patients recevant une dose cible d'IECA/ARA que pour ceux à $\geq 50\%$ de la dose cible recommandée (36). Les

auteurs n'avaient toutefois pas accès aux données granulaires pour effectuer une analyse approfondie comme nous l'avons faite. En revanche, il reste toujours de la place à l'amélioration dans notre cohorte, puisqu'une proportion (bêtabloquants, 32,5%; ARM, 41,1%; et vasodilatateurs, 36,6%) de patients persistait à recevoir des doses sous-optimales en absence de limitations apparentes, sans que nous ayons pu être en mesure de discerner si c'était en raison d'une prolongation nécessaire de la période de titration ou d'un réel sous-traitement. Des stratégies doivent donc être mises en place pour favoriser l'optimisation des thérapies recommandées, tant à la clinique d'IC de l'ICM que dans toutes les pratiques ambulatoires (196).

La titration prolongée

Un groupe particulièrement intéressant et mis en évidence dans la présente analyse est celui des patients demeurant dans une période de titration prolongée, au-delà de la fenêtre d'optimisation de 6 mois recommandée. Ce groupe non négligeable représente environ 20% des patients éligibles mais recevant des doses sous-optimales, une proportion de patients qui se retrouvent habituellement classés parmi les « sous-traités », quoi qu'ils ne le soient pas à proprement parler (30, 32, 33, 39, 44). En effet, en pratique la titration doit être adaptée à la réponse individuelle lors de l'initiation et la hausse subséquente des doses de chacun des agents pharmacologiques; ainsi, le temps nécessaire à l'optimisation varie grandement d'un individu à l'autre. Bien que les experts recommandent la titration des thérapies aux doses recommandées dans une période très brève en raison, notamment, des effets bénéfiques précoces démontrés dans les derniers essais cliniques (6, 186), la prolongation de celle-ci peut être justifiée par des marqueurs de fragilité, tels que l'âge avancé, un faible index de masse corporel (IMC), la classe fonctionnelle ou une altération de la fonction rénale, lesquels nécessitent tous une titration plus lente (23). Par conséquent, cette catégorie de patients reflète soit l'importance de la place accordée au jugement clinique dans la prise en charge des patients ICFER, représenté, dans ce travail, par la bande déroulante justifiant la non-atteinte de la dose cible recommandée dans Vision C+, ou alors une excuse du clinicien pour ne pas effectuer de changements au traitement en cours par inertie ou crainte d'effets secondaires. En effet, une sous-étude de *CHAMP-HF* s'est intéressée à la titration des thérapies pharmacologiques pour l'ICFER en milieu ambulatoire (31). Celle-ci a révélé des périodes de soi-disant « titration » qui s'étendent jusqu'à 12 mois avec très peu ou pas de tentatives d'ajustements et ce, pour plus de 60% des patients éligibles à une intensification des doses prescrites. Dès lors, la

ligne entre une titration prolongée et l'inertie clinique devient très mince et la franchir devient nuisible pour le pronostic des patients atteints d'ICFER.

La bande déroulante de Vision C+

Tel que souligné précédemment dans cette thèse, la disponibilité des données granulaires cliniques et paracliniques présentes dans le DMÉ Vision C+ constitue la pierre angulaire de ce projet. Plus particulièrement, la bande déroulante remplie par le clinicien à chaque visite permet de justifier la non-atteinte de doses cibles, soit par : 1) l'atteinte d'une dose maximale tolérée; 2) patient en titration; et 3) médicament non toléré; cet outil fut indispensable à la caractérisation réelle de l'adhésion aux lignes directrices. En effet, celle-ci reflète le jugement clinique et l'intention du clinicien quant au traitement administré, des éléments clés dans la prise en charge des patients atteints d'ICFER qui n'étaient pas disponibles aux auteurs des précédentes études. Une façon d'illustrer l'utilité de ce menu déroulant dans le contexte de notre travail serait la distinction qu'il nous a permis de faire entre un patient nécessitant une titration prolongée et un patient réellement sous-traité. Par exemple, cette information permet de justifier une réduction de la dose d'ARM à la suite d'une hyperkaliémie, reflétant ainsi l'atteinte d'une dose maximale tolérée plutôt qu'un traitement sous-optimal et donc de réduire considérablement la mauvaise classification et détailler rigoureusement l'adhésion réelle des cliniciens aux lignes directrices, une caractérisation de la prise en charge jusque-là absente de la littérature. Néanmoins, notre travail ne permet pas de discerner entre la volonté (titration) et la raison de non prescription pour certains patients.

Les facteurs associés à un traitement sous-optimal

Le troisième objectif de la première phase de ce projet était de déterminer les facteurs associés à la non-prescription ou une non-intensification des doses prescrites des différentes classes pharmacologiques, parmi les patients éligibles. Ceux-ci ont inclus l'âge avancé et des symptômes plus sévères représentés par une classe fonctionnelle NYHA III-IV, le sexe féminin (pour les ARM), et la présence de maladies vasculaires périphériques incluant un AVC ou une ICT (pour les ARM et la trithérapie). À première vue, ceci reflète une prise en charge sous-optimale de patients en apparence plus fragiles, un phénomène appelé « paradoxe risque-traitement ». Il stipule que les patients les plus fragiles et donc les plus à risque d'évènements reliés à l'IC reçoivent un traitement moins intensif que ceux à plus bas risque (30, 197). Pourtant, bien que ces patients aient longtemps été sous-représentés dans les essais cliniques, l'optimisation de leurs traitements aux

doses cibles, maximales tolérées ou aux limitations physiologiques et biologiques devrait être poursuivie puisqu'ils sont ceux qui risquent d'en tirer le plus grand bénéfice (27). Ainsi, ces trouvailles, conjointement à celles des études antérieures, semblent illustrer la réticence que le clinicien puisse avoir dans la prise en charge des patients plus fragiles et soulignent la complexité de l'adhésion aux lignes directrices pour cette population particulière.

À l'inverse, l'optimisation des bêtabloquants était plus fréquente pour les patients diabétiques que non-diabétiques; ceci pourrait s'expliquer par la connaissance des complications associées à cette condition et leur impact sur les issues cliniques des patients atteints également d'IC (198).

Implantation des dispositifs électrophysiologiques

Les taux d'implantation des dispositifs électrophysiologiques dans notre cohorte sont relativement élevés et supérieurs à ceux rapportés par les études *IMPROVE-HF* (39) et *ESC-HF-LT* (175) : 75% étaient implantés avec un défibrillateur simple ou associé à une thérapie de resynchronisation (TRC-D) contre 51% et 56%, respectivement; également, 82% avaient une TRC (pacing-P ou avec défibrillateur-D) comparativement à 39% et 60%, respectivement. La particularité de notre étude repose encore une fois sur l'accessibilité à des informations complémentaires documentées dans le DMÉ et pouvant justifier la non-implantation d'un défibrillateur ou d'une TRC : 1) patient non-candidat; 2) thérapie non indiquée; 3) traitement pharmacologique en titration; et 4) refusée par le patient. Toutefois, l'absence de documentation sur la morphologie dans le DMÉ ne nous a pas permis de considérer les patients ayant un intervalle QRS ≥ 130 ms avec un bloc de branche gauche sur l'ECG de surface, ce qui a peut-être sous-estimé le nombre de patients éligibles pour une TRC puisque nous avons pris un critère conservateur de QRS ≥ 150 ms, tandis que l'étude *IMPROVE-HF* et *ESC-HF-LT* ont utilisé un QRS ≥ 120 ms sans tenir compte de la morphologie de bloc de branche également (175, 199). Cela dit, ces résultats confirment encore une fois, l'importance d'une prise en charge des patients atteints d'ICFER par une équipe interdisciplinaire et spécialisée.

L'impact des différents niveaux d'adhésions aux lignes directrices sur le pronostic des patients ambulatoires atteints d'ICFER

