

Université de Montréal

La pharmacogénomique de l'insuffisance cardiaque : revue systématique de la littérature
et présentation d'une cohorte de patients atteints d'insuffisance cardiaque

par Fannie Mottet

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de M. Sc. en Sciences pharmaceutiques,
option Pharmacogénomique

Août 2017

© Fannie Mottet, 2017

Résumé en français

Contexte. L'insuffisance cardiaque (IC) touche 1 à 2% de la population et sa prévalence menace d'augmenter dans la population vieillissante. L'IC et ses nombreux facteurs de risque ont une forte composante héréditaire. Il existe plusieurs phénotypes d'IC qui se démarquent par leurs mécanismes physiopathologiques et leur pronostic.

Objectif. Ce mémoire vise dans un premier temps à faire état des connaissances actuelles sur la pharmacogénomique de l'IC et, dans un deuxième temps, à décrire une cohorte de patients atteints d'IC montée dans la cadre d'une étude cas-contrôle. Les caractéristiques descriptives de différents sous-groupes de patients sont présentées et comparées avec les données épidémiologiques actuelles.

Résultats. 829 patients atteints d'IC qui ont participé au projet de la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal étaient éligibles à notre étude. L'âge moyen de ces cas est de 66,1 ± 10,2 ans et 76,6% sont des hommes. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) médiane est 38% (intervalle interquartile : 28-52%) et 55,0% des cas sont d'étiologie ischémique. L'IC à FEVG réduite représente 55,4% des sujets; les phénotypes d'IC à FEVG intermédiaire et préservée représentent 11,2% et 33,4%, respectivement.

Conclusion. Le phénotype d'IC à FEVG préservée est sous-représenté dans notre cohorte par rapport à ce qui est décrit dans la littérature scientifique, avec un nombre plus élevé d'hommes et l'étiologie ischémique majoritaire. Ceci s'explique par le fait que l'Institut de cardiologie est un centre référent de greffe. Toutefois, les caractéristiques des principaux phénotypes d'IC concordent avec la littérature scientifique, ce qui suggère que les phénotypes d'IC dans notre cohorte sont représentatifs de ces sous-populations.

Mots-clés: Insuffisance cardiaque, génomique, pharmacogénomique, médecine personnalisée, fraction d'éjection, étude cas-contrôle

Résumé en anglais

Context. Heart failure (HF) affects 1 to 2% of the population and its prevalence is expected to increase in the aging population. Recent evidence suggests that HF and associated risk factors are heritable. HF has multiple phenotypes each associated with different risk factors, pathophysiology and prognosis.

Objective. This project presents the current knowledge on HF pharmacogenomics found in the scientific literature and describes a cohort of HF patients who participated in a case-control study. The characteristics of different subgroups are presented and compared to current epidemiologic data.

Results. We recruited 829 HF patients who participated in the Montreal Heart Institute biobank project. The mean age is $66,1 \pm 10,2$ years and 76,6% are male. The median left ventricular ejection fraction (LVEF) is 38% (interquartile range: 28–52%) and ischemic etiology accounts for 55,0% of HF cases. The HF with a reduced LVEF phenotype represents 55,4% of participants while 11,2% and 33,4% of cases have HF with a mid-range LVEF and HF with a preserved LVEF, respectively.

Conclusion. The HF with a preserved LVEF phenotype was underrepresented in our cohort compared to what is expected in the scientific literature. We report more men and ischemic etiology, which could be explained by the fact that the Montreal Heart Institute is a reference center for transplantation. Characteristics of the major HF phenotypes are consistent with those reported in the scientific literature, thus suggesting that our cohort is representative of these sub-groups.

Keywords: Heart failure, genomics, pharmacogenomics, individualized medicine, ejection fraction, case-control study

Table des matières

Résumé en français	ii
Résumé en anglais	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Sigles et abréviations	ix
Remerciements	xiii
Chapitre 1. Introduction	1
1.1. L'insuffisance cardiaque	1
1.1.1. Généralités	1
1.1.2. Signes et symptômes.....	2
1.1.3. Pathophysiologie	6
1.1.4. Les types d'IC	16
1.2. Le traitement de l'IC	24
1.2.1. Les lignes directrices	24
1.2.2. Objectifs de traitement.....	25
1.2.3. Traitement pharmacologique de l'HFpEF.....	26
1.2.4. Le traitement de la HFpEF	37
1.2.5. La prise en charge des comorbidités.....	39
1.3. Causes potentielles de la réponse variable au traitement.....	40
1.3.1. L'inhibition incomplète du SRAA.....	40
1.3.2. Évidence d'une réponse différentielle selon l'origine ethnique	40
1.4. L'héritabilité de l'IC.....	41
1.4.1. Héritabilité dans des études parents-enfants.....	41
1.4.2. Héritabilité de l'activité neurohormonale.....	41
1.4.3. Génomique de l'IC	42
1.5. La pharmacogénomique de l'IC.....	48
1.5.1. L'isoenzyme CYP2D6	49

1.5.2. Le polymorphisme <i>ADRB1</i> Arg389Gly.....	50
1.5.3. Les associations avec le gène <i>GRK5</i>	51
1.6. La Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal.....	52
1.7. L'étude GIANT.....	52
1.7.1. Hypothèse de GIANT.....	53
1.7.2. Objectifs de GIANT.....	53
1.7.3. Devis de l'étude.....	53
1.7.4. Participants.....	54
1.7.5. Considérations génétiques.....	54
Chapitre 2. Objectifs du mémoire.....	56
Chapitre 3. Article de revue systématique.....	57
3.1. Méthodes.....	57
3.1.1. Stratégies de recherche.....	57
3.1.2. Rédaction de l'article.....	61
Titre de l'article : Pharmacogenomics of Heart Failure : A Systematic Review	63
Contribution des coauteurs.....	64
Abstract.....	65
Chapitre 4. Population de l'étude GIANT	129
4.1. Méthodes.....	129
4.1.1. Sélection des patients du groupe des cas.....	129
4.1.2. Collecte des données.....	130
4.1.3. Création de sous-groupes.....	135
4.1.4. Considérations statistiques.....	135
4.1.5. Considérations éthiques.....	136
4.2. Résultats.....	137
4.2.1. Description du groupe des cas au début de l'étude.....	137
4.2.2. Stratification en sous-groupes d'IC.....	141
4.3. Discussion.....	154
4.3.1. Caractéristiques du groupe des cas.....	154
4.3.2. L'HF _r EF et l'HF _p EF.....	156

4.3.3. L'IC à FEVG récupérée et l'HFpEFp.....	159
4.3.4. L'HFmrEF.....	161
4.4. Implications et perspective	162
4.5. Limites	163
Chapitre 5. Conclusion	167
Bibliographie.....	170
Annexe I. Tableau supplémentaire de l'article.....	xv

Liste des tableaux

Tableau I. Critères diagnostiques de l'étude de Framingham.....	3
Tableau II. Comparaison des échelles de classification de l'IC.....	5
Tableau III. Interprétation des concentrations de peptides natriurétiques en IC.....	12
Tableau IV. Deux hypothèses sur la classification phénotypique de l'IC selon la FEVG réduite ou préservée	22
Tableau V. Définition des différents types d'IC selon la FEVG	23
Tableau VI. Agents pharmacologiques recommandés pour le traitement de l'HFReF.....	26
Tableau VII. Survol des cohortes du consortium CHARGE.....	44
Tableau VIII. Liste des renseignements inclus dans la revue de dossiers	134
Tableau IX. Caractéristiques des patients insuffisants cardiaques au début de l'étude (N=829)	138
Tableau X. Caractéristiques de la population au début de l'étude selon le type d'IC (N=773, patients greffés exclus)	143
Tableau XI. Comparaison entre la HFReF, la HFpEFp et l'IC à FEVG récupérée	149
Tableau XII. Synthèse des principales caractéristiques observées dans les différentes catégories d'IC.....	159

Liste des figures

Figure 1. Physiopathologie de l'IC.....	6
Figure 2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone	9
Figure 3. Mouvements de calcium dans le myocyte.....	15
Figure 4. Hypertrophies concentrique et excentrique	19
Figure 5. Processus de sélection d'articles pour la revue systématique.....	62
Figure 6. Fenêtres de temps considérées pour la revue de dossiers.....	132
Figure 7. Répartition de la population des cas en différents sous-groupes.....	142
Figure 8. Distribution des causes principales pour chaque type d'IC.	153

Sigles et abréviations

ACC-AHA: *American College of Cardiology-American Heart Association*

ADN : acide désoxyribonucléique

ADRA2C: récepteur adrénurgique de type alpha-2c (gène)

ADRB1: récepteur adrénurgique de type bêta-1 (gène)

AGTR1: récepteur de type 1 de l'angiotensine II

AGTR2: récepteur de type 2 de l'angiotensine II

ARA: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

AR β 1: récepteur adrénurgique de type bêta-1

AR β 2: récepteur adrénurgique de type bêta-2

ATP: adénosine triphosphate

AVP: arginine-vasopressine

BAG3: athanogène 3 associé au lymphome de cellule B de type 2

BEST: *Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial*

BNP: peptide natriurétique de type B

CHARGE: *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology*

CHARM: *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CLCNKA: Chloride Voltage-Gated Channel Ka (gène)

CMTM7: CKLF Like MARVEL Transmembrane Domain Containing 7 (gène)

CYP: cytochrome P450

DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé

ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine

EDN1: endothéline-1 (gène)

ET-1: endothéline-1

FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche

FRMD4B: FERM Domain Containing 4B (gène)

GIANT: Genomic Determinants and Pharmacogenomic Markers of Heart Failure in the Montreal Heart Institute Genetic Cohort

HCG22: Human Leukocyte Antigen complex group 22 (gène)

HFmrEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire (*heart failure with a mid-range ejection fraction*)

HFpEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (*heart failure with a preserved ejection fraction*)

HFpEFp: phénotype d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée persistant

HFrfEF: insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (*heart failure with a reduced ejection fraction*)

HSPB7: Heat shock protein binding 7 (gène)

IC: insuffisance cardiaque

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

LMNA: lamine A (gène)

LRIG3: leucin-rich immunoglobulin-like protein 3 (gène)

ARM: antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

MYBPC3: *cardiac protein-binding myosin* (gène)

MYH7: *myosin heavy chain 7* (gène)

NCX: échangeur cationique Na⁺/Ca²⁺

NT-proBNP: fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B

NYHA: *New York Heart Association*

PLN: phospholambane (gène)

SADR: système adrénergique

SERCA: pompe Ca²⁺-ATPase du réticulum sarco-/endoplasmique

SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone

TTN: titine (gène)

USP3: *ubiquitin-specific protease 3* (gène)

Val-HeFT: *Valsartan Heart Failure Trial*

*À Monique et Jean Marius,
qui m'ont appris qu'aucun rêve n'est trop beau.*

Merci pour votre patience et de croire en moi.

*À mon meilleur ami, mon partenaire et mon amour, Gregory.
Pour toutes ces présentations que tu as écoutées sans comprendre.*

Merci d'être là.

Remerciements

Derrière chaque accomplissement se trouvent des personnes formidables qui contribuent directement ou indirectement à nos réussites.

J'aimerais remercier d'abord et avant tout mon directeur Simon de Denus pour sa disponibilité exemplaire et ses nombreux conseils. Par ses interventions de qualité, il m'a inspirée à toujours viser plus haut. Il a été une source de motivation intarissable pour moi depuis la fin de mon baccalauréat. Que ce soit dans mes projets ou dans mes demandes de bourse, il a toujours trouvé le temps pour me relire et m'aider. Encore aujourd'hui, je suis persuadée qu'il a 26h dans ses journées.

Je remercie Sandra Korol, mentor et amie tout au long de mon parcours. Source inépuisable de conseils et de documents de référence, elle a su me guider et me rassurer par son calme et sa gentillesse.