Bien que les essais cliniques aient démontré l'efficacité de cette combinaison de thérapies pharmacologiques et par dispositifs électrophysiologiques sur l'amélioration de la survie et la réduction des hospitalisations due à l'IC chez les patients souffrant d'ICFER, ces résultats ne

semblent pas s'être reflétés dans la pratique canadienne. En effet, le taux d'hospitalisation due à l'IC ainsi que le taux de réadmission hospitalière dans les 30 jours suivant le congé demeurent inchangés depuis 2009/2010 (200). L'une des principales raisons contribuant possiblement à cette stabilité dans le temps est la sous-utilisation de ces thérapies et la non-intensification des doses prescrites, particulièrement pour la prise en charge de l'ICFER (30, 31, 33, 201). Effectivement, ces écarts thérapeutiques entre les lignes directrices et la pratique clinique semblent avoir un impact sur le pronostic des patients ambulatoires (35-37, 202). Récemment, une étude publiée par le groupe de *CHAMP-HF* s'est attardée à évaluer l'association entre l'adhésion aux lignes directrices et le pronostic des patients ambulatoires atteints d'ICFER sur une période de 24 mois. Comparativement à l'atteinte des doses cibles, les patients ayant reçu des doses inférieures à celles-ci avaient une augmentation du risque de mortalité de toutes causes proportionnelle à la catégorie à laquelle ils appartenaient (i.e. 50% à <100% de la dose cible; < 50% de la dose cible; ou aucune dose prescrite), tant pour les IECA/ARA/ARNI que pour les bêtabloquants. De plus faibles doses d'IECA/ARA/ARNI étaient également associées à un plus grand risque d'hospitalisation pour IC; la même tendance mais non statistiquement significative était observée pour les bêtabloquants et les ARM (202). Parallèlement, le groupe de l'étude *QUALIFY* s'est intéressé à évaluer l'impact de l'adhésion aux lignes directrices sur les issues cliniques des patients ICFER ambulatoires après 6 mois de suivi. Cette fois-ci, l'adhésion était mesurée selon un score calculé (excellente adhésion, modérée ou faible) pour les IECA/ARA, bêtabloquants et ARM, en considérant l'atteinte d'un pourcentage de la dose cible recommandée, similairement à ce qui a été fait dans *CHAMP-HF* : atteinte de < 50% ou de \geq 50% de la dose cible. Une adhésion modérée ou faible aux lignes directrices était associée à un plus grand risque composé d'hospitalisation ou de mortalité dues à l'IC, comparativement à un excellent score d'adhésion. Cette même tendance était également significative pour la mortalité due à l'IC, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité de toutes causes (35). Toujours dans cette même lancée, l'étude *BIOSTAT-CHF* s'est intéressée à la titration des bêtabloquants et IECA/ARA chez des patients atteints d'ICFER et à son impact sur les issues cliniques. Encore une fois, les doses prescrites étaient rapportées en fonction du pourcentage de la dose cible; la prescription de < 50% de la dose cible d'IECA/ARA et/ou de bêtabloquant était associée à un risque plus élevé d'hospitalisation due à l'IC et/ou de mortalité de toutes causes. Les patients ayant le plus grand risque de mortalité étaient ceux présentant une intolérance au traitement. De façon intéressante, les patients atteignant 50% à 99% de la dose cible semblaient

avoir un risque d'hospitalisation due à l'IC et/ou de mortalité comparable aux patients atteignant la dose cible recommandée; il n'est pas impossible que ces patients présentaient en fait des limitations physiologique et/ou biologiques limitant la titration et donc qu'ils auraient été classifiés comme optimisés si les auteurs avaient eu accès aux données granulaires que nous proposons (36).

La seconde phase de ce travail est donc complémentaire à la première, puisqu'elle vient détailler l'impact de l'adhésion aux lignes directrices sur le pronostic des patients atteints d'ICFER suivis en milieu ambulatoire spécialisé au Québec. Contrairement aux études décrites ci-haut, elle va bien au-delà de la prescription de doses cibles ou d'un pourcentage de celles-ci, puisqu'elle permet de rapporter les risques d'issues cliniques de façon personnalisée en fonction des niveaux d'adhésion déterminés par notre algorithme; celui-ci intègre les limitations individuelles physiologiques et biologiques, le niveau d'intervention médical souhaité, de même que le jugement clinique reflété par la bande déroulante de Vision C+. Cette partie du travail permet alors d'avoir une idée plus réaliste de l'association qui existe entre l'optimisation de la trithérapie pharmacologique et les issues cliniques des patients ambulatoires atteints d'ICFER.

Profil des patients en fonction des niveaux d'adhésions aux lignes directrices

Dans un premier temps, cette étude a permis de mieux comprendre le profil des patients optimisés, ceux demeurant dans une phase de titration prolongée, les patients réellement sous-traités et ceux ayant des contre-indications ou une intolérance à la trithérapie (combinaison d'un bêtabloquant, vasodilatateur et ARM), suivis dans une clinique d'IC. Les patients intolérants ou contre-indiqués à la trithérapie semblent être les plus fragiles de notre cohorte, étant plus âgés, présentant des symptômes plus avancés (30% en classe NYHA III), une fonction rénale altérée et des niveaux de NT-proBNP plus élevés; la catégorie de patients réellement sous-traités suit en termes de fragilité; puis ceux en titration; à l'opposé du spectre, on retrouve les patients qui reçoivent une trithérapie optimale, qui semblent avoir moins de comorbidités (30, 31). Bien que nous ayons déjà abordé le phénomène du « paradoxe risque-traitement » dans la phase 1, cette analyse le met encore une fois en évidence (197). Néanmoins, nos résultats ne nous permettent pas d'affirmer si c'est la sévérité de l'IC qui est sous-jacente à l'intolérance ou la contre-indication du patient à la trithérapie ou l'inverse; et donc, plus il est fragile, moins il est éligible à recevoir un traitement intensif, ou bien qu'elle n'en soit que la conséquence. Similairement, une corrélation entre la fragilité des patients catégorisés comme étant sous-traités et la prescription de thérapies sous-optimales a déjà été décrite

dans la littérature et est associée à un mauvais pronostic (203). Ainsi et jusqu'à preuve du contraire, il semble plus judicieux de traiter la fragilité et de corriger l'absence de- ou le sous-traitement, en raison ou non d'une intolérance ou contre-indication, comme deux facteurs qui s'entremêlent : la sévérité de la maladie limitant la prescription de thérapies recommandées ou, vice-versa, le manque de traitement accélérant davantage la progression de cette dernière.

Évènements dus à l'IC et mortalité de toutes causes

Les résultats de la seconde phase de ce travail apportent des éléments nouveaux et importants à la littérature déjà publiée sur ce sujet. En effet, à travers cette analyse, il a été possible d'aller au-delà de la catégorisation de l'adhésion en fonction d'un certain pourcentage d'atteinte de la dose cible, telle que rapportée par les auteurs des études précédentes, et de démontrer l'impact réel des différents niveaux d'adhésion aux lignes directrices sur les issues cliniques des patients atteints d'ICFER suivis dans un milieu ambulatoire spécialisé. Les patients recevant une trithérapie optimale, soit par l'atteinte de doses cibles, de doses maximales tolérées ou de cibles physiologiques et/ou biologiques, présentent le meilleur pronostic dans l'année suivant une période d'optimisation de 6 mois. Certes les grands essais cliniques ont établi l'efficacité des thérapies pharmacologiques à doses cibles ou maximales tolérées sur les issues cliniques des patients souffrant d'ICFER, mais notre analyse laisse suggérer que l'atteinte de cibles physiologiques et/ou biologiques semble être tout aussi bénéfique; c'est d'ailleurs potentiellement ce qui est sous-entendu dans ces grandes études lorsqu'il est mentionné « doses maximales tolérées » puisque ceci dépendait uniquement du jugement du clinicien chercheur. Alors que dans l'objectif principal de la phase 2 nous faisons la distinction entre les patients aux doses cibles et ceux aux cibles physiologiques et/ou biologiques, nous avons été contraints de combiner ces deux groupes pour former une seule catégorie dite « optimisée », en raison de l'instabilité du modèle statistique dû au faible nombre de patients aux doses cibles (n=12) et l'absence d'évènements durant leur suivi. Par conséquent, il ne nous a pas été possible d'en faire la confirmation. À l'autre extrémité du spectre se trouvent les patients ne recevant pas la trithérapie en raison d'une intolérance ou contre-indication, ayant le plus grand risque d'évènements indésirables, tel que rapporté précédemment (36).

La singularité de cette analyse provient surtout des deux groupes intermédiaires, se retrouvant au milieu de ce spectre : les patients demeurant en titration après 6 mois, et ceux sous-traités.

Contrairement aux études précédentes, il a été possible de distinguer, dans le présent travail, les patients recevant des doses sous-optimales mais dont l'intention du clinicien demeurait de titrer la médication, de ceux recevant des dose sous-optimales sans mention d'une telle intention (dit en *statu quo*, dans le menu déroulant) et d'en évaluer l'impact sur leur pronostic. D'une part, il n'est pas surprenant que les patients sous-traités avec la trithérapie présentent un risque composé d'évènements liés à l'IC (i.e. hospitalisation pour aggravation de l'IC, consultation aux urgences et administration de diurétiques intraveineux à la clinique ambulatoire) et de mortalité de toutes causes élevé, similaire à ceux intolérants et/ou contre-indiqués ($p=0,2701$). Effectivement, la défaillance cardiaque chez les patients sous-traités ne semblait pas être parfaitement contrôlée [25% en classe NYHA III et niveau de NT-proBNP médian=1273 ng/L (valeur normale : <450 ng/L pour les patients <50 ans; <900 ng/L pour les patients de 50-75 ans; et <1800 ng/L pour les patients >75 ans)], bien que la PA (PA systolique moyenne=112,5 mmHg) suggère qu'il y avait encore place à l'optimisation de la trithérapie. Néanmoins, les résultats de notre analyse ne permettent pas, encore une fois, de complètement rayer la possibilité que ce sous-traitement puisse être dû, justement, à la fragilité de ces derniers pour des raisons impossibles à démontrer par analyse de dossiers. D'autre part, les patients nécessitant une titration prolongée de la trithérapie se portent mieux que ceux réellement sous-traités, mais semblent présenter un plus grand risque de l'issue composée d'évènements liés à l'IC et de mortalité de toutes causes à un an, comparativement au groupe optimisé. L'état, en quelque sorte, « stable » du patient en titration, malgré une progression plus lente et inévitable de sa défaillance cardiaque, contribue à ce risque intermédiaire et reflète, par le fait même, l'importance de l'optimisation des thérapies recommandées en absence d'intolérances ou contre-indications afin d'offrir un meilleur pronostic au patient souffrant d'ICFER. Dans une analyse post-hoc de l'étude *PROVE-HF* publiée dernièrement, des effets bénéfiques sur la fonction cardiaque après 12 mois de suivi étaient observés quel que soit la dose quotidienne de sacubitril/valsartan atteinte (divisée en tertiles : 1^{er} tertile : 48-196, 2^e : 200-371 et 3^e: 372-400 mg). Les doses maximales tolérées étaient alors équivalentes en termes de diminution des niveaux de NT-proBNP, d'amélioration du statut de santé via le questionnaire KCCQ et de remodelage cardiaque inverse aux doses cibles (204). Ainsi, les doses prescrites doivent être titrées, rapidement et dès que possible, jusqu'à l'atteinte de doses cibles, de doses maximales tolérées ou de cibles physiologiques et/ou biologiques pour tirer le plus de bénéfice de cette trithérapie.

Enfin, le dernier objectif de la 2^e phase de ce travail était de déterminer les facteurs associés à un risque composé élevé d'événements lié à l'IC ou de mortalité de toutes causes chez les patients suivis en milieu ambulatoire spécialisé. Notre analyse est la première à avoir intégré les différents niveaux d'adhésion aux lignes directrices sur l'IC dans un modèle multivarié; le manque d'optimisation à l'intérieur de 6 mois de la trithérapie est un facteur prédicteur d'issues cliniques dans l'année suivant la période d'optimisation allouée, tout comme la présence de symptômes avancés, les maladies vasculaires périphériques ainsi que la prise de diurétiques de l'anse. Il a été démontré qu'une classe fonctionnelle avancée (NYHA III-IV versus II), de même que la présence de maladie vasculaire périphérique soient des facteurs de risque indépendants d'événements cardiovasculaires et de mortalité chez des patients avec IC (205, 206). Les preuves de l'association entre l'utilisation des diurétiques de l'anse et les issues cliniques des patients atteints d'IC restent limitées, les données provenant principalement d'études de cohorte. Une récente revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles incluant 96 959 patients publiées en 2022 a démontré une forte corrélation entre l'utilisation de diurétiques de l'anse (vs non-utilisation) et des doses élevées (vs faibles doses) et le risque accru d'hospitalisations liées à l'IC et de mortalité de toutes causes chez les patients atteints d'IC suivis en ambulatoire (207). Les mécanismes proposés pour expliquer cette association sont variés. Les diurétiques de l'anse peuvent causer une déplétion du volume sanguin menant à une sur-activation de l'activité neuro-hormonale (SNS et du SRAA), exacerbant davantage l'IC (208). Une déshydratation même légère induite par ces agents peut également limiter la prescription d'IECA/ARA et ARNI (209). Ils peuvent aussi provoquer un déséquilibre électrolytique et causer secondairement des arythmies, augmentant ainsi potentiellement le risque d'hospitalisations dues à l'IC et de mortalité. Enfin, des doses plus élevées peuvent accroître le risque de dysfonctionnement rénal, un facteur important associé à des taux de morbidité et de mortalité élevés chez les patients décompensés (207). Finalement, des doses élevées peuvent être nécessaires en présence de syndrome cardio-rénal (congestion rénale due à la surcharge en volume), que l'on retrouve en IC avancée et qui est un facteur de mauvais pronostic.

Inertie clinique

L'inertie clinique a été définie dans le Chapitre 4 de la présente thèse. Elle se caractérise par un échec de prescrire une thérapie recommandée, d'intensifier sa dose ou de la modifier avec un autre agent recommandé dont les effets bénéfiques sont supérieurs, chez les patients répondant à tous les critères d'éligibilité (181). Un éventail de facteurs peuvent y contribuer et dépendent du

professionnel de la santé, du patient même ou de l'infrastructure du système de santé (180). Les fruits de ce travail font seulement allusion à l'inertie inférée par la pratique du clinicien.

Depuis quelques années, ce phénomène est de plus en plus abordé en IC. En effet, les multiples études s'étant intéressées à évaluer l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices sur la prise en charge des patients ambulatoires souffrant d'ICFER ont toutes démontré que, malgré la publication de ces recommandations, les taux de prescriptions des thérapies recommandées et la proportion de patients atteignant des doses cibles demeurent insatisfaisants (30-34, 39, 44, 175). Parallèlement, malgré les effets bénéfiques de ces thérapies rapportés dans les essais cliniques, les taux d'hospitalisations liés à l'IC et de mortalité restent élevés (166). De là, l'inertie clinique prend toute son importance en IC, puisqu'elle serait selon certains auteurs la principale cause justifiant les écarts observés entre les lignes directrices et la pratique clinique (30, 31). Les résultats de ce projet ont permis de tempérer cette hypothèse en faisant une caractérisation plus rigoureuse de l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices sur la prise en charge des patients ICFER. En considérant l'optimisation des thérapies recommandées en fonction, non seulement des doses prescrites mais également des limitations physiologiques et biologiques individuelles, de même que le niveau d'intervention médical souhaité et le jugement clinique du clinicien rapporté par la bande déroulante disponible dans Vision C+, la place qui avait été auparavant attribuée à l'inertie clinique a grandement diminuée. En effet, moins de 20% des patients de notre cohorte demeurent sous-traités, ne recevant pas une thérapie recommandée ou bien aux doses sous-optimales, en l'absence de limitations documentées. Parallèlement, 15% des patients recevant des IECA/ARA ne sont pas transférés sur un ARNI, bien qu'ils y soient éligibles. Il est alors possible de conclure que ces écarts sont, du moins en partie, justifiés par les limitations physiologiques et biologiques propres à chaque patient.

En revanche, ce travail a permis de révéler une seconde forme plus sournoise d'inertie clinique, soit la titration prolongée. Tandis que certains patients nécessitent une plus longue titration en raison de leur fragilité et leur tolérance, d'autres demeurent indéfiniment dans cette phase sans jamais réellement atteindre des doses optimales malgré leur éligibilité. Deux situations peuvent expliquer ceci : 1) la réticence voire le refus du patient de modifier son régime pharmacologique, qui est fréquemment rencontré en clinique mais malheureusement non documenté dans ce DMÉ; et 2) la perception par le clinicien d'une certaine « stabilité » clinique et sa crainte de l'ébranler.

Puisque la prise en charge n'est pas ici optimale, la progression de la défaillance cardiaque demeure inévitable dans les deux cas. Ceci se répercute d'ailleurs sur le pronostic de ces patients recevant un traitement sous-optimal, tel que révélé dans la seconde phase de ce travail. Bien que le risque d'événements liés à l'IC ou de mortalité de toutes causes soit légèrement plus faible pour ces patients dits en titration comparativement à ceux classifiés comme étant sous-traités, il persiste une tendance à un risque accru d'évènements cliniques indésirables comparativement aux patients optimisés. Puisque l'inertie persiste néanmoins en pratique et, bien qu'elle ne soit pas prédominante, elle semble avoir des répercussions sur le pronostic de ces patients (183); il est donc important de savoir la reconnaître et de mettre en place des stratégies pour la combattre, afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'ICFER pour éventuellement réduire les taux d'hospitalisations et de mortalités liés à celle-ci (180, 181).

Équipe interdisciplinaire

Tout au long de ce travail, nous nous sommes intéressés à caractériser l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices au sein de la clinique d'IC de l'ICM et à évaluer l'impact des différents niveaux d'adhésion sur le pronostic des patients atteints d'ICFER. Nous avons ainsi rapporté des taux de prescription relativement élevés et une optimisation du traitement beaucoup plus adéquate que ce qui avait été stipulé antérieurement (30-34, 39, 44, 175). Il est donc important d'analyser ces résultats remarquables, afin d'évaluer comment il serait possible de les transposer dans la communauté pour avoir un impact plus large au niveau sociétal. C'est alors que l'équipe interdisciplinaire prend tout son sens. En fait, pour la plupart des études publiées antérieurement (30, 33, 34), les centres impliqués étaient principalement des cliniques ambulatoires de première ligne composées de médecins généralistes ou, dans certains cas, d'internistes ou de cardiologues. En revanche, nos résultats reflètent la prise en charge des patients atteints d'ICFER par des spécialistes en IC dont des cardiologues, pharmaciens, nutritionniste, infirmières cliniciennes et praticiennes, rassemblés au sein d'une clinique d'IC en milieu hospitalier universitaire; ce scénario avait par le passé démontré sa supériorité comparativement au suivi usuel dans le même centre hospitalier (210). Plus particulièrement, ces résultats soulignent l'importance du rôle du pharmacien et de son implication dans l'élaboration d'un plan pharmacologique personnalisé en fonction des limitations cliniques et paracliniques propres à chacun. D'ailleurs, cet intérêt d'impliquer plusieurs professionnels de la santé dans l'optimisation des thérapies recommandées en IC a déjà été abordé dans la littérature. L'étude *HF-Optimize* s'est intéressée à la prise en charge