Je souhaite aussi remercier Dr Michel White et son équipe qui m'ont accueillie à bras ouverts – et avec de nombreux desserts; leur contact a toujours été chaleureux et attentionné. Un merci tout spécial à Hélène Brown et Maria Ida Dardes pour leur humour et leur présence constante.

Merci également à David Busseuil et l'équipe de la Biobanque pour leur patience et leur collaboration. Merci à Marie-Pier Dubé du MHICC pour ses nombreux conseils toujours excellents.

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes et institutions qui ont cru en moi et m'ont appuyée financièrement durant ma maîtrise : les facultés de pharmacie et des études supérieures et post-doctorales de l'Université de Montréal, l'Institut de cardiologie de Montréal, le fonds de bourses Brian White-Guay et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Ces bourses ont été un important soutien et un puissant encouragement.

Je suis fière de mon parcours, ne serait-ce que pour avoir eu la chance de côtoyer ces personnes extraordinaires.

Chapitre 1. Introduction

1.1. L'insuffisance cardiaque

1.1.1. Généralités

L'insuffisance cardiaque (IC) est un état clinique complexe qui touche environ 1 à 2% de la population des pays industrialisés et dont la prévalence dépasse le cap des 10% chez les personnes âgées de 70 ans et plus^{1,2}. Chez les Canadiens âgés de 40 ans et plus, la prévalence de l'IC atteignait 669 600 (3,6%) en 2013³. Cette prévalence augmente conjointement avec le vieillissement de la population, la sédentarisation et l'amélioration de la survie suite à des évènements coronariens⁴. On comptait 5,2 nouveaux cas pour 1000 Canadiens âgés de 40 ans et plus entre 2012 et 2013³. L'IC se caractérise par des atteintes fonctionnelles ou structurelles qui résultent en une réduction du débit cardiaque ou une élévation des pressions intracardiaques qui limite la capacité du cœur à répondre aux besoins métaboliques du corps⁵⁻⁷. Toujours au Canada, l'IC était responsable de 64 174 hospitalisations entre 2015 et 2016⁸. La mortalité à 5 ans est d'environ 50%⁹. Le diagnostic d'IC est fréquemment compliqué de comorbidités telles que le diabète¹⁰, l'hypertension, l'infarctus du myocarde et la maladie coronarienne^{7,10}. Ces maladies jouent un rôle causal dans le processus physiopathologique de l'IC et y sont donc fortement associées¹¹. De plus, les patients atteints d'IC sont susceptibles à l'hypertrophie cardiaque et aux arythmies, ce qui fait augmenter leur risque d'évènements cardiovasculaires⁷.

Les mécanismes physiopathologiques qui peuvent mener à l'IC sont nombreux et coexistent souvent chez un même patient⁷. Ceux-ci comptent notamment tout événement qui crée un dommage au myocarde et les conditions qui perturbent la dynamique cardiaque de façon chronique. Plus spécifiquement, l'ischémie rencontrée dans la maladie coronarienne et l'infarctus du myocarde est l'une des principales causes d'IC^{12,13}. Environ 40% des cas d'IC y sont attribuables. La cardiomyopathie dilatée serait responsable d'environ le tiers des cas d'IC alors que les maladies valvulaires et l'hypertension artérielle causeraient respectivement 12 et 10% des cas d'IC¹². D'autres causes moins fréquentes comprennent la myocardite virale, les maladies infiltratives, l'éthylisme, l'exposition à des substances cardiotoxiques comme les anthracyclines ou encore la grossesse^{7,12}. Dans certains cas, les arythmies peuvent aussi causer l'IC⁷.

1.1.2. Signes et symptômes

La présence des symptômes est essentielle au diagnostic d'IC, bien que ceux-ci soient peu spécifiques et inconstants d'un patient à l'autre⁷. L'étude de Framingham propose un ensemble de critères majeurs et mineurs pour établir le diagnostic; ces-derniers sont présentés dans le Tableau I¹⁴. Les patients souffrant d'IC se plaignent souvent de fatigue, d'essoufflement et de perte d'appétit⁵. D'autres symptômes courants sont l'orthopnée, la tolérance réduite à l'exercice et la dyspnée paroxystique nocturne⁷. Les signes typiques d'IC peuvent apparaître plus tard dans la maladie et sont souvent associés avec la rétention liquidienne qui accompagne l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)¹³. Parmi ceux-ci on trouve l'œdème des membres inférieurs, un

reflux hépato-jugulaire et une élévation de la pression veineuse jugulaire^{5,7}. Pour cette raison, les diurétiques sont souvent utilisés en IC pour contrôler les symptômes¹³ et la nécessité d'une augmentation de dose peut être perçue comme un signe de détérioration de l'état du patient. À l'examen, un choc apexien déplacé ou élargi peut dénoter une hypertrophie du ventricule gauche⁷. Un bruit de galop peut aussi être entendu à l'auscultation⁷.

L'échocardiographie est un examen de choix pour identifier les atteintes structurelles ou fonctionnelles du cœur. Notamment, une évaluation précoce des patients à risque d'IC pourrait permettre l'identification et la prise en charge de ceux-ci avant qu'ils développent une IC clinique⁷.

Tableau I. Critères diagnostiques de l'étude de Framingham¹⁴

Critères majeurs	Critères mineurs
Orthopnée ou dyspnée paroxystique nocturne	Toux nocturne
Distension des veines jugulaires	Dyspnée à l'effort
Râles pulmonaires	Effusion pleurale
Cardiomégalie	Hépatomégalie
Œdème aigu pulmonaire	Œdème aux chevilles
Bruit de galop	Capacité vitale réduite au tiers de sa valeur maximale
Pression veineuse augmentée > 16 cm d'eau	
Temps de circulation ≥ 25 sec	Tachycardie ≥ 120 bpm
Reflux hépatojugulaire	
Perte de poids ≥ 4,5 kg en 5 jours attribuable à une intervention thérapeutique pour insuffisance cardiaque	Perte de poids ≥ 4,5 kg en 5 jours attribuée à une cause autre qu'une intervention pour insuffisance cardiaque

Un diagnostic d'insuffisance cardiaque peut être posé en présence de deux critères majeurs ou d'un critère majeur et deux critères mineurs.

La classe fonctionnelle

Comme les manifestations de l'IC varient d'un patient à l'autre, la sévérité de cette maladie se mesure le plus souvent par l'évaluation des symptômes et de leur impact sur la vie quotidienne du patient. La classification fonctionnelle de la *New York Heart Association* (NYHA)¹⁵ est une échelle de quatre catégories utilisée tant dans la pratique usuelle que lors d'études cliniques. L'évaluation de la classe fonctionnelle des patients est faite par un médecin à l'aide de questions ciblées. La classe fonctionnelle NYHA corrèle avec la survie des patients¹⁶. L'échelle NYHA est présentée dans le Tableau II.

Les stades d'IC

Outre la classification fonctionnelle NYHA, l'évolution de l'IC peut être située sur l'échelle proposée par l'*American College of Cardiology-American Heart Association* (ACC-AHA)¹⁷. Cette méthode met l'accent sur l'évolution de la maladie et propose quatre stades de progression de l'IC : le stade A représente un haut risque d'IC, le stade B indique la présence d'une anomalie structurelle cardiaque qui est fortement associée avec l'IC, le stade C marque le début de l'IC symptomatique et le stade D décrit un état d'IC avancée et la persistance des symptômes malgré une thérapie jugée optimale¹⁷. Contrairement à la classification fonctionnelle, la progression entre les stades ne peut être renversée.

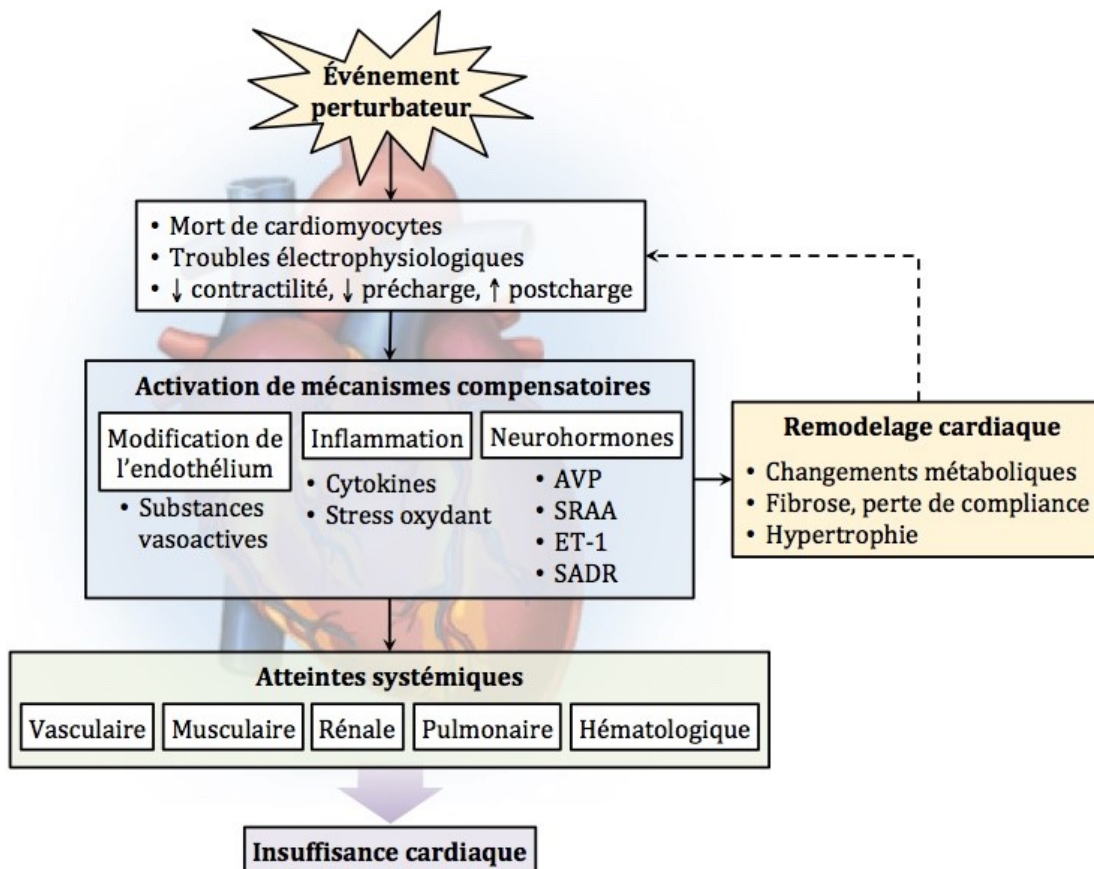
Tableau II. Comparaison des échelles de classification de l'IC

Classification ACC-AHA ¹⁷		Classification fonctionnelle NYHA ¹⁵	
Basée sur la progression de la maladie		Basée sur l'évolution des symptômes	
A	Présence de facteurs de risque de développer l'IC; Pas d'évidence structurelle d'atteinte cardiaque; Intervention basée sur la prévention ou la réduction des facteurs de risque.		
B	Évidence structurelle de maladie cardiaque en l'absence de symptômes d'IC; Intervention pharmacologique.	I	Aucune limitation de l'activité physique; Le patient est asymptomatique.
C	Présence ou antécédents de symptômes d'IC; Intervention pharmacologique pouvant s'accompagner de dispositifs de gestion du rythme cardiaque.	II	Légère limitation de l'activité physique, un effort ordinaire entraîne de la dyspnée, fatigue ou palpitations; Le patient est confortable au repos.
		III	Limitation marquée de l'activité physique, les symptômes apparaissent lors d'une activité physique d'intensité réduite; Le patient est confortable au repos.
		IV	Incapacité au moindre effort, l'inconfort s'accroît avec l'intensité de l'exercice; Les symptômes persistent au repos.
D	IC réfractaire ou terminale nécessitant des interventions plus poussées.		