d'une centaine de patients ICFER par une équipe interdisciplinaire constituée de pharmaciens, d'infirmières spécialisées en IC et de nutritionnistes et a démontré une amélioration significative de l'utilisation des thérapies recommandées, ainsi que des issues cliniques de ces patients (211). Parallèlement, des études s'étant penchées sur l'implication d'une clinique de titration menée par des pharmaciens ou par des infirmières praticiennes dans la prise en charge des patients atteints d'ICFER ont également rapporté des résultats favorables quant à l'optimisation des thérapies pharmacologiques (212-216). Notamment, les résultats de l'étude *PHARM-HF* ont démontré une amélioration significative des taux de prescription de la quadruple thérapie (incluant les iSGLT2; $p=0,0001$) et de la trithérapie ($p=0,020$) chez les patients ICFER dans les 90 jours suivant leur inscription à la clinique de titration menée par des pharmaciens. Ces résultats étaient tous aussi favorables pour les issues cliniques telles que l'hospitalisation liée à l'IC et les visites aux urgences (212). De plus, les patients inclus dans notre étude bénéficient d'un suivi téléphonique ponctuel au besoin et, au cours duquel, le patient est interrogé sur ses symptômes et sa qualité de vie et les doses de pharmacothérapies ajustées en conséquence. Ces initiatives sont donc essentielles à l'optimisation des traitements pharmacologiques et éventuellement, à l'amélioration de la qualité de vie et de la survie des patients atteints d'ICFER.

Limitations

Des limites inhérentes à cette étude doivent être reconnues et considérées pour permettre une interprétation appropriée des résultats. La cohorte à l'étude est composée de patients provenant d'une seule clinique d'IC au sein d'un centre hospitalier universitaire et constitue un échantillon de taille moyenne. De plus, les patients inclus sont majoritairement des hommes (74,8%) de race caucasienne et donc, les femmes et les minorités ethniques demeurent encore une fois sous-représentées dans ce type d'études (30, 32-34, 39, 44). Par conséquent, l'extrapolation et la généralisation de nos trouvailles à la population québécoise atteinte d'ICFER et à la prise en charge dans d'autres milieux ambulatoires spécialisés doivent se faire avec prudence.

Une autre limitation à cette étude découle, d'une part, de son aspect rétrospectif. Puisque les données ont été colligées des DMÉ via la plateforme Vision C+, l'information utilisée pour déterminer l'éligibilité des patients, les prescriptions médicamenteuses et l'optimisation des thérapies par l'algorithme dépend exclusivement de la précision et de l'exhaustivité de l'entrée des données par les cliniciens à la clinique d'IC. Les données sur les événements tels que les

hospitalisations, les consultations aux urgences ainsi que l'administration de diurétiques intraveineux sont limitées à celles enregistrées à l'ICM; toutefois, les données sur la mortalité ont été validées avec une base de données administrative provinciale. Parallèlement, les variables telles que les intolérances, les allergies et l'étiologie de l'IC se trouvent dans un format de « texte-libre » et ont été trié manuellement afin de minimiser les erreurs. D'autres variables ne sont pas disponibles dans Vision C+ et donc, n'ont pas pu être considérées dans nos analyses, comme la morphologie du QRS sur l'ECG de surface, le refus du patient pour une thérapie donnée ou l'intensification de sa dose, de même que son observance au traitement. Par conséquent, il est possible que certains patients considérés éligibles pour une thérapie donnée ne le soient pas réellement en raison d'une intolérance non documentée dans le DMÉ ou du refus du patient d'intensifier la dose. À l'inverse, la non-intensification de la dose d'une thérapie recommandée peut avoir été interprétée comme un sous-traitement, alors qu'une intolérance ou des limitations physiologiques et/ou biologiques non documentées puissent la justifier : par exemple, une hypotension, une insuffisance rénale, une hyperkaliémie induite par l'utilisation des inhibiteurs du SRAA ou des ARM ou une bradycardie sévère causée par la majoration de bêtabloquant ayant nécessité une hospitalisation ou une visite aux urgences, et qui n'a pas été documentée dans le DMÉ. Ceci contribue alors à la surestimation du phénomène d'inertie.

D'autre part, la distinction entre la catégorisation du groupe « en titration » et celle du groupe « sous-traité » repose strictement sur le statut du médicament documenté par le clinicien lors des visites, à travers la bande déroulante disponible dans Vision C+. Cependant, bien que la variabilité entre individus et disciplines puisse induire une divergence dans le jugement clinique, elle n'a pas pu influencer considérablement nos résultats. En effet, au moment de l'étude, l'équipe à la clinique d'IC de l'ICM était composée de 9 cardiologues, 4 infirmières cliniciennes, 3 infirmières praticiennes et 2 pharmaciens, tous spécialisés en IC. De plus, avec seulement 12 patients recevant des doses cibles recommandées pour la trithérapie et aucun événement indésirable documenté dans l'année suivant la période d'optimisation pour ces derniers, il n'a pas été possible de faire la discrimination entre le groupe « à dose cible » et celui « à dose maximale tolérée ou cible physiologique et/ou biologique » pour l'analyse de survie. Toutefois, cela est semblable aux essais cliniques durant lesquels le patient était titré jusqu'à l'atteinte d'une dose cible ou celle maximale tolérée.

Enfin, malgré ces limitations, nous considérons que ce travail est original et le premier du genre à avoir évalué la prise en charge des patients atteints d'ICFER suivis dans un milieu ambulatoire spécialisé au Québec. En effet, l'accès aux données granulaires cliniques et paracliniques des patients disponibles dans Vision C+, auxquels les auteurs des études précédentes n'ont pas eu accès, a permis de faire une caractérisation détaillée et réelle de l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices sur l'IC et, par le fait même, de déterminer son impact sur les issues cliniques des patients qui en sont atteints.

Perspectives futures

Ce travail a permis, dans un premier temps, de dresser un portrait détaillé de l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices pour la prise en charge des patients atteints d'ICFER suivis à la clinique d'IC de l'ICM puis de déterminer, dans un second temps, l'impact réel de ces différents niveaux d'adhésion sur les issues cliniques de ces derniers. À travers ce travail, nous avons pu démontrer des taux de prescriptions relativement élevés et une optimisation de la trithérapie au sein de notre clinique largement supérieure à celle rapportée dans l'étude *CHAMP-HF* (< 1% des patients éligibles) (31). De plus, nous avons pu illustrer, en quelque sorte, l'adoption des nouvelles thérapies recommandées dans la pratique clinique en évaluant l'utilisation du sacubitril/valsartan seulement 2 ans après sa mise sur le marché canadien.

Adoption des nouveaux agents thérapeutiques

Depuis ce projet, les résultats des études *DAPA-HF* (14) et *EMPEROR-Reduced* (217) ont induit un changement de paradigme dans le traitement de l'ICFER, les dernières lignes directrices canadiennes publiées en 2021 prônant dorénavant une quadruple thérapie incluant les iSGLT2, nonobstant la présence de diabète (27). Ainsi, il devient alors crucial à l'amélioration des soins médicaux d'étudier l'adoption de cette nouvelle classe pharmacologique dans la pratique clinique en IC et de comprendre, par le fait même, quelles sont les limitations à la mise en application de ces connaissances théoriques. Notamment, il est pertinent d'évaluer leur utilisation par les cliniciens pour le traitement de l'ICFER depuis leur remboursement au Canada en 2020 pour cette indication, sachant que ces agents ont démontré des résultats remarquables des essais cliniques dès les premières semaines après leur initiation. Ce rapport aurait alors pour objectifs de reconnaître

les failles dans la prise en charge des patients atteints d'ICFER et d'y remédier, pour éventuellement favoriser les soins de santé offerts à ces patients et réduire les hospitalisations et les décès qui y sont associés. En comprenant davantage l'adoption des iSGLT2 par les professionnels de la santé très tôt après leur mise sur le marché, et en identifiant les enjeux encourus, il devient nettement plus évident de développer des stratégies afin de permettre une implantation beaucoup plus facile et rapide des éventuels agents pharmacologiques développés et prouvés efficaces dans la pratique clinique. Parallèlement, il serait intéressant de refaire cette analyse à travers le Québec, en incluant les patients suivis dans les 43 cliniques d'IC affiliées à la SQIC, afin de confirmer nos trouvailles.

Développement d'un système informatisé d'aide à la décision clinique (SIADC)

Bien que nous ayons justifié la majorité des écarts entre les lignes directrices et la pratique clinique par les limitations physiologiques et biologiques ne permettant plus l'intensification des doses prescrites aux cibles recommandées propres à chaque patient, l'inertie clinique persiste puisqu'une proportion non négligeable de patients demeurent réellement sous-traités. Compte tenu de ces lacunes, une opportunité pour un programme interventionnel se présente dans le but de potentiellement améliorer la prise en charge et le pronostic des patients atteints d'ICFER.

Les systèmes informatisés d'aide à la décision clinique (SIADC) sont de plus en plus présents dans la pratique médicale. Il s'agit de systèmes d'information contemporains conçus pour assister et améliorer la prise de décision. Les DMÉ sont interrogés sur des caractéristiques clés des patients, qui sont ensuite appariées avec un logiciel basé sur les connaissances du moment. À l'aide de ces données, des algorithmes sont exécutés pour générer des recommandations spécifiques à chaque patient, conformément aux directives de pratique. Ces recommandations comprennent généralement de nouveaux diagnostics possibles, des prescriptions médicamenteuses personnalisées et des informations sur le pronostic, dont tous se sont avérées bénéfiques à l'amélioration des issues cliniques des patients et à l'optimisation de l'efficacité des soins (218-221).

Au cours des deux dernières décennies, de nombreux essais contrôlés (222-227) et revues systématiques (218) ont mis de l'avant l'importance des SIADC dans la pratique médicale, ayant démontré une amélioration dans les processus de soins et des issues cliniques des patients lorsqu'un

programme interventionnel était intégré directement dans le DMÉ. Cependant, bien que les SIADC permettent la standardisation des soins et l'amélioration de la gestion des maladies chroniques (228, 229), ils n'ont toujours pas encore été mis en place dans les établissements spécialisés en IC. Dans une récente étude menée au sein de cliniques ambulatoires de première ligne incluant 20 équipes de soins, 109 cliniciens (médecins généralistes et internistes) et 16 310 patients dont 147 atteints d'ICFER, le SIADC intégré au DMÉ a démontré un impact favorable, bien que modeste, sur l'adhésion aux lignes directrices pour la prise en charge de ces patients atteints d'ICFER. En effet, des ajustements de la médication pour optimiser le traitement pharmacologique ont été entrepris dans 11 des 92 rencontres (12 %) pour les cliniciens de la cohorte d'intervention et 2 des 104 rencontres (2 %) pour ceux de la cohorte contrôle (OR= 7,6, 95%IC : 1,2-47,5; p=0,03). Une façon d'expliquer, du moins en partie, ces taux de changements discrets est la pénétrance limitée du SIADC dans la pratique, étant donné que seulement 17% des alertes ont été examinées (230, 231). Cette limitation dans l'utilisation de cet outil a également été observée dans d'autres essais cliniques (232-234). Par conséquent, le fait de générer des alertes dans une fenêtre qui apparaît sous forme d'un *pop-up* et d'exiger la documentation des raisons pour lesquelles les recommandations ne sont pas suivies aurait pour effet d'augmenter l'utilisation de cet outil et, éventuellement, l'adhésion aux lignes directrices (235, 236). Une possibilité future serait d'intégrer l'algorithme développé dans ce présent travail directement dans le logiciel Vision C+, pour ainsi guider les cliniciens dans l'optimisation des thérapies recommandées en fonction des paramètres physiologiques et biologiques de chaque patient, orientant ainsi la prise en charge de l'ICFER au Québec vers une approche plus personnalisée.

Conclusions

Le présent travail nous a permis de faire un portrait détaillé de la prise en charge spécialisée des patients atteints d'ICFER au Québec, à partir des données présentes dans les DMÉ. Il s'agit des premières trouvailles québécoises sur la caractérisation de l'adhésion des cliniciens aux lignes directrices sur l'IC publiées par la SCC en milieu ambulatoire spécialisé puis, la première étude, à notre connaissance, à avoir pris en compte les limitations physiologiques et/ou biologiques individuelles, en plus des doses prescrites, dans la quantification de celle-ci. Pareillement, il s'agit de la première étude à avoir évalué l'impact réel des différents niveaux d'adhésion aux recommandations sur les issues cliniques des patients suivis en clinique d'IC. Dernier point, mais non le moindre, ce travail figure parmi les premiers à avoir évalué la pénétrance du sacubitril/valsartan dans la pratique clinique, seulement deux ans après sa mise sur le marché.

Pour conclure, les taux de prescription des différentes classes thérapeutiques recommandées pour la prise en charge de l'ICFER (i.e. bêtabloquant, IECA/ARA, ARNI et ARM) de même que les taux d'implantation des dispositifs électrophysiologiques sont excellents et nettement supérieurs à ce qui a été rapporté dans la littérature. En revanche, les taux d'optimisation des thérapies pharmacologiques étaient légèrement moins satisfaisants. Bien que nous ayons pris en considération les paramètres physiologiques et/ou biologiques propres à chacun, environ 10 à 20% des patients demeurent sous-traités, et un autre 20% des patients restent dans une phase de titration prolongée. Certes, ces écarts entre les recommandations et la pratique clinique sont, du moins partiellement, justifiable par les barrières physiologiques et/ou biologiques limitant la prescription des agents pharmacologiques et l'intensification des doses prescrites, ne laissant qu'une place minoritaire à l'inertie clinique.

Parallèlement, l'optimisation de la trithérapie est associée à un risque diminué d'évènements liés à l'IC et de mortalité de toutes causes dans l'année suivant la période d'optimisation de 6 mois, comparativement aux patients réellement sous-traités. Quant à la titration prolongée, bien qu'elle soit plus avantageuse que le sous-traitement en termes d'issues cliniques, elle reflète tout de même une progression de la défaillance cardiaque suggérant que l'optimisation se fasse le plus rapidement possible pour assurer un meilleur pronostic. Pour ce qui est des patients intolérants ou contre-indiqués à recevoir les trois classes de médicaments, ils se retrouvent le plus à risque d'évènements

indésirables, représentant alors une population fragile et à laquelle il faut porter une attention particulière.

Somme toute, l'évaluation de l'adhésion aux lignes directrices doit être affinée et redéfinie pour refléter une médecine plus personnalisée, considérant les limitations physiologiques et/ou biologiques des patients, puisqu'une prise en charge rigide de l'IC avec des doses prédéterminées n'est pas réaliste, ne convenant pas à tous. Ainsi, tous les efforts devront être mis en place pour assurer l'optimisation des thérapies recommandées le plus rapidement possible, et en fonction des caractéristiques cliniques et paracliniques, afin d'améliorer le pronostic des patients atteints d'ICFER suivis en milieu ambulatoire spécialisé et éventuellement, réduire le fardeau que pose ce syndrome sur le système de santé québécois.

Références bibliographiques

1. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360-9.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.
4. Wong CW, Tafuro J, Azam Z, et al. Misdiagnosis of Heart Failure: A Systematic Review of the Literature. *J Card Fail.* 2021;27(9):925-33.
5. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(14):1439-50.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
7. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
8. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
9. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
11. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55.

12. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-302.
13. P Lechat, KW Brunhuber, R Hofmann, et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36.
16. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
17. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93.
18. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16.
19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
20. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
21. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail*. 2020;8(7):523-36.
22. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(2):73-84.
23. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488-504.
24. Ranek M, Berthiaume J, Kirk J, et al. Pathophysiology of heart failure and an overview of therapies. 2022:149-221.

25. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35.
26. Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810.
27. McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37(4):531-46.
28. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421.
29. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
30. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66.
31. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2365-83.
32. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1076-84.
33. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):514-22.
34. Teng T-HK, Tromp J, Tay WT, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *The Lancet Global Health.* 2018;6(9):e1008-e18.
35. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1414-23.

36. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1883-90.
37. Poelzl G, Altenberger J, Pacher R, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):83-9.
38. Ferreira JP, Rossignol P, Machu JL, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1284-93.
39. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail*. 2008;1(2):98-106.
40. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351(6):543-51.
41. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1326-34.
42. van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, et al. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1143-51.
43. Cullington D, Goode KM, Cleland JG, Clark AL. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart*. 2011;97(23):1961-6.
44. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, Smeele FJ, et al. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHECK-HF Registry. *JACC Heart Fail*. 2019;7(1):13-21.
45. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th ed: Saunders; 1992.
46. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-617.

47. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021.
48. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine.* 2018;46(10):587-93.
49. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.
50. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9.
51. Solomon SD, Vaduganathan M, B LC, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation.* 2020;141(5):352-61.
52. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(6):719-34.
53. American Heart Association. Heart Failure Signs and Symptoms Heart.org [Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/warning-signs-of-heart-failure>].
54. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):365-71.
55. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433.
56. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187-214.
57. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):263-76.
58. Plitt GD, Spring JT, Moulton MJ, Agrawal DK. Mechanisms, diagnosis, and treatment of heart failure with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(8):579-89.