ACC-AHA : American College of Cardiology-American Heart Association, IC : insuffisance cardiaque, NYHA : New York Heart Association.

1.1.3. Pathophysiologie

L'IC se développe progressivement suite à un événement qui endommage le myocarde ou perturbe sa contractilité. Cet événement initial peut être soit subit ou insidieux et engendre des mécanismes compensatoires maladaptatifs associés avec l'hypertrophie et le remodelage cardiaques¹⁸. La Figure 1 illustre l'évolution graduelle vers l'IC suite à un stress aigu ou chronique au myocarde. Les divers mécanismes physiopathologiques qui contribuent au remodelage cardiaque sont décrits plus bas.



AVP : arginine-vasopressine, ET-1 : endothéline-1, SADR : système adrénérique, SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone.

Figure 1. Physiopathologie de l'IC

Le remodelage cardiaque observé en IC se caractérise par la dilatation du ventricule gauche ou un changement de sa forme globale¹⁹. Une forme plus sphérique du ventricule hypertrophié contribue à la perte d'efficacité de la contraction, en plus de perturber le fonctionnement des muscles papillaires des valves. Ce phénomène favorise la régurgitation valvulaire qui évolue en surcharge ventriculaire et exacerbe encore plus les mécanismes maladaptatifs¹⁹.

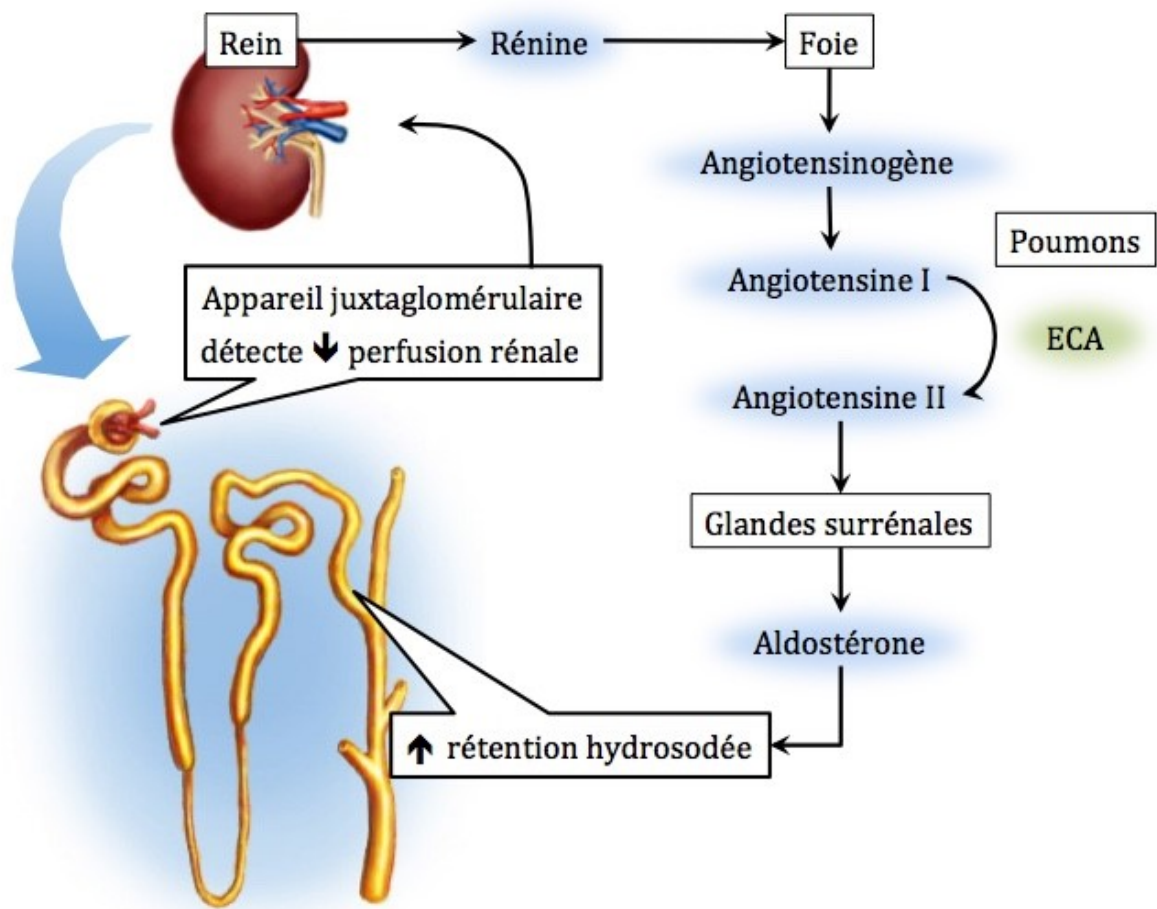
L'exposition chronique à de hautes pressions de remplissage, la surcharge ventriculaire et la perte de cardiomyocytes²⁰⁻²² s'associent en plus avec la fibrose cardiaque. En effet, la fibrose est favorisée dans le contexte de l'IC par un changement phénotypique des fibroblastes au profit du profil myofibroblaste sécrétoire^{23,24}. Cette transformation est induite par le facteur de croissance transformant et d'autres substances vasoactives ou pro-inflammatoires²⁵⁻²⁷. La sécrétion accrue et l'accumulation des protéines de la matrice extracellulaire perturbent l'équilibre mécanique, chimique et électrique du cœur, amenant une prédisposition accrue aux arythmies, une contractilité diminuée et une dysfonction diastolique²⁸.

La voie de signalisation de la protéine $G_{\alpha q}$ a été associée aux mécanismes hypertrophiques et apoptotiques de l'IC^{29,30}. En ce sens, plusieurs récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G sont impliqués dans des systèmes associés avec l'IC. C'est le cas des récepteurs de catécholamines du système adrénergique, des récepteurs de l'endothéline et du récepteur de l'angiotensine II du SRAA³¹.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le SRAA contribue au maintien de l'homéostasie du volume et de la pression sanguine³². D'abord, l'appareil juxtaglomérulaire est sensible à la pression de perfusion rénale; si celle-ci est diminuée, le rein relâchera de la rénine pour permettre la synthèse de l'angiotensine I, qui sera à son tour convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)³² (voir Figure 2). En se liant à son récepteur de type 1, l'angiotensine II provoque une série de mécanismes qui mènent à l'augmentation de la pression artérielle. Parmi ceux-ci, la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales. L'aldostérone stimule la rétention hydrosodée par le biais du récepteur des minéralocorticoïdes.

Le SRAA est aussi actif dans le cœur, comme il a été démontré que les récepteurs de l'angiotensine II de types 1 et 2 sont exprimés dans le ventricule et seraient associés avec l'hypertrophie cardiaque^{33,34}. En situation de surcharge volumique, l'étirement des cardiomyocytes stimule leur sécrétion d'angiotensine II³⁵ et d'endothéline-1³⁶. Ces deux médiateurs activeront des cascades de signalisation intracellulaires pro-hypertrophiques qui impliquent des protéines kinases³⁷. L'échangeur Na^+/H^+ est aussi activé par le stress mécanique et participerait à ce mécanisme³⁸. Le SRAA est donc associé avec une série d'évènements menant à la modulation de l'expression génique et la synthèse protéique, la fibrose et l'hypertrophie cardiaque³⁹.



ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

Figure 2. Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système adrénergique

Les catécholamines libérées par le système nerveux sympathique se lient aux récepteurs adrénergiques dans le cœur. Les récepteurs adrénergiques de type bêta-1 ($AR\beta_1$) sont les plus présents dans le cœur et sont les principaux responsables de sa réponse

contractile⁴⁰. La liaison d'épinéphrine ou de norépinéphrine aux récepteurs AR β 1 active leur effet inotrope et chronotrope. Ce mécanisme est sollicité en réponse à différentes formes de stress comme l'effort, l'hémorragie et l'hypoxie. Or, l'activation du système sympathique, bien que nécessaire et bénéfique à court terme, devient délétère lorsque chronique⁴⁰. En effet, les récepteurs adrénergiques font partie de la famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G. Une particularité de ce type de récepteurs est leur mécanisme de désensibilisation médiée par les kinases des récepteurs couplés aux protéines G et la bêta-arrestine : suite à l'activation du récepteur, celui-ci se retrouve inactivé puis internalisé⁴¹, ce qui empêche l'action soutenue de cette voie de signalisation. À long terme, on observe une diminution du nombre de récepteurs à la membrane⁴². Ce phénomène explique la résistance aux catécholamines qui suit l'activation chronique des récepteurs bêta-adrénergiques.

Les récepteurs adrénergiques de type bêta-2 (AR β 2) sont présents dans le cœur à une plus faible proportion que les AR β 1 en situation normale⁴⁰. Par contre, dans le contexte de sur-activation du système adrénergique où les AR β 1 sont inactivés et internalisés, la proportion de récepteurs AR β 2 à la membrane se retrouve augmentée⁴⁰. De ce fait, les récepteurs AR β 2 sont surreprésentés dans le cœur défaillant⁴⁰.

Le système adrénergique est en étroite association avec le SRAA⁴³. Par exemple, l'angiotensine II et l'aldostérone participent à l'activation du système nerveux sympathique^{44,45}. L'interaction entre ces deux systèmes contribue donc à la pathogénèse

et la progression de l'IC. L'activation du système adrénergique est aussi associée avec l'hypertrophie des cardiomyocytes et des fibroblastes via l'expression de facteurs de croissance⁴⁶.

L'activation du système adrénergique est bénéfique dans des conditions normales grâce à son effet inotrope⁴⁷. Cependant, la résistance qui apparaît à long terme, le stress oxydant généré par les catécholamines et les interactions avec les autres systèmes impliqués dans l'IC contribuent à la progression de la maladie^{46,47}.

Les peptides natriurétiques

Le peptide natriurétique auriculaire et le peptide natriurétique de type B (BNP) sont tous deux relâchés par les cardiomyocytes des oreillettes et des ventricules en réponse à un étirement anormal⁴⁸⁻⁵⁰. Ces deux peptides se lient aux récepteurs des peptides natriurétiques pour stimuler l'excrétion urinaire de sodium et d'eau et réduire la résistance vasculaire systémique^{51,52}. Les peptides natriurétiques jouent aussi un rôle bénéfique pour prévenir l'hypertrophie et la fibrose cardiaques^{53,54}.

La synthèse de BNP implique le clivage de son fragment N-terminal (NT-proBNP) par l'enzyme corin. Bien qu'inactif physiologiquement, sa demi-vie plus longue fait du NT-proBNP un biomarqueur de choix pour évaluer le stress cardiaque⁵⁵. Les variations interindividuelles de BNP et de NT-proBNP sont toutefois très grandes et peuvent être attribuées à plusieurs anomalies cardiaques, de même qu'à de nombreux facteurs non spécifiques comme l'âge, le sexe et les comorbidités⁵⁶. Néanmoins, les peptides

natriurétiques retiennent une haute valeur prédictive négative pour exclure le diagnostic d'IC lorsque trouvés à de très basses concentrations dans le sang⁷.

En plus de leur utilité diagnostique, le BNP et NT-proBNP sont des marqueurs prédictifs du risque de ré-hospitalisation et de mortalité cardiovasculaire chez les patients hospitalisés⁵⁷⁻⁵⁹. Dans l'étude Val-HeFT, chaque augmentation de 500 ng/L du NT-proBNP faisait augmenter le risque de mortalité de 3,8% et d'hospitalisation pour IC de 3,0% pendant le suivi moyen de 23 mois (P<0,0001 par régression de Cox multivariée)⁶⁰.