59. Han JC, Pham T, Taberner AJ, Loiselle DS, Tran K. Solving a century-old conundrum underlying cardiac force-length relations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(4):H781-H93.
60. Kultz-Buschbeck JP, Drake-Holland A, Noble MIM, Lohff B, Schaefer J. Rediscovery of Otto Frank's contribution to science. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;119:96-103.
61. Chaui-Berlinck JG, Monteiro LHA. Frank-Starling mechanism and short-term adjustment of cardiac flow. *J Exp Biol*. 2017;220(Pt 23):4391-8.
62. Elrefaei A, Salem H, Khamis H, Moustafa YJRoP, Sciences B. Heart Failure: Review on Pathophysiology and Pharmacological Therapy. 2022;6(3):1-13.
63. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, Van Craenenbroeck EM. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. *Front Physiol*. 2019;10:638.
64. Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci WS. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation*. 2008;118(8):863-71.
65. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114(11):1815-26.
66. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1189-206.
67. Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):33-45, vii.
68. Madamanchi A. Beta-adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. *Mcgill J Med*. 2007;10(2):99-104.
69. Post SR, Hammond HK, Insel PA. Beta-adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:343-60.
70. Motiejunaite J, Amar L, Vidal-Petiot E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(3-4):193-7.
71. Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2013;113(6):739-53.
72. de Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New Insights in Cardiac beta-Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. *Front Pharmacol*. 2018;9:904.

73. Woo AY, Xiao RP. beta-Adrenergic receptor subtype signaling in heart: from bench to bedside. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(3):335-41.
74. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-8.
75. Cao J, O'Sullivan J, Lal S. Pathophysiology of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Heart Failure: CRC Press;* 2022. p. 22-31.
76. Rea ME, Dunlap ME. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(1):87-92.
77. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, vasopressin. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing;* 2020.
78. Kim HN, Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011;123(18):2015-9.
79. Baughman KL. B-type natriuretic peptide -- a window to the heart. *N Engl J Med.* 2002;347(3):158-9.
80. Lin DC, Diamandis EP, Januzzi JL, Jr., Maisel A, Jaffe AS, Clerico A. Natriuretic peptides in heart failure. *Clin Chem.* 2014;60(8):1040-6.
81. Mehra MR, Park MH, Landzberg MJ, Lala A, Waxman AB. Right heart failure: toward a common language. *Pulm Circ.* 2013;3(4):963-7.
82. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 2008;117(13):1717-31.
83. Goursaud S, du Cheyron D. Le syndrome cardiorenal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge. *Réanimation.* 2014;23(6):585-94.
84. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev.* 2019;5(3):140-6.
85. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106(24):3068-72.
86. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2019;40(47):3859-68c.
87. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *The American Journal of Cardiology.* 1974;34(1):29-34.

88. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*. 1991;68(1):85-9.
89. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
90. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ*. 2000;321(7255):215-8.
91. Heart & Stroke Foundation. 2016 Report on the Health of Canadians: The Burden of Heart Failure. 2016:12 pages.
92. Heart & Stroke Foundation. Heart Failure in Canada: Complex, Incurable and on the Rise. 2022.
93. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
94. Tran DT, Ohinmaa A, Thanh NX, et al. The current and future financial burden of hospital admissions for heart failure in Canada: a cost analysis. *CMAJ Open*. 2016;4(3):E365-E70.
95. Aronow WS. Update of treatment of heart failure with reduction of left ventricular ejection fraction. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016;1(1):e106-e16.
96. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?'. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):133-42.
97. Szady AD, Hill JA. Diuretics in heart failure: a critical appraisal of efficacy and tolerability. *Drugs*. 2009;69(17):2451-61.
98. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-55.
99. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(6):387-95.
100. Delanaye P, Scheen AJ. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: A comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab*. 2021;47(6):101285.

101. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1185-95.
102. Klein L, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations. *Am J Cardiol*. 2003;91(9A):18F-40F.
103. Zhao W, Zhao J, Rong J. Pharmacological Modulation of Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8815349.
104. Chatterjee K. Congestive heart failure: what should be the initial therapy and why? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2(1):1-6.
105. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
106. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, et al. Overview of Randomized Trials of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Mortality and Morbidity in Patients With Heart Failure. *JAMA*. 1995;273(18):1450-6.
107. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
108. 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(23):2312-8.
109. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2012;30(3):e156-e66.
110. Taylor AA, Siragy H, Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy, and Safety. 2011;13(9):677-86.
111. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
112. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75.

113. 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. *The Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.
114. Nicolas D, Kerndt CC, Reed M. Sacubitril/Valsartan. In: StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [updated 2022 May 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>.
115. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: historical perspective, mechanisms, and future directions. *Circulation*. 2011;123(21):2414-22.
116. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
117. 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(5):303-10.
118. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57.
119. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689-97.
120. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2782-95.
121. Jorde UP, Vittorio T, Katz SD, Colombo PC, Latif F, Le Jemtel TH. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(9):1055-7.
122. Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens*. 2003;16(9 Pt 1):781-8.
123. Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(8):844-6.

124. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
125. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
126. O'Rourke ST. Antianginal actions of beta-adrenoceptor antagonists. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(5):95.
127. Ayoub C, Farfan Ruiz AC, Noël N, Brouillette D, Lambert C, Beaulieu P. Pharmacologie du système cardiovasculaire. Précis de pharmacologie: Du fondamental à la clinique. 2e édition ed: Les Presses de l'Université de Montréal; 2015. p. 295-385.
128. Yang J, Liu Y, Fan X, Li Z, Cheng Y. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. *Heart Fail Rev.* 2014;19(6):799-814.
129. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2005;144(3):317-22.
130. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the D, Treatment of Chronic Heart Failure ESoC. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22(17):1527-60.
131. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8.
132. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarsen A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):932-8.
133. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
134. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-90.
135. Savelieva I, Camm AJ. I f inhibition with ivabradine : electrophysiological effects and safety. *Drug Saf.* 2008;31(2):95-107.
136. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.

137. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
138. Tikkanen I, Chilton R, Johansen OE. Potential role of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(2):81-6.
139. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1180-93.
140. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-6.
141. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58.
142. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44.
143. Nikolic M, Zivkovic V, Jovic JJ, et al. SGLT2 inhibitors: a focus on cardiac benefits and potential mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):935-49.
144. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, et al. Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):27-37.
145. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14.
146. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13(1):e006277.
147. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310.
148. Shi L, Zhu D, Wang S, Jiang A, Li F. Dapagliflozin Attenuates Cardiac Remodeling in Mice Model of Cardiac Pressure Overload. *Am J Hypertens*. 2019;32(5):452-9.

149. Dhingra NK, Mistry N, Puar P, et al. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4693-700.
150. Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(14):1847-55.
151. Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science.* 2011;331(6023):1439-43.
152. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53.
153. Alvarez CK, Cronin E, Baker WL, Kluger J. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;56(3):229-47.
154. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
155. Serri K, Lafitte S, Amyot R, Sauve C, Roudaut R. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony. *Can J Cardiol.* 2007;23(4):303-10.
156. Lund LH, Jurga J, Edner M, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2013;34(7):529-39.
157. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
158. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
159. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95.
160. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):998-1005.
161. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet.* 2003;362(9386):777-81.

162. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45.
163. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.
164. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
165. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):33-40.
166. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet*. 2019;393(10175):1034-44.
167. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
168. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
169. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98.
170. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
171. Thorvaldsen T, Lund LH. Focusing on Referral Rather than Selection for Advanced Heart Failure Therapies. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):24-6.
172. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart*. 2019;105(3):252-60.
173. Ginwalla M, Tofovic DS. Current Status of Inotropes in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(4):601-16.
174. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four pillars of heart failure: contemporary pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Open Heart*. 2021;8(1).

175. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84.
176. de Frutos F, Mirabet S, Ortega-Paz L, et al. Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction after ESC 2016 Heart Failure Guidelines: The Linx Registry. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):25-35.
177. Marti CN, Fonarow GC, Anker SD, et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction - opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):286-96.
178. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9.
179. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):825-34.
180. Verhestraeten C, Heggermont WA, Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. *Heart Fail Rev.* 2021;26(6):1359-70.
181. Girerd N, Von Hunolstein JJ, Pellicori P, et al. Therapeutic inertia in the pharmacological management of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2063-9.
182. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical inertia and outpatient medical errors. 2005.
183. Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract.* 2014;5:141-7.
184. Raafs AG, Linssen GCM, Brugts JJ, et al. Contemporary use of devices in chronic heart failure in the Netherlands. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1771-80.
185. Nogueira MA, Brochado M, Nabais I, Batista É, Matias C, Proença G. Is Sacubitril/Valsartan Able to Change the Timing for Implantation of Cardiac Devices in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction? 2022;3(3):88-95.
186. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol.* 2016;32(3):296-310.
187. Boothroyd L, Rossignol M, Jean A, Latulippe R, Tessier A. Levels of medical intervention — levels of care: Portrait of the situation and review of the literature [updated June 2015].

188. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Adherence to guidelines for creatinine and potassium monitoring and discontinuation following renin-angiotensin system blockade: a UK general practice-based cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(1):e012818.
189. Hayes SM, Peloquin S, Howlett JG, et al. A qualitative study of the current state of heart failure community care in Canada: what can we learn for the future? *BMC Health Serv Res*. 2015;15:290.
190. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368-78.
191. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med*. 2009;122(11):1023-8.
192. Chamberlain AM, Boyd CM, Manemann SM, et al. Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction. *Am J Med*. 2020;133(6):e237-e48.
193. Tabish SA. Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century? *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007;1(2):V-VIII.
194. Chockalingam A, Campbell NR, George Fodor J. Worldwide epidemic of hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2006;22(7):553-5.
195. Karnik AA, Gopal DM, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem. *Cardiol Clin*. 2019;37(2):119-29.
196. Yancy CW, Januzzi JL, Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):201-30.
197. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. Treatment and risk in heart failure: gaps in evidence or quality? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):309-15.
198. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72.
199. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, et al. Improving the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting: the IMPROVE HF performance improvement registry. *Am Heart J*. 2007;154(1):12-38.

200. Poon S, Leis B, Lambert L, et al. The State of Heart Failure Care in Canada: Minimal Improvement in Readmissions Over Time Despite an Increased Number of Evidence-Based Therapies. *CJC Open*. 2022;4(8):667-75.
201. Huitema AA, Daoust A, Anderson K, et al. Optimal Usage of Sacubitril/Valsartan for the Treatment of Heart Failure: The Importance of Optimizing Heart Failure Care in Canada. *CJC Open*. 2020;2(5):321-7.
202. Greene SJ, Butler J, Hellkamp AS, et al. Comparative Effectiveness of Dosing of Medical Therapy for Heart Failure: From the CHAMP-HF Registry. *J Card Fail*. 2022;28(3):370-84.
203. Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Squire IB, Clark AL. Effect of frailty on treatment, hospitalisation and death in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(8):1249-58.
204. Mohebi R, Liu Y, Pina IL, et al. Dose-Response to Sacubitril/Valsartan in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(16):1529-41.
205. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
206. Caro J, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:14.
207. Kapelios CJ, Bonou M, Malliaras K, et al. Association of loop diuretics use and dose with outcomes in outpatients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies involving 96,959 patients. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):147-61.
208. Simonavicius J, Knackstedt C, Brunner-La Rocca HP. Loop diuretics in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart Fail Rev*. 2019;24(1):17-30.
209. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, et al. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1357-65.
210. Ducharme A, Doyon O, White M, Rouleau JL, Brophy JM. Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial. *CMAJ*. 2005;173(1):40-5.
211. Diederich T, Burdorf A, Pozehl B, et al. The role of a multidisciplinary heart failure clinic in optimization of guideline-directed medical therapy: HF-optimize. *Heart Lung*. 2022;57:95-101.

212. Patil T, Ali S, Kaur A, et al. Impact of Pharmacist-Led Heart Failure Clinic on Optimization of Guideline-Directed Medical Therapy (PHARM-HF). *J Cardiovasc Transl Res*. 2022.
213. Martinez AS, Saef J, Paszczuk A, Bhatt-Chugani H. Implementation of a pharmacist-managed heart failure medication titration clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(12):1070-6.
214. Bhat S, Kansal M, Kondos GT, Groo V. Outcomes of a Pharmacist-Managed Heart Failure Medication Titration Assistance Clinic. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):724-32.
215. Driscoll A, Currey J, Tonkin A, Krum H. Nurse-led titration of angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-adrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers for people with heart failure with reduced ejection fraction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(12).
216. Barry AR, Lee C. Pharmacist- or Nurse Practitioner-Led Assessment and Titration of Sacubitril/Valsartan in a Heart Failure Clinic: A Cohort Study. *Can J Hosp Pharm*. 2020;73(3):186-92.
217. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
218. Hemens BJ, Holbrook A, Tonkin M, et al. Computerized clinical decision support systems for drug prescribing and management: a decision-maker-researcher partnership systematic review. *Implement Sci*. 2011;6:89.
219. Sim I, Gorman P, Greenes RA, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8(6):527-34.
220. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA*. 2005;293(10):1223-38.
221. Roshanov PS, Fernandes N, Wilczynski JM, et al. Features of effective computerised clinical decision support systems: meta-regression of 162 randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f657.
222. Terrell KM, Perkins AJ, Dexter PR, Hui SL, Callahan CM, Miller DK. Computerized decision support to reduce potentially inappropriate prescribing to older emergency department patients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1388-94.
223. Hicks LS, Sequist TD, Ayanian JZ, et al. Impact of computerized decision support on blood pressure management and control: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2008;23(4):429-41.

224. van Wyk JT, van Wijk MA, Sturkenboom MC, Mosseveld M, Moorman PW, van der Lei J. Electronic alerts versus on-demand decision support to improve dyslipidemia treatment: a cluster randomized controlled trial. *Circulation*. 2008;117(3):371-8.
225. Feldstein A, Elmer PJ, Smith DH, et al. Electronic medical record reminder improves osteoporosis management after a fracture: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(3):450-7.
226. Lester WT, Grant RW, Barnett GO, Chueh HC. Randomized controlled trial of an informatics-based intervention to increase statin prescription for secondary prevention of coronary disease. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):22-9.
227. Filippi A, Sabatini A, Badioli L, et al. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1497-500.
228. Kao DP, Trinkley KE, Lin CT. Heart Failure Management Innovation Enabled by Electronic Health Records. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):223-33.
229. Sequist TD, Gandhi TK, Karson AS, et al. A randomized trial of electronic clinical reminders to improve quality of care for diabetes and coronary artery disease. *J Am Med Inform Assoc*. 2005;12(4):431-7.
230. McKie PM, Kor DJ, Cook DA, et al. Computerized Advisory Decision Support for Cardiovascular Diseases in Primary Care: A Cluster Randomized Trial. *Am J Med*. 2020;133(6):750-6 e2.
231. Kessler ME, Carter RE, Cook DA, et al. Impact of electronic clinical decision support on adherence to guideline-recommended treatment for hyperlipidaemia, atrial fibrillation and heart failure: protocol for a cluster randomised trial. *BMJ Open*. 2017;7(12):e019087.
232. Isaac T, Weissman JS, Davis RB, et al. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):305-11.
233. Drew BJ, Harris P, Zegre-Hemsey JK, et al. Insights into the problem of alarm fatigue with physiologic monitor devices: a comprehensive observational study of consecutive intensive care unit patients. *PLoS One*. 2014;9(10):e110274.
234. Ancker JS, Edwards A, Nosal S, et al. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17(1):36.

235. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ*. 2005;330(7494):765.
236. Bright TJ, Wong A, Dhurjati R, et al. Effect of clinical decision-support systems: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157(1):29-43.

Annexes

Annexe 1. Manuscrit II : résultats des analyses supplémentaires pour 3 groupes (non-publiés).

Tableau 2. – Baseline characteristics according to treatment with triple therapy.

	Overall Population (n=511)	Optimized (n=130)	Undertreated (n=315)	Intolerant/ contraindicated (n=66)	p-value
Demographics, n (%)					
Male	382(74.8)	105(80.8)	226(71.7)	51(77.3)	0.1210
Age, mean (SD)	68.5(13.4)	62.4(13.9)	69.9(12.9)	73.8(10.7)	<0.0001
BMI, mean (SD)*	29.0(5.9)	30.2(5.8)	29.0(5.8)	26.5(5.4)	0.0003
Ethnicity					0.6195
Caucasian	505(98.8)	128(98.5)	311(98.7)	66(100)	
Other	6(1.2)	2(1.5)	4(1.3)	0(0.0)	
Smoker	70(13.7)	23(17.7)	41(13.0)	6(9.1)	0.2162
LVEF at enrollment, mean (SD)	27.7(8.2)	26.4(8.5)	27.9(7.9)	28.8(8.5)	0.1218
Medical History, n (%)					
HF Etiology					0.0645
Ischemic	275(53.8)	60(46.2)	170(54.0)	45(68.2)	
Non-ischemic	153(30.0)	44(33.8)	96(30.5)	13(19.7)	
Other [†]	83(16.2)	26(20.0)	49(15.5)	8(12.1)	

Atrial Fibrillation	159(31.1)	39(30.0)	102(32.4)	18(27.3)	0.6820
Hypertension	308(60.3)	70(53.9)	197(62.5)	41(62.1)	0.2217
History of MI	168(32.9)	41(31.5)	104(33.0)	23(34.9)	0.8938
Stoke/TIA	12(2.3)	0(0.0)	9(2.9)	3(4.6)	0.0875
Peripheral Vascular Disease	37(7.2)	4(3.1)	27(8.6)	6(9.1)	0.1042
Dyslipidemia	330(64.6)	78(60.0)	205(65.1)	47(71.2)	0.2871
Diabetes mellitus	212(41.5)	53(40.8)	128(40.6)	31(47.0)	0.6253
Chronic Kidney Disease	144(28.2)	20(15.4)	93(29.5)	31(47.0)	<0.0001
Asthma	30(5.9)	13(10.0)	16(5.1)	1(1.5)	0.0363
COPD	83(16.2)	20(15.4)	46(14.6)	17(25.8)	0.0787
MAGGIC score, mean (SD)	21.2(8.1)	18.0(7.3)	21.4(7.5)	26.2(9.2)	<0.0001
Clinical					
NYHA Class, n (%)					<0.0001
I	63(12.3)	33(25.4)	20(6.3)	10(15.2)	
II	341(66.7)	82(63.1)	223(70.8)	36(54.5)	
III	103(20.2)	15(11.5)	68(21.6)	20(30.3)	
IV	4(0.8)	0(0.0)	4(1.3)	0(0.0)	
BP (mmHg), mean (SD)					
Systolic	110.0(17.1)	107.4(15.8)	109.8(16.6)	116.3(19.8)	0.0082
Diastolic	64.7(8.9)	65.0(9.0)	64.4(8.8)	65.4(9.0)	0.6506
Heart Rate (bpm), mean (SD)	67.5(11.0)	65.7(10.7)	68.4(11.0)	66.4(11.5)	0.0453
Medication use, n (%)					