Tableau III. Interprétation des concentrations de peptides natriurétiques en IC^{7,55,57}

Interprétation	BNP	NT-proBNP
Valeurs normales	35 ng/L	125 ng/L
IC peu probable dans un contexte aigu	< 100 ng/L	< 300 ng/L
IC probable*	> 400 ng/L	> 450 ng/L (moins de 50 ans) > 900 ng/L (50 à 75 ans) > 1800 ng/L (plus de 75 ans)

BNP : peptide natriurétique de type B, IC : insuffisance cardiaque, NT-proBNP : fragmente N-terminal du BNP

*L'âge a un impact important sur l'interprétation des niveaux de NT-proBNP.

Autres neurohormones

L'endothéline-1 (ET-1) est un vasodilatateur endogène libéré dans le cœur en réponse à une situation de stress⁶¹. Dans une situation adaptative de courte durée, ce peptide contribue à l'augmentation de la contractilité du myocarde par son effet inotrope positif et à la stimulation du rythme cardiaque⁶¹. Cependant, à long terme, l'ET-1 devient pro-hypertrophique et contribue au remodelage pathologique^{46,62}.

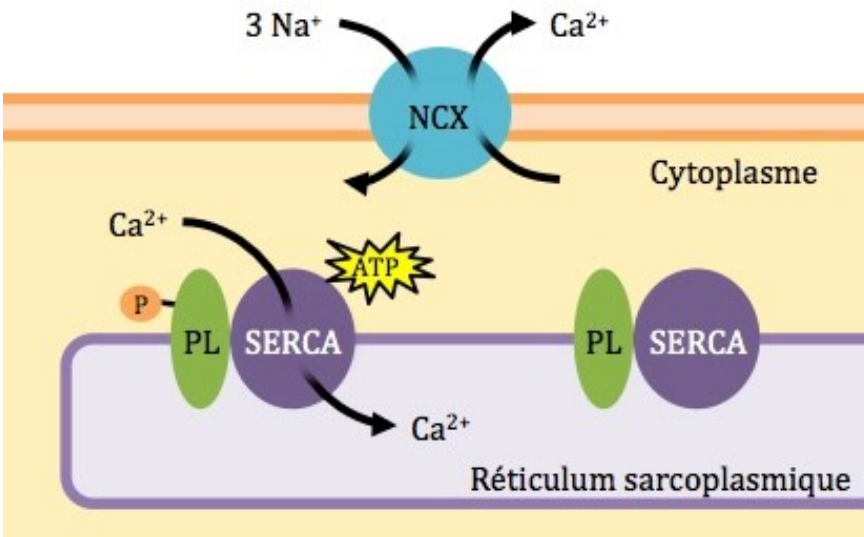
L'arginine-vasopressine (AVP) est une hormone antidiurétique associée avec le risque d'hyponatrémie en IC⁶³. Les perturbations hémodynamiques et la perte de sensibilité des barorécepteurs entraînent une libération inappropriée d'AVP⁶³. L'AVP stimule la réabsorption d'eau dans les tubules collecteurs du néphron et réduit le débit de filtration glomérulaire via une vasoconstriction de la microcirculation rénale^{64,65}. Ces deux mécanismes causent une diminution de l'osmolarité plasmatique, ce qui résulte en une hyponatrémie⁶³. Or, l'hyponatrémie est un facteur de risque important de mortalité et d'hospitalisation chez les patients atteints d'IC⁶⁶⁻⁶⁸.

Le déséquilibre métabolique

Le métabolisme énergétique du cœur est perturbé dans l'IC^{69,70}. En situation normale, la balance métabolique du cœur repose principalement sur la synthèse d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) à partir d'acides gras⁷¹. Ce processus nécessite un apport constant d'oxygène⁶⁹. Lorsque sa demande en ATP croît, le cœur adopte la glycolyse comme principale voie métabolique⁷². Ce changement stratégique est cependant limité par la disponibilité des enzymes nécessaires et, à long terme, devient inefficace⁷³. Parallèlement, l'utilisation accrue d'ATP entraîne une augmentation des niveaux d'adénosine diphosphate, qui agit comme inhibiteur enzymatique non-spécifique dans la cellule et nuit à la contractilité cardiaque⁷⁰.

Le rôle du calcium dans la contraction musculaire

Dans le cœur normal, la contraction musculaire est médiée par une hausse de la concentration cytosolique de calcium⁷⁴. Lors de la diastole, le calcium est normalement évacué de la cellule par l'échangeur cationique $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) ou stocké dans le réticulum sarcoplasmique par la pompe Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarco/endoplasmique (SERCA)⁷⁴. L'activité de cette pompe dépend de l'état de phosphorylation de la phospholambane : lorsque phosphorylée, celle-ci perd son activité inhibitrice, ce qui permet le retour du calcium dans le réticulum sarcoplasmique et donc la fin de la contraction (Figure 3). Or, l'IC est associée avec une perte d'activité de la pompe SERCA, que ce soit par une baisse d'expression de la protéine SERCA⁷⁵ ou une diminution de la phosphorylation de la phospholambane⁷⁶. La relaxation musculaire devient donc perturbée et les réserves calciques disponibles pour la contraction suivante sont diminuées. Cette dysfonction contribue au déficit d'ATP et fait augmenter le risque d'arythmie⁷⁷.



NCX : échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, PL : Phospholambane

Figure 3. Mouvements de calcium dans le myocyte

L'inflammation et le stress oxydant

Plusieurs études ont démontré que l'IC est associée avec une augmentation de la production de stress oxydant⁷⁸⁻⁸⁰. Par exemple, les radicaux libres provenant de la chaîne respiratoire mitochondriale⁸¹ contribuent à l'activation de voies de signalisation et de facteurs de transcription pro-hypertrophiques^{81,82}. D'autres sources de stress oxydant incluent l'angiotensine II, l'ET-1, les catécholamines, les cytokines et le stress mécanique qui affectent l'endothélium et les cardiomyocytes⁸³. L'inflammation exacerbe les voies de signalisation pro-apoptotiques et pro-fibrotiques, en plus de contribuer au stress oxydant. Des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires sont observées en

IC, ce qui laisse imaginer la contribution importante de l'inflammation dans la pathogénèse de l'IC^{84,85}.

Les cytokines inflammatoires stimulent la synthèse d'oxyde nitrique dans le myocarde⁶¹. Bien qu'étant un puissant vasodilatateur⁸⁶, l'oxyde nitrique participe à l'apoptose des cellules musculaires cardiaques⁸⁷.

1.1.4. Les types d'IC

L'IC se caractérise par une baisse du débit cardiaque découlant d'un défaut de remplissage ou de contraction du ventricule gauche⁷. La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) correspond au ratio du volume de sang éjecté lors de la systole sur le volume total de remplissage du ventricule gauche (normale : 60%). Cette mesure peut être obtenue par plusieurs techniques d'imagerie dont la plus courante est l'échocardiographie⁸⁸. La FEVG est utilisée pour estimer la fonction systolique du cœur, un indicateur de sévérité de la maladie. En deçà de 45%, plus la FEVG est basse, moins bon est le pronostic⁸⁹. Dans le même ordre d'idées, la FEVG est souvent utilisée comme biomarqueur intermédiaire de la survie des patients lors d'études cliniques.

En plus de son rôle de biomarqueur prédictif, le phénotype de la FEVG réduite ou préservée permet de distinguer deux principaux types d'IC.

L'IC dite à FEVG réduite

De loin la plus étudiée, l'IC à FEVG réduite est appelée HFrEF pour *heart failure with a reduced ejection fraction*. Cette forme d'IC est souvent associée avec des causes ischémiques et est donc typiquement observée suite à un infarctus du myocarde non fatal ou en présence de maladie coronarienne^{11,90}. Les critères diagnostiques pour la HFrEF sont la présence de signes et symptômes typiques d'IC et une FEVG mesurée sous le seuil de 40%⁷. Traditionnellement, la HFrEF était qualifiée d'IC systolique pour illustrer la présence de dysfonction systolique⁷. Cependant, cette terminologie devient obsolète lorsque l'on considère que les dysfonctions systolique et diastolique peuvent coexister dans tous les types d'IC^{6,7,91-93}.

La majorité des études testant l'efficacité des traitements en l'IC sont limitées aux patients atteints d'HFrEF. En fait, seule cette population a montré des bénéfices évidents face aux thérapies utilisées en IC⁷. Le traitement de l'HFrEF a fait ses preuves tant au niveau mécanistique (renversement des indices de remodelage pathologique) qu'au niveau clinique (réduction de la mortalité de la morbidité)^{7,94}. Malgré ceci, le taux de mortalité dans les deux à trois mois suite à une hospitalisation reste sensiblement le même que pour les autres types d'IC, soit près de 10%⁹⁰.

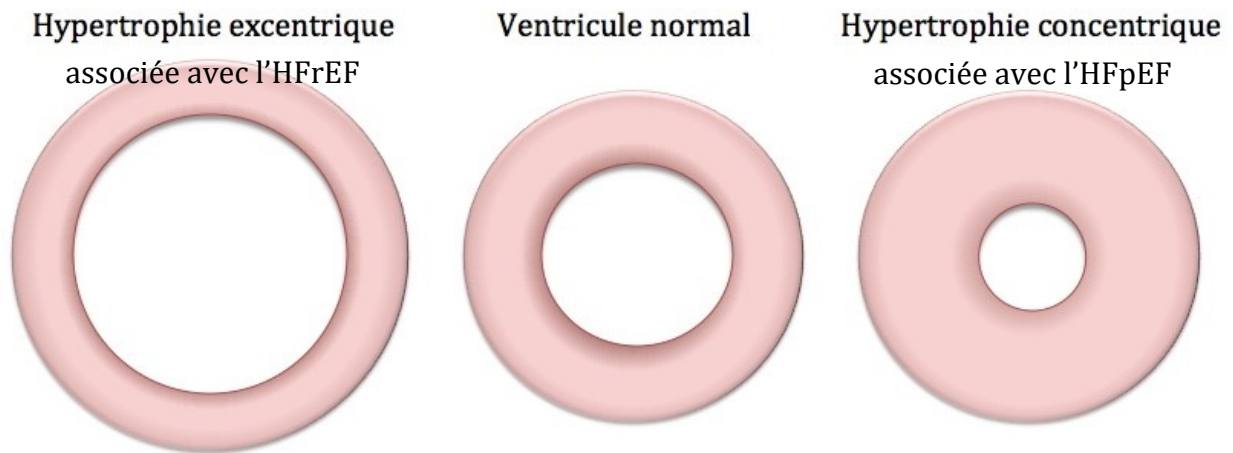
L'IC dite à FEVG préservée

En contrepartie, certains patients présentent des signes et symptômes de l'IC sans manifester de diminution de leur FEVG. Les données épidémiologiques suggèrent que ces

patients représentent environ 50% des cas d'IC⁹⁵. L'IC à FEVG préservée est appelée HFpEF pour *heart failure with a preserved ejection fraction*. Pour ces patients, leur FEVG n'est pas synonyme d'une meilleure survie⁸⁹. En fait, des études épidémiologiques rapportent des taux de mortalité et d'hospitalisation similaires pour les deux groupes^{96,97}.

Ce type d'IC serait plus fréquemment observé chez les patients de sexe féminin et d'âge plus avancé, probablement dû à une hypertension mal contrôlée^{90,98,99}. L'obésité et les perturbations associées comme les atteintes métaboliques, le diabète et la réponse inflammatoire seraient d'importants contributeurs de la HFpEF¹⁰⁰.