Loop Diuretics	312(61.1)	66(50.8)	201(63.8)	45(68.2)	0.0166
Thiazide Diuretics	28(5.5)	2(1.5)	20(6.3)	6(9.1)	0.0493
Beta-blockers	495(96.9)	130(100.0)	310(98.4)	55(83.3)	<0.0001
ACEI, ARB or ARNI	435(85.1)	130(100.0)	271(86.0)	34(51.5)	<0.0001
ARNI	265(51.9)	99(76.2)	149(47.3)	17(25.8)	<0.0001
MRA	435(85.1)	130(100.0)	291(92.4)	14(21.2)	<0.0001
Laboratory, median (Q₁, Q₂)					
Sodium (mmol/L) [‡]	138(137, 140)	138(137, 140)	138(137, 139)	138(136, 140)	0.7051
Serum potassium (mmol/L), mean (SD)	4.3(0.4)	4.3(0.4)	4.3(0.4)	4.3(0.5)	0.9648
eGFR (mL/min/1.73m²), mean (SD)	59.5(25.7)	67.1(23.0)	59.2(23.3)	45.9(35.0)	<0.0001
BUN (mmol)[‡]	9.2(6.6, 13.6)	8.0(6.0, 11.0)	9.3(6.8, 13.6)	11.9(8.2, 22.9)	<0.0001
NT-proBNP (ng/L)[§]	973(357, 2986)	567(207, 1337)	1066(382, 2913)	3104(634,10519)	<0.0001
ECG-Heart Rhythm , n (%)					0.4441
Sinus	328(66.3)	91(72.8)	192(63.2)	45(68.2)	
Atrial Fibrillation	92(18.6)	22(17.6)	60(19.7)	10(15.1)	
Paced	74(14.9)	12(9.6)	51(16.8)	11(16.7)	
Undetermined	1(0.2)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	
QRS width (ms) [¶]	126(102, 158)	124(102, 158)	126(104, 158)	126(104, 160)	0.8586
Electrophysiological Devices, n (%)					
Pacemaker	22(4.3)	2(1.5)	13(4.1)	7(10.6)	0.0123
Defibrillator	170(33.3)	47(36.2)	103(32.7)	20(30.3)	0.6720

CRT-D	104(20.4)	30(23.1)	63(20.0)	11(16.7)	0.5564
CRT-P	15(2.9)	4(3.1)	10(3.2)	1(1.5)	0.7635

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD) or median (Q1, Q3) according to the distribution on the variables. *Body mass index (BMI) data available for 469 patients; †Other HF etiology included valvular, restrictive, hypertrophic, congenital, toxic, and alcoholic cardiomyopathies. ‡Sodium and Blood urea nitrogen (BUN) data available for 510 patients; §NT-proBNP data available for 509 patients; ||Heart rhythm data available for 495 patients; ¶Last QRS duration available for 423 patients. ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor; bpm, beats per minute; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; ECG, electrocardiogram; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ms, milliseconds; NYHA, New York Heart Association; TIA, transient ischemic attack.

Tableau 3. – One-year primary and secondary endpoints, according to adherence to triple therapy (by group).

	Overall Population (n=511)	Optimized (n=130)	Undertreated (n=315)	Intolerant/ contraindicated (n=66)	p-value
Primary composite outcome, n(%)	101(19.8)	11(8.5)	68(21.6)	22(33.3)	<0.0001*
Death from any cause	58(11.4)	5(3.9)	35(11.1)	18(27.3)	<0.0001†
HF Hospitalization	20(3.9)	4(3.1)	13(4.1)	3(4.5)	0.8394
Emergency department visit due to HF	2(0.4)	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)	1.0000

Outpatient intravenous diuretics use	38(7.4)	4(3.1)	25(7.9)	9(13.6)	0.0249‡
CV Hospitalization	29(5.7)	5(3.9)	22(7.0)	2(3.0)	0.2614
All-cause Hospitalization	20(3.9)	3(2.3)	15(4.8)	2(3.0)	0.4424

*There is a significant difference in primary composite outcome between those optimized vs undertreated (p=0.0010) or intolerant/contraindicated (p<0.0001); undertreated vs intolerant/contraindicated (p=0.0411). †There is a significant difference in all-cause death between those undertreated vs optimized (p=0.0148) or intolerant/contraindicated (p=0.0006); intolerant/contraindicated vs optimized (p<0.0001). ‡There is a significant difference in outpatient intravenous diuretics use between those optimized vs intolerant/contraindicated (p=0.0114). CV, cardiovascular; HF, heart failure.

Tableau 4. – Crude risk of 1-year outcomes between treatment groups.

Treatment optimization	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Primary composite outcome			0.0002
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.60	0.37-0.96	0.0349
Undertreated vs Optimized	2.74	1.45-5.18	0.0019
Intolerant/contraindicated vs Optimized	4.59	2.23-9.48	<0.0001
All-cause death			<0.0001
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.38	0.22-0.67	0.0009
Undertreated vs Optimized	2.98	1.17-7.61	0.0222
Intolerant/contraindicated vs Optimized	7.81	2.90-21.04	<0.0001
Emergency department consultation for HF or Intravenous diuretics at the clinic			0.0347
Undertreated vs Intolerant/contraindicated	0.60	0.28-1.29	0.1927
Undertreated vs Optimized	2.87	1.01-8.16	0.0486
Intolerant/contraindicated vs Optimized	4.74	1.46-15.38	0.0095
Hospitalization for worsening HF			0.8466
Cardiovascular hospitalization			0.2863
Hospitalization for other causes			0.4673

Patients are considered optimized if they achieved target doses or maximally tolerated doses due to physiological and/or biological limitations. HF, heart failure.

Tableau 5. – Predictors of 1-year primary composite outcome following a 6-month period of optimization with triple therapy in patients with HFrEF.

Variables	Univariable		Multivariable	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
	(n=511)		(n=511)	
Age, per 1-yr increase	1.05 (1.03-1.07)	<0.0001		
Sex (female vs male)	0.77 (0.47-1.24)	0.2777		
BMI*, per 1 kg/m ² increase	0.97 (0.93-1.00)	0.0564		
HF etiology		0.0036		

Ischemic vs non-ischemic	2.08 (1.26-3.42)	0.0039		
Ischemic vs Other	2.03 (1.08-3.84)	0.0287		
LVEF, per 5% absolute increase	0.91 (0.82-1.00)	0.0520		
NYHA class III-IV vs I-II	3.16 (2.13-4.70)	<0.0001	1.94 (1.29-2.92)	0.0015
Heart rate, per 1-bpm increase	1.00 (0.99-1.02)	0.7184		
Systolic BP, per 1-mmHg increase	0.99 (0.98-1.00)	0.1474		
eGFR, per 10-unit increase	0.71 (0.64-0.78)	<0.0001		
Use of loop diuretics (yes vs no)	5.95 (3.18-11.12)	<0.0001	4.33 (2.28-8.20)	<0.0001
Atrial Fibrillation (yes vs no)	1.72 (1.16-2.56)	0.0068	1.50 (1.00-2.23)	0.0475
Peripheral vascular disease[†] (yes vs no)	2.87 (1.76-4.69)	<0.0001	2.19 (1.33-3.61)	0.0021
Hypertension (yes vs no)	1.55 (1.02-2.37)	0.0423		
Diabetes Mellitus (yes vs no)	1.87 (1.27-2.77)	0.0017		
COPD (yes vs no)	2.00 (1.28-3.13)	0.0023		
CRT (yes vs no)	1.09 (0.69-1.72)	0.7031		
ICD (yes vs no)	1.18 (0.79-1.74)	0.4218		
Triple Therapy		0.0002		0.0091
Undertreated vs optimized[‡]	2.74 (1.45-5.18)	0.0019	1.97 (1.03-3.75)	0.0397
Intolerant/contraindicated vs optimized	4.59 (2.23-9.48)	<0.0001	3.16 (1.50-6.63)	0.0024

Values are hazard ratio (HR) with 95% confidence interval and p-value. *42 were excluded due to missing BMI data; †Peripheral vascular disease included stroke and transient ischemic attack; ‡Patients are considered optimized if they achieved target doses or maximally tolerated doses due to physiological and/or biological limitations. Bpm, beat per minute; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; HF, heart failure; HFrEF, heart failure and reduced ejection fraction; HR, hazard ratio; ICD, implantable cardioverter defibrillator; NYHA, New York Heart Association.