La HFpEF est associée avec une dysfonction diastolique qui résulte d'une perte de relaxation et de la capacité de remplissage du ventricule gauche¹⁰¹. La HFpEF est aussi associée avec une rigidité vasculaire accrue¹⁰² et une hypertrophie cardiaque concentrique, c'est-à-dire que les parois ventriculaires s'épaississent et deviennent fibrosées¹⁰³. L'hypertrophie concentrique est caractérisée par une masse ventriculaire augmentée relativement à son volume¹⁰⁴. Le processus physiologique menant à cette forme de remodelage se distingue de celui menant à l'hypertrophie excentrique observée chez les patients avec HFrEF¹⁰⁴.



HFpEF, insuffisance cardiaque à FEVG préservée, HFrEF : insuffisance cardiaque à FEVG réduite.

Figure 4. Hypertrophies concentrique et excentrique

Le diagnostic de HFpEF se base sur la présence de signes et symptômes d'IC, une FEVG normale ou peu abaissée et la présence d'une anomalie structurelle (hypertrophie ventriculaire ou dilatation de l'oreillette gauches) ou d'une dysfonction diastolique^{6,7} (voir Tableau IV). Les niveaux circulants de BNP et de NT-proBNP sont aussi considérés pour exclure les atteintes non-cardiaques^{7,105}.

En pratique, le seuil de FEVG varie d'une étude à l'autre : certaines utilisent des barèmes allant de 40 à 55%, ce qui complique l'interprétation globale de leurs résultats⁶. Par ailleurs, l'HFpEF constitue un phénotype hétérogène dans les atteintes structurelles et fonctionnelles impliquées¹⁰⁶ et près du tiers des patients avec HFpEF ont une géométrie du ventricule gauche qui semble normale^{107,108}. Ceci, ajouté à la multiplicité des critères diagnostiques, fait en sorte que l'HFpEF est difficile à étudier.

Les voies pathophysiologiques impliquées, de même que les traitements optimaux de la HFpEF, sont encore méconnus⁷. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la dysfonction diastolique observée en HFpEF alors que les stratégies de traitement utilisées pour ce type d'IC se basent sur peu de données cliniques⁷. Les inhibiteurs du SRAA et les bêta-bloqueurs, bien qu'efficaces contre l'HFrEF, se sont montrés inefficaces pour prévenir la mortalité dans les études cliniques sur la HFpEF⁷. Il semble donc que l'importance relative des perturbations neurohormonales diffère entre les types d'IC. En fait, la HFpEF pourrait être la résultante de plusieurs atteintes extracardiaques associées avec l'âge et des comorbidités¹⁰⁹. Ainsi, les classes médicamenteuses utilisées pour traiter la HFpEF correspondent souvent à celles utilisées en HFrEF, tandis que la stratégie de traitement est plus axée sur le contrôle des symptômes et le traitement des comorbidités¹¹⁰.

Les registres sur l'IC montrent que les patients atteints d'HFpEF ont un plus grand nombre de comorbidités que ceux souffrant d'HFrEF; notamment pour l'hypertension artérielle, le diabète et la fibrillation auriculaire^{7,90,96}. Cette caractéristique est associée à l'âge plus avancé de ces patients et participe à la physiopathologie de l'HFpEF⁷.

Pour résumer, l'IC peut être départagée en deux phénotypes principaux : la HFrEF et la HFpEF. Leur prévalence, mortalité et morbidité sont sensiblement équivalentes⁹⁵⁻⁹⁷. Cependant, l'efficacité des thérapies n'est pas la même dans ces groupes. Comme la HFpEF a été moins bien étudiée au cours des dernières décennies, sa prise en charge

s'appuie sur peu d'études d'envergure⁹⁸. Le traitement de la HFpEF vise à prévenir la tachycardie et maintenir une contraction auriculaire efficace, prévenir l'ischémie myocardique et contrôler les autres facteurs de risque comme l'hypertension et le diabète. Étant donné le rôle prépondérant des changements physiologiques dus aux pressions de remplissage élevées du ventricule gauche dans la pathophysiologie de l'HFpEF⁷, un bénéfice théorique est attendu des inhibiteurs du SRAA. Tout comme pour la HFrEF, les diurétiques sont utilisés pour soulager les symptômes de congestion¹¹¹.

Deux phénotypes qui se recourent

L'hétérogénéité des manifestations de l'IC soulève la question suivante : «La HFpEF correspond-elle à un syndrome clinique distinct de la HFrEF ou ces deux phénotypes sont-ils deux extrêmes d'un même spectre?^{112,113}». La HFrEF et la HFpEF se distinguent par leurs étiologies, comorbidités et réponse aux traitements⁹⁷. Chacune est associée avec différentes caractéristiques cliniques, démographiques et physiologiques particulières: les individus de sexe féminin, d'âge plus avancé et avec des antécédents d'hypertension, d'obésité et de diabète sont les plus souvent affectés par la HFpEF et présentent souvent une hypertrophie concentrique^{90,91,98,99,103}. À l'inverse, la HFrEF est associée avec le sexe masculin, l'ischémie cardiaque et l'hypertrophie excentrique^{11,90,91,103}. Bien que l'hypertension soit un facteur de risque majeur de l'IC indépendamment de la FEVG¹⁸, celle-ci est rarement la cause principale de la HFrEF alors qu'elle l'est plus fréquemment pour la HFpEF⁹⁹.

Tableau IV. Deux hypothèses sur la classification phénotypique de l'IC selon la FEVG réduite ou préservée

Syndromes cliniques distincts	Extrêmes d'un même spectre phénotypique
<ul style="list-style-type: none"> • La FEVG perd sa valeur pronostique lorsqu'elle dépasse 45%⁸⁹ • Distribution bimodale de la FEVG suite à la stratification de la population d'étude^{113,114} • Distribution non-aléatoire de certaines caractéristiques entre les groupes de FEVG, dont l'étiologie principale, les adaptations morphologiques du cœur et les voies moléculaires impliquées^{90,91,98,99,103,115,116} • Réponse aux traitements différente suggérant une implication de différentes voies physiopathologiques^{98,117-120} 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribution unimodale de la FEVG dans certaines études^{89,112,121} • Les signes, symptômes et caractéristiques cliniques des deux types d'IC se superposent⁷ • Différence quantitative plutôt que qualitative entre la HFrEF et la HFpEF¹¹² • Transition possible entre les mécanismes pathophysiologiques impliqués et les motifs de remodelage cardiaque¹¹²

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, HFrEF : IC à FEVG réduite, HFpEF : IC à FEVG préservée, IC : insuffisance cardiaque.

La zone grise

Les lignes directrices de 2016 émises par l'ACC-AHA fixent le seuil de FEVG pour la HFrEF à moins de 40%, et celui pour la HFpEF à 50% et plus⁶. Les patients dont la FEVG est mesurée entre 40 et 49% présentent le phénotype d'IC le moins bien décrit dans la littérature scientifique, soit l'IC à FEVG intermédiaire (*Heart Failure with a mid-range Ejection Fraction, HFmrEF*)⁷. En effet, cette population est souvent exclue des essais cliniques qui étudient la HFrEF ou la HFpEF. La complexité du diagnostic de la HFpEF, son nombre important de comorbidités et le manque de données sur sa pathophysiologie sont en cause.

Les patients atteints d'HFmrEF partagent plusieurs caractéristiques avec ceux atteints de HFpEF⁶, bien qu'ils diffèrent pour leurs caractéristiques démographiques et étiologiques^{90,122}. Les caractéristiques de base de cette population, notamment les concentrations de BNP, le pourcentage d'hommes et l'étiologie⁹⁰, pourraient indiquer qu'elle représente un intermédiaire entre la HFrEF et la HFpEF, bien que ceci nécessite confirmation⁶. Alternativement, certains auteurs proposent que ce groupe soit composé majoritairement de patients atteints d'une HFrEF moins sévère ou mieux contrôlée¹¹³.

Tableau V. Définition des différents types d'IC selon la FEVG⁷

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Signes ou symptômes d'IC	Signes ou symptômes d'IC	Signes ou symptômes d'IC
FEVG < 40%	FEVG 40-49%	FEVG ≥ 50%
	Niveaux élevés de peptides natriurétiques*	Niveaux élevés de peptides natriurétiques*
	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte structurelle significative (démontrée par une hypertrophie du ventricule gauche ou un élargissement de l'oreillette gauche) • Évidence de dysfonction diastolique 	Au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte structurelle significative (démontrée par une hypertrophie du ventricule gauche ou un élargissement de l'oreillette gauche) • Évidence de dysfonction diastolique

BNP : peptide natriurétique type B, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, HFmrEF : IC à FEVG intermédiaire, HFpEF, IC à FEVG préservée, HFrEF : IC à FEVG réduite, IC : insuffisance cardiaque, NT-proBNP : fragment N-terminal du BNP.

*BNP > 35pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL.

L'IC à FEVG récupérée

Avec l'amélioration des thérapies, on observe que certains patients qui présentaient une FEVG réduite par le passé semblent bien répondre à leur traitement et montrent des FEVG de nouveau supérieures à 40% ou même normales^{6,123}. Il a été proposé que ces patients occupent une place importante dans la zone grise mentionnée précédemment^{113,124}. De nouvelles études seront pertinentes pour vérifier si les patients avec une FEVG récupérée correspondent à un phénotype d'HF_rEF bien contrôlé ou si leurs caractéristiques les placent dans une catégorie à part. Dans l'éventualité où l'IC à FEVG récupérée corresponde à une HF_rEF moins sévère, transitoire ou qui répond mieux à la thérapie, ceci permettrait d'identifier les patients qui manifestent une nette amélioration de leur condition. Dans une perspective de médecine personnalisée, la distinction entre la HF_pEF et l'IC à FEVG récupérée s'annonce attrayante pour facilement cibler les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une efficacité accrue des médicaments indiqués pour l'HF_rEF.

1.2. Le traitement de l'IC

1.2.1. Les lignes directrices

La Société européenne de cardiologie et l'ACC-AHA recommandent fortement de traiter les facteurs de risque d'IC avant même l'apparition des premières manifestations de la maladie^{6,7}. Ceci est vrai notamment pour l'hypertension artérielle, dont il a été démontré qu'un contrôle optimal pouvait retarder ou prévenir l'apparition de l'IC¹²⁵⁻¹²⁷. Les lignes

directrices de 2016 pour le traitement de l'IC s'appuient sur l'accumulation d'évidence provenant des études cliniques et scientifiques les plus rigoureuses⁷.

1.2.2. Objectifs de traitement

L'objectif premier du traitement de l'IC est la prolongation de la survie et la diminution de la morbidité⁷. Le risque de décès augmente avec le nombre d'hospitalisations pour cause d'IC^{128,129}. Donc, la survie sans hospitalisation pour IC figure parmi les principales issues cliniques utilisées comme marqueur d'efficacité des traitements. L'amélioration des symptômes et l'atteinte de la classification fonctionnelle NYHA I sont aussi des objectifs de traitement qui influencent directement la qualité de vie des patients et leur survie. D'autres marqueurs intermédiaires de la performance du traitement sont la FEVG et les dimensions ventriculaires gauches qui reflètent la progression ou le renversement du remodelage pathologique¹³⁰.

1.2.3. Traitement pharmacologique de l'HFReEF

Tableau VI. Agents pharmacologiques recommandés pour le traitement de l'HFReEF⁷

Médicament	Classe de la recommandation et niveau d'évidence
Traitement de l'HFReEF stable symptomatique visant à réduire le risque de mortalité ou d'hospitalisation pour IC	
Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) <i>ou Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) si IECA non toléré ou contraindiqué</i> + Bêta-bloqueur	I A I B I A
Ajouter un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM) si le patient reste symptomatique malgré un traitement avec un IECA ou ARA et un bêta-bloqueur	I A
Sacubitril/valsartan peut être substitué à un IECA chez un patient ambulatoire qui reste symptomatique malgré un traitement avec un IECA, un bêta-bloqueur et un ARM	I B
Dinitrate d'isosorbide/hydralazine est recommandé chez les patients qui se décrivent comme Noirs avec une FEVG ≤ 35% ou une FEVG ≤ 45% avec un ventricule gauche dilaté et une classe fonctionnelle NYHA III-IV <i>Le dinitrate d'isosorbide/hydralazine peut aussi être considéré pour réduire le risque de décès chez les patients qui ne tolèrent ni un IECA ni un ARA</i>	IIa B IIb B
Traitement de l'HFReEF pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et d'hospitalisation toute cause	
Digoxine chez les patients en rythme sinusal qui restent symptomatiques malgré un traitement avec un IECA ou ARA, un bêta-bloqueur et un ARM	IIb B
Traitement de l'HFReEF symptomatique chez les patients avec une FEVG ≤ 35% et rythme sinusal ≥ 70bpm malgré un traitement optimal avec un IECA ou ARA, un bêta-bloqueur et un ARM	
Bloqueur des canaux calciques If (ivabradine) <i>L'ivabradine est aussi recommandée chez les patients pour qui un bêta-bloqueur est non toléré ou contraindiqué</i>	IIa B IIa C

Traitement des signes et symptômes de congestion	
Diurétiques, incluant les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques épargnant le potassium	I B

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, HRrEF : IC à FEVG réduite, IC : insuffisance cardiaque, NYHA : New York Heart Association.

Les IECA

Plusieurs stratégies de traitement visent plutôt à moduler l'activité du SRAA en empêchant par divers moyens les effets délétères de l'aldostérone. D'abord, les inhibiteurs de l'ECA (IECA) empêchant la conversion l'angiotensine I en angiotensine II, bloquant ainsi la cascade signalétique à un niveau précoce¹³¹. En parallèle, l'inhibition de l'ECA promeut l'action vasodilatoire de la bradykinine¹³². Ce double-effet des IECA est associé avec une efficacité accrue pour prévenir l'hypertrophie cardiaque et la fibrose, mais est aussi associé avec un risque d'angioedème et la toux¹³³.

Deux études ont joué un rôle pivot dans la démonstration de l'efficacité des IECA. Ces essais randomisés de 253 et 2569 participants ont montré des réductions de la mortalité de 27 et 16%, respectivement, chez les patients recevant l'enalapril plutôt que le placebo en addition à leur médication courante^{134,135}. Ce bénéfice clinique est appuyé par une amélioration structurelle du ventricule gauche lors d'une sous-étude échocardiographique sur la prévention de l'IC¹³⁶. Par la suite, un autre essai clinique a montré un bénéfice de 15% sur la survie sans hospitalisation liée à l'IC pour l'utilisation d'une dose optimale de lisinopril chez 3164 patients avec une FEVG inférieure ou égale à

30%¹³⁷. Des études subséquentes ont démontré la même efficacité contre placebo pour le captopril, le ramipril et le trandolapril¹³⁸, en plus d'un impact positif sur la qualité de vie¹³⁹.

Les ARA

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) sont indiqués chez les patients ne tolérant pas les IECA^{7,140}. Contrairement aux IECA qui agissent en amont de l'angiotensine II, les ARA préviennent la stimulation du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AGTR1). Ce récepteur serait responsable de la plupart des effets néfastes de l'angiotensine II comme la vasoconstriction, l'apoptose, le stress oxydatif, la synthèse d'aldostérone et la stimulation du système adrénergique¹⁴¹. L'inhibition sélective d'AGTR1 favorise cependant la liaison de l'angiotensine II à son récepteur de type 2 (AGTR2), qui mène à une vasodilatation accrue via l'activation de la voie signalétique de l'oxyde nitrique^{141,142}. L'efficacité des ARA a été démontrée contre placebo lors des essais *Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)* pour le valsartan¹⁴³ et *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)* pour le candésartan¹⁴⁴.

Il a aussi été démontré que les doses élevées de losartan étaient préférables aux faibles doses pour réduire la mortalité ou le risque d'hospitalisation pour IC¹⁴⁵. Les facteurs influençant la pharmacocinétique de ce médicament, comme l'enzyme métabolique

cytochrome P450 (CYP) de type 2C9 risquent donc d'avoir un impact sur son effet thérapeutique¹⁴⁶.

Le programme CHARM comprenait trois études indépendantes partageant une méthodologie similaire pour tester l'efficacité comparative du candésartan contre placebo dans la prise en charge de l'IC dans trois populations distinctes¹⁴⁷. L'étude CHARM-*alternative* testait l'efficacité du candésartan seul pour prévenir la mort cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour IC chez des patients atteints d'HFrEF et ne tolérant pas les IECA; l'étude CHARM-*preserved* testait ces mêmes paramètres chez les patients atteints d'HFpEF. Pour finir, l'étude CHARM-*added* s'intéressait au bénéfice incrémental du candésartan lorsqu'ajouté à un régime d'IECA chez les patients avec HFrEF. Au total, ces trois études ont randomisé 7601 participants provenant de 26 pays¹⁴⁸. Les études CHARM-*alternative* et l'étude CHARM-*added* ont montré des réductions respectives de 23% et de 15% du risque de mort cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC. Les résultats de CHARM-*preserved* étaient cependant non-significatifs, illustrant la singularité et la complexité du traitement de la HFpEF¹⁴⁴.

L'étude Val-HeFT¹⁴³ a randomisé 5010 patients atteints d'HFrEF pour évaluer le bénéfice du valsartan additionné aux IECA. Une réduction de 13% de la mortalité et morbidité a été observée comparativement au placebo. Ce bénéfice était surtout attribuable à une importante réduction du risque d'hospitalisation pour IC. La majorité des participants

étant d'origine européenne, le bénéfice observé dans la population africaine-américaine et sud-africaine était non-significatif¹⁴³.

Les bêta-bloqueurs

Dans le contexte physiopathologique de l'IC, une activation prolongée du système adrénergique déclenche une série de mécanismes compensatoires qui contribuent à l'IC. Les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (bêta-bloqueurs) figurent parmi les plus importants agents pharmacologiques contre l'IC et leur impact sur la mortalité et morbidité est établi^{7,149-151}. Les données portant sur l'efficacité des bêta-bloqueurs sont nombreuses et proviennent d'une série d'études sur la HFREF ayant montré une réduction de la mortalité et du risque d'hospitalisation dès la première année de traitement pour leur médicament à l'étude comparé au placebo¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Les bêta-bloqueurs se démarquent aussi par leur effet de remodelage inverse, soit une normalisation de la structure ventriculaire et le rétablissement de la fonction systolique^{152,153}.

Le blocage des récepteurs AR β 1 est le principal atout des bêta-bloqueurs dans le traitement de l'IC. Toutefois, il existe plusieurs types de bêta-bloqueurs selon leur affinité pour les autres types de récepteurs adrénergiques, leur biodisponibilité et leurs voies métaboliques. En IC, les plus utilisés sont le carvedilol, le métoprolol succinate, et le bisoprolol¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Les deux derniers, le métoprolol et le bisoprolol, partagent une sélectivité élevée pour les récepteurs de type bêta-1¹⁵⁷. L'élimination du bisoprolol se fait tant par excrétion rénale que par un métabolisme hépatique¹⁵⁸, alors que le métoprolol

est inactivé par l'isoenzyme CYP2D6¹⁵⁹. Le carvedilol est un antagoniste non-sélectif des récepteurs bêta-1, bêta-2 et alpha-1 adrénergiques qui présente aussi des propriétés antioxydantes^{160,161}. Le carvedilol est métabolisé majoritairement par glucuronidation et oxydation en métabolites actifs¹⁶².

Un autre bêta-bloqueur étudié en IC se distingue par ses propriétés sympatholytiques uniques, le bucindolol¹⁶³. Bien que l'étude *Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial* (BEST), n'aie pas montré de réduction de la mortalité dans la cohorte globale¹⁶⁴, plusieurs sous-études semblent indiquer que des facteurs génétiques influencent la réponse à ce médicament. Les patients porteurs de l'allèle Arg389 (rs1801253) du gène *ADRB1* encodant le récepteur bêta1-adrénergique seraient plus propices à bénéficier du traitement avec le bucindolol, avec une réduction apparente de leur mortalité ou risque d'hospitalisation^{165,166}. Ce médicament n'est toutefois pas vendu au Canada.

Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes

Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (MRA) empêchent la liaison de l'aldostérone à son récepteur¹⁶⁷. Du point de vue mécanistique, ces agents contribuent à abaisser la pression artérielle et inhibent le remodelage pathologique du myocarde et contribuent à la préservation de la fonction ventriculaire gauche^{45,168}. De plus, leur action sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes leucocytaires et adypocytaires pointe vers des effets bénéfiques anti-inflammatoires¹⁶⁹ et métaboliques¹⁷⁰ additionnels. La spironolactone est un ARM avec une action non-spécifique sur le récepteur des

glucocorticoïdes¹⁷¹ alors que l'éplérénone est un antagoniste plus sélectif du récepteur des minéralocorticoïdes. Par leur action sur le néphron, les ARM sont considérés comme des diurétiques épargneurs de potassium¹⁷²; une étroite surveillance des niveaux d'électrolytes sanguins est nécessaire pour contrôler le risque d'hyperkaliémie.

Les deux essais supportant l'utilisation des ARM en clinique, étudiaient la spironolactone¹⁷³ et l'éplérénone¹⁷⁴ chez 1663 et 2737 patients atteints d'HFREF, respectivement. Les bénéfices associés à l'utilisation de l'éplérénone ont ensuite été confirmés dans une étude de 6632 patients ayant subi un infarctus du myocarde et dont la FEVG était égale ou inférieure à 40%¹⁷⁵. Ces essais cliniques ont montré des bénéfices considérables sur la réduction de la mortalité et des hospitalisations pour IC.

Le LCZ696 (sacubitril/valsartan)

Une nouvelle stratégie de traitement consiste en une combinaison synergique du valsartan avec un inhibiteur de la néprilysine, le sacubitril. En inhibant l'activité enzymatique de la néprilysine, le sacubitril empêche la dégradation des peptides natriurétiques et d'autres substances vasoactives¹⁷⁶. Par contre, l'inhibition de la néprilysine favoriserait aussi indirectement l'action de l'angiotensine II¹⁷⁶, ce qui motive la combinaison de cette classe thérapeutique avec un ARA. Par conséquent, le sacubitril/valsartan marie l'inhibition du récepteur de type 1 de l'angiotensine II à une stimulation du système des peptides natriurétiques. Le système adrénergique et l'aldostérone se retrouvent plus fortement inhibés, ce qui fait baisser la tension artérielle

et prévient le remodelage cardiaque^{177,178}. Cette combinaison appelée LCZ696 a montré une diminution du risque de mortalité pour cause cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC de 20% lorsque comparé à l'enalapril chez 8442 patients atteints d'HFReF (*hazard ratio* 0,80; intervalle de confiance à 95% [0,73-0,87], $P < 0,001$)¹⁷⁹. Lors de cette étude randomisée, 558 (13,3%) et 693 patients (16,5%) sont décédés de cause cardiovasculaire dans les groupes du LCZ696 et de l'enalapril, respectivement. 12,8% des patients recevant le LCZ696 et 15,6% recevant l'enalapril ont subi une hospitalisation pour IC durant un suivi médian de 27 mois¹⁷⁹.

L'hydralazine et le dinitrate d'isosorbide

L'hydralazine est un vasodilatateur qui agit sur les canaux potassiques des cellules musculaires afin d'empêcher leur contraction. On l'utilise surtout avec un autre vasodilatateur, le dinitrate d'isosorbide, dont le mode d'action distinct dépend de l'oxyde nitrique. Ces deux agents combinés se sont montrés efficaces dans le traitement de l'IC chez les patients d'origine africaine dans une étude qui évaluait leur efficacité contre celle du placebo¹⁸⁰. Le bénéfice du traitement était significatif pour chaque item du critère d'efficacité composé : diminution de la mortalité toute-cause (combinaison : 6,5%; placebo : 10,2%; $P < 0,02$), de l'hospitalisation pour IC (combinaison : 16,4%; placebo : 24,4%; $P < 0,001$) et du score de qualité de vie à six mois (combinaison : $-5,6 \pm 20,6$; placebo : $-2,7 \pm 21,2$; $P < 0,02$)¹⁸⁰. Cette combinaison peut également être utilisée

chez les patients ne pouvant être traités avec des IECA ou ARA en raison d'une hyperkaliémie ou insuffisance rénale⁶.

La digoxine

La digoxine est un glycoside digitalique qui inhibe la pompe Na⁺/K⁺ ATPase à la surface des cardiomyocytes, ce qui inhibe indirectement l'extrusion de calcium hors de la cellule via l'échangeur NCX et stimule donc l'inotropie du cœur¹⁸¹. Par ce mécanisme, la digoxine est le seul agent inotrope positif administré par voie orale qui n'augmente pas la mortalité en IC¹⁸². L'efficacité de la digoxine s'explique aussi par ses propriétés sympatholytiques¹⁸³ et son action inhibitrice sur le SRAA¹⁸⁴. La digoxine est utilisée pour ralentir la fréquence cardiaque en augmentant le tonus parasympathique au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, ce qui ralentit la fréquence cardiaque durant la fibrillation auriculaire¹⁸⁵. Un essai randomisé contrôlé contre placebo a évalué l'efficacité de la digoxine en addition à un IECA pour prévenir la mortalité toute cause chez 6800 patients atteints d'HFrEF symptomatique¹⁸². Bien que ne montrant pas d'amélioration de la survie, la digoxine a tout de même significativement réduit le risque d'hospitalisation pour IC (digoxine : 26,8%; placebo : 34,7%; P<0,001)¹⁸². Ce médicament est donc utilisé pour prévenir la détérioration de l'état des patients et réduire leurs symptômes¹⁸⁶. Néanmoins, la fenêtre thérapeutique étroite de la digoxine nécessite un suivi étroit de ses concentrations sanguines afin de prévenir ses effets pro-arythmiques dose-

dépendants¹⁸¹. Pour ces raisons, la place de la digoxine dans la thérapie de l'IC est plus limitée aujourd'hui.

L'ivabradine

L'ivabradine est un bradycardisant qui agit sur le canal sodique et potassique I_f pour ralentir la fréquence cardiaque sinusale^{187,188}. Ce médicament s'est montré efficace pour réduire le risque de décès ou d'hospitalisation pour IC (réduction de 18%) chez 6588 patients avec un rythme sinusal élevé lorsque comparé au placebo¹⁸⁹. Toutefois, l'efficacité de l'ivabradine serait circonscrite à cette sous-population¹⁹⁰; ce médicament ne devrait être considéré que pour traiter les patients en rythme sinusal ≥ 70 bpm avec une FEVG inférieure ou égale à 35%⁷.

Les diurétiques

Les diurétiques sont utilisés pour traiter la congestion chez les patients atteints d'IC¹⁹¹⁻¹⁹³. En plus de soulager les symptômes des patients et d'améliorer leur tolérance à l'effort, les diurétiques auraient un effet bénéfique sur la fonction cardiaque en diminuant la précharge et la postcharge¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Leur utilisation précède la conduite de grands essais cliniques, si bien que nous disposons de peu de données sur leur efficacité pour prévenir la mortalité ou le risque d'hospitalisation¹⁹⁷. Néanmoins, une méta-analyse de 18 essais randomisés contrôlés (chacun ayant recruté entre cinq et 139 patients) a montré une réduction absolue de la mortalité de 8% associée avec

l'utilisation de diurétiques dans le traitement de l'IC (rapport de cotes 0,25; intervalle de confiance à 95% [0,07–0,84]; $P < 0,03$)¹⁹⁷.

Il existe plusieurs classes de diurétiques qui se distinguent par leur mode d'action. Les diurétiques de l'anse jouissent d'une action rapide et sont de puissants inhibiteurs de la réabsorption de sodium et d'eau dans le néphron¹⁹⁸. En effet, ces agents permettent l'excrétion de 15 à 25% du sodium filtré¹⁹⁸. Les diurétiques thiazidiques, quant à eux, agissent sur le tubule contourné distal pour un effet prolongé plus modéré (5 à 8% du sodium filtré)¹⁹⁸. Parmi les diurétiques épargneurs de potassium se trouvent l'amiloride et le triamtérène, qui produisent une faible diurèse (environ 2% du sodium filtré) dans le tubule contourné distal en inhibant l'échangeur cationique sodium/potassium¹⁹⁸. Ces agents ne sont que rarement utilisés, car on leur préfère les ARM qui ont un effet bénéfique sur la mortalité et morbidité.

Interventions non pharmacologiques

Le succès de la prise en charge de l'IC dépend de la participation du patient et de son entourage pour reconnaître les signes précoces de détérioration de l'IC, suivre les directives de l'équipe de soin et modifier certaines habitudes de vie. Par exemple, une alimentation pauvre en sel et souvent conseillée aux patients atteints d'IC pour contrer les effets néfastes du SRAA et aider à lutter contre la surcharge liquidienne. L'exercice physique est encouragé lors des stades précoces de la maladie et peut aider à améliorer la capacité fonctionnelle des patients¹⁹⁹. Également, les patients sont encouragés à se

peser quotidiennement pour identifier précocement tout gain pondéral lié à l'œdème et la surcharge liquidienne⁷.

Étant donné le taux élevé de mortalité associé aux arythmies ventriculaires (près de 30% des décès rapportés dans les études en IC²⁰⁰), l'implantation d'un défibrillateur est indiquée en prévention de la mort subite chez les patients qui souffrent de HFrEF^{7,17}. Cette intervention peut être combinée à une thérapie de resynchronisation cardiaque chez les patients ayant un intervalle QRS long^{7,17}. La thérapie de resynchronisation cardiaque diminue la régurgitation mitrale chez ces patients et améliore leur remodelage cardiaque, leur FEVG, leur tolérance à l'effort et leur qualité de vie^{201,202}.

Dans les cas où l'IC est accompagnée d'angine ou d'ischémie réversible du myocarde, la revascularisation coronarienne pourrait s'avérer bénéfique²⁰³. Dans le même ordre d'idées, la réparation ou le remplacement d'une valve défectueuse, si la prise en charge se fait assez tôt, permet de prévenir l'IC ou de retrouver une fonction ventriculaire normale^{204,205}. En dernier recours, la greffe cardiaque ou l'emploi d'appareils d'assistance ventriculaire sont indiqués chez les patients avec une IC persistante^{5,13,17}.

1.2.4. Le traitement de la HFpEF

Les premières études d'envergure portaient principalement sur l'HFrEF, la forme la mieux connue d'IC. Cependant, ces découvertes ne s'appliquent pas aussi bien aux patients atteints d'HFpEF, pour qui la thérapie est encore expérimentale. Ceci est illustré par le manque de bénéfice significatif du candésartan pour prévenir la mort

cardiovasculaire lors de l'étude *CHARM-preserved*⁹⁸. Une diminution modérée du taux d'hospitalisation pour IC avait cependant été notée⁹⁸, mais ce bénéfice n'a pas été reproduit avec l'irbésartan dans une autre large étude de 4 128 patients¹¹⁷.

Tel que mentionné précédemment, la HFrEF et la HFpEF diffèrent sur plusieurs aspects de leur développement physiopathologique, leurs comorbidités associées et leur pronostic. Les lignes directrices pour le traitement de l'IC reconnaissent le manque de connaissances au sujet de la HFpEF⁷. Il est toutefois indiqué de dépister et traiter les comorbidités cardiovasculaires et non-cardiovasculaires chez ces patients⁷. Les diurétiques sont toutefois efficaces pour le contrôle des symptômes et sont recommandés⁷. Plusieurs agents démontrés efficaces pour traiter la HFrEF se sont avérés inefficaces pour prévenir la mortalité ou les hospitalisations dans des études sur la HFpEF. C'est le cas du périndopril¹¹⁸ et des bêta-bloqueurs²⁰⁶. L'hétérogénéité du syndrome d'HFpEF et son nombre élevé de comorbidités⁷ peuvent expliquer en partie la difficulté du traitement. Ces échecs démontrent que la HFpEF est encore mal caractérisée et que son traitement est loin d'être optimal.

De nouvelles études ont tenté d'adresser ce problème en évaluant des biomarqueurs comme preuve de concept plutôt que des issues cliniques. Ainsi, une étude a montré que la spironolactone améliorait la fonction diastolique chez 422 patients atteints d'HFpEF sans maladie coronarienne, pulmonaire ou rénale concomitante ni hyperkaliémie. Les symptômes et la qualité de vie n'étaient cependant pas affectés²⁰⁷. Une étude de phase 2

a montré que le LCZ696 était supérieur au valsartan pour réduire les niveaux de NT-proBNP chez 266 patients avec une FEVG supérieure ou égale à 45%²⁰⁸.

Les bloqueurs de canaux calciques comme l'amlodipine sont contrindiqués dans le traitement de la HFrEF pour leurs propriétés inotropes négatives⁶. Or, des données suggèrent que ces agents pourraient être efficaces dans le contexte de la HFpEF^{209,210}. De nouvelles études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

1.2.5. La prise en charge des comorbidités

L'insuffisance rénale est une problématique très présente en IC étant donné qu'elle partage plusieurs de ses facteurs de risque et que la fonction rénale est affectée par le débit cardiaque. Environ le tiers des patients présenterait un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ²¹¹. La dysfonction rénale se développe aussi bien dans le contexte de la FEVG réduite que préservée²¹¹. Le débit de filtration glomérulaire serait un important prédicteur de la mortalité toute cause et du risque d'hospitalisation chez les patients atteints d'IC²¹¹⁻²¹³. Cependant, les patients avec HFpEF seraient plus vulnérables à cette complication que ceux avec HFrEF, compte tenu de leur âge plus avancé et de la prévalence élevée des comorbidités dans cette population^{7,90,96,214}.

L'IC se développe souvent chez des sujets âgés, préférentiellement exposés à des facteurs de risque cardiovasculaires. Tel que mentionné précédemment, l'hypertension et la maladie coronarienne sont deux facteurs de risque importants de l'IC. Le diabète a aussi

son rôle à jouer dans le processus physiopathologique¹². Les lignes directrices recommandent de traiter ces comorbidités⁷.

1.3. Causes potentielles de la réponse variable au traitement

Bien que trouvées efficaces lors des grandes études cliniques, certaines classes médicamenteuses ont une efficacité différente d'une population à l'autre ou d'un individu à l'autre.

1.3.1. L'inhibition incomplète du SRAA

Les IECA inhibent le SRAA en amont de la synthèse de l'angiotensine II, ce qui résulte en une chute de ses concentrations et des niveaux d'aldostérone. Or, certains patients ont des niveaux élevés persistants d'angiotensine II et d'aldostérone malgré une thérapie optimale aux IECA. Des concentrations élevées d'aldostérone ont été observées chez 10 à 40% des utilisateurs d'IECA et seraient associées avec des facteurs génétiques²¹⁵⁻²¹⁷.

1.3.2. Évidence d'une réponse différentielle selon l'origine ethnique

Les données indiquent que la réponse aux traitements de l'IC serait associée avec l'ethnicité des patients. En effet, les caucasiens répondraient mieux aux IECA que les patients noirs²¹⁸. Ces derniers auraient aussi un risque plus élevé d'angioœdème provoqué par les IECA^{219,220}. En contrepartie, plusieurs études ont montré que la combinaison de dinitrate d'isosorbide et d'hydralazine était plus efficace chez les sujets africains-américains que chez les caucasiens^{180,221,222}.

1.4. L'héritabilité de l'IC

Les données s'accumulent pour montrer que l'IC et certains de ses phénotypes sont héréditaires^{223,224}.

1.4.1. Héritabilité dans des études parents-enfants

De nombreuses analyses, notamment sur la cohorte de Framingham, ont révélé que le risque d'IC est augmenté chez les sujets ayant au moins un parent atteint de cette même maladie²²³. La variabilité du rythme cardiaque, l'hypertrophie du ventricule gauche et la fonction mécanique du myocarde seraient tous des traits héréditaires²²⁵⁻²²⁷. Ceci est vrai aussi pour les dimensions et la masse du ventricule gauche; ces paramètres pourraient jouer un rôle dans le développement de l'hypertrophie²²⁸. En plus de la variabilité phénotypique observée dans ces études, les facteurs de risque de l'IC sont aussi héréditaires et influencent l'étiologie de la maladie²²⁹.

1.4.2. Héritabilité de l'activité neurohormonale

L'activité du SRAA a aussi une forte composante héréditaire. En effet, des études de jumeaux ont démontré que les concentrations plasmatiques d'ECA sont influencées par des facteurs génétiques²³⁰⁻²³². Une de ces études a aussi suggéré que l'activité plasmatique de la rénine et les concentrations plasmatiques d'angiotensinogène sont des caractéristiques héréditaires²³⁰. La variabilité génétique du SRAA et son impact sur la pression artérielle repose sur plusieurs polymorphismes dans différents gènes et leurs interactions entre eux²³³.

En lien avec le système adrénérgique, un groupe de chercheurs a démontré que la réponse à la norépinéphrine est influencée par des facteurs héréditaires et que ceci a un impact mesurable sur la pression artérielle²³⁴. Les niveaux circulants d'épinéphrine et de norépinéphrine montraient aussi une héritabilité significative dans cette étude²³⁴.

Comme mentionné précédemment, les peptides natriurétiques sont aussi sujets à une importante variabilité interindividuelle, dont une partie serait liée à des facteurs héréditaires : près de 40% de la variabilité des concentrations de BNP serait attribuable à la génétique²³⁵.

1.4.3. Génomique de l'IC

L'identification de polymorphismes génétiques communs et rares ne suffit pas pour expliquer un phénotype pathologique: de nombreux outils ont été développés pour prédire l'impact des variations génétiques par l'interprétation de la séquence d'ADN²³⁶ et, bien qu'utiles pour orienter les recherches, ces efforts apportent des informations variables qui reflètent parfois mal les observations cliniques²³⁷. C'est pourquoi les études d'association sont essentielles pour identifier et caractériser de nouvelles variations génétiques.

Le consortium CHARGE

Les études pangénomiques permettent une approche libre d'hypothèse pour étudier les associations génétiques avec l'IC. Cependant, cette méthode apporte un taux élevé de

faux positifs qui nécessite un échantillonnage très large pour atteindre une puissance statistique satisfaisante, ce qui fait augmenter drastiquement les coûts associés à la recherche. Dans un tel contexte, les collaborations de chercheurs sont essentielles pour maximiser l'utilisation des ressources et mettre en place des cohortes de qualité. C'est sous cette prémisse que le consortium *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology* (CHARGE)²³⁸ a été créé. Le consortium CHARGE constitue un réseau de cinq larges études prospectives qui évaluent l'impact des facteurs génétiques et environnementaux sur la santé cardiovasculaire et le vieillissement.

Tableau VII. Survol des cohortes du consortium CHARGE.

Nom	N	Caractéristiques
AGES ²³⁹	5 764	Cohorte cardiovasculaire de Reykjavik initiée en 1967. Intérêt spécifique pour l'impact des systèmes vasculaire, neurocognitif, musculosquelettique et métabolique sur les maladies liées au vieillissement.
ARIC ²⁴⁰	15 792 (1528 atteints d'IC)	Cohorte constituée entre 1987 et 1989 dans quatre communautés américaines. Intérêt spécifique pour les facteurs de risque génétiques de l'athérosclérose.
CHS ²⁴¹	5879 (1381 atteints d'IC)	Cohorte de patients d'origine américaine et africaine-américaine âgés de 64 ans et plus entre 1989 et 1992.
FS ²³⁸	5200	Cohorte initiée en 1948 avec des participants âgés entre 28 et 72 ans et poursuivie en 1971 avec leurs descendants (plus de 5124 individus) ²⁴² .
RS ²⁴³	7 983 (765 atteints d'IC)	Cohorte réalisée aux Pays-Bas chez des participants de 55 ans ou plus entre 1990 et 1993. Des extensions à l'étude ont permis à la cohorte d'approcher les 15 000 participants.

AA : ancêtres africains; AE : ancêtres européens; AGES : *Age, Gene/Environment Susceptibility*; ARIC : *Atherosclerosis Risk in Communities*; CHS : *Cardiovascular Health Study*; FS : étude de Framingham HR : *hazard ratio*; IC : insuffisance cardiaque; RS : étude de Rotterdam.

Une méta-analyse incluant quatre d'entre elles a d'ailleurs permis de découvrir une association entre le gène *USP3* et l'IC chez les sujets d'origine européenne²⁴⁴. Précisément, l'allèle G du polymorphisme rs10519210 était associé avec un *hazard ratio* de 1,53 ($P < 1,4 \times 10^{-8}$)²⁴⁴. Le gène *USP3* encode une protéase spécifique à l'ubiquitine qui serait associée avec la réponse au stress et la stabilité du génome²⁴⁵.

La même méta-analyse a aussi associé le gène *LRIG3* avec l'IC cette fois chez les sujets d'origine africaine²⁴⁴. L'association concernait l'allèle G de rs1172782 avec un *hazard ratio* de 1,46 ($P < 6,7 \times 10^{-8}$)²⁴⁴. *LRIG3* encode une protéine contenant un domaine riche en leucine et similaire à l'immunoglobuline qui est impliquée dans le développement tissulaire et la progression tumorale²⁴⁶.

Une autre méta-analyse des mêmes cohortes dénombrait au total 2992 cas d'IC incidente durant les périodes de suivi et a rapporté qu'un polymorphisme localisé dans une région intronique du gène *CMTM7* augmenterait de façon importante la mortalité chez les patients atteints d'IC. Précisément, l'allèle mineur G de rs12638540 était associé avec un risque augmenté de 53% pour la mortalité tout cause dans cette population (*hazard ratio* 1,53; $P < 3,21 \times 10^{-7}$)²⁴⁷. Bien que le rôle de la protéine *CMTM7* soit encore méconnu, ses propriétés pourraient lui conférer un rôle chimioattractant dans le cœur²⁴⁸.

Autres associations

Le gène *HSPB7* encode une protéine chaperonne qui sert à préserver l'intégrité du sarcomère et sa fonction contractile en empêchant l'agrégation de protéines dénaturées²⁴⁹. *HSPB7* est fortement exprimé dans le cœur, les muscles squelettiques et autres tissus sensibles à l'insuline²⁵⁰, et joue un rôle protecteur contre les myopathies²⁴⁹. Un polymorphisme dans ce gène a été associé avec le risque d'IC dans plusieurs cohortes de patients caucasiens et d'origine africaine-américaine²⁵¹. L'allèle mineur A du polymorphisme rs1739843 a été associé avec une diminution globale du risque de 23%

($P < 3,09 \times 10^{-6}$). Alternativement, ce polymorphisme se situe dans une région en fort déséquilibre de liaison avec le gène *CLCNKA*, qui encode pour un canal chlore voltage-dépendant dans le rein²⁵²; la mutation causale pourrait donc plutôt être associée avec ce gène²⁵¹.

La même étude a également associé le gène *FRMD4B* à l'IC issue de cause ischémique (rapport de cotes de 0,67 pour l'allèle mineur G de rs6786362; $P < 6,90 \times 10^{-6}$)²⁵¹. Ce gène encode une protéine impliquée dans la signalisation induite par l'insuline²⁵³.

Cardiopathies familiales

Certains cas d'IC ont une cause mono- ou oligogénique. La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie génétique dont la majorité des cas sont attribuables à une mutation autosomale dominante dans les gènes qui encodent la chaîne lourde de la myosine (*MYH7*) et la protéine C liant la myosine cardiaque (*MYBPC3*)²⁵⁴. Dans ces cas, la présence d'un seul allèle muté est souvent suffisante pour causer le phénotype hypertrophique.

La cardiomyopathie dilatée est une autre forme de cardiomyopathie héréditaire qui peut causer l'IC. On estime qu'environ 25% des cas de cardiomyopathie dilatée sont familiaux²⁵⁵. Dans ces familles, la transmission autosomale dominante d'allèles délétères semble la plus courante²⁵⁵. La cardiomyopathie dilatée a été associée à des mutations dans de multiples gènes en lien avec l'intégrité du sarcomère et la conduction électrique²⁵⁶. Entre autres, des polymorphismes dans les gènes encodant la titine (*TTN*),

la lamine A (*LMNA*) et la phospholambane (*PLN*), en plus du gène *MYH7* ont été mis en cause²⁵⁶.

Par exemple, des variations dans l'athanogène 3 associé au lymphome de cellule B de type 2 (*BAG3*) ont été identifiées comme facteurs de risque de la cardiomyopathie dilatée^{257,258}. *BAG3* agit comme protéine co-chaperonne et joue un rôle essentiel dans le muscle strié^{259,260}. Cette association avec le gène *BAG3* et l'IC a été répliquée dans une étude pangénomique européenne comparant 1179 cas de cardiomyopathie dilatée à 1108 témoins²⁵⁹.

La cardiomyopathie dilatée a aussi été associée avec le polymorphisme rs9262636 du gène du groupe 22 du complexe d'antigène leucocytaire humain (*HCG22*) situé dans la région chromosomique 6p21 dans trois cohortes rassemblant plus de 4100 cas et 7600 témoins (rapport de cotes combiné de 1,195; $P < 4,90 \times 10^{-9}$)²⁶¹.

On note un important chevauchement entre les gènes impliqués dans les différents types de cardiomyopathies, bien que leurs importances relatives puissent varier^{254,262}.

Formes non-familiales

D'autres formes d'IC sont plutôt associées avec une accumulation de facteurs de risques génétiques et environnementaux²⁶³. Dans ces cas plus communs, les variants génétiques sont rarement causaux : ils affectent plutôt la réponse adaptative du cœur ou la prédisposition à différents facteurs de risques²⁶³. Les polymorphismes impliqués auront

chacun un impact individuel moins important sur le risque d'IC, mais sont plus communément retrouvés dans la population²⁶⁴.

Une étude récente réalisée chez 2796 patients d'origine européenne a permis d'identifier de nouveaux loci associés avec la cardiomyopathie dilatée²⁶⁵. Cette étude d'association a été réalisée à l'aide de la puce de génotypage HumanExome BeadChip par Illumina, qui permet une analyse exhaustive de l'exome²⁶⁶. En plus de reproduire plusieurs associations déjà établies avec la cardiomyopathie dilatée, cette étude approfondit la liste des variants pathologiques connus de gènes impliqués dans les cardiomyopathies tels que *BAG3* (rs2234962; rapport de cotes 0,620; $P < 1,7 \times 10^{-25}$) , *HSPB7* (variant en déséquilibre de liaison, rapport de cotes 0,768; $P < 8,1 \times 10^{-13}$) et *TTN* (rs3829746; rapport de cotes 0,810; $P < 3,4 \times 10^{-7}$)²⁶⁵.

1.5. La pharmacogénomique de l'IC

Outre le risque de développer l'IC, les variations génétiques peuvent être associées avec différents phénotypes de la maladie et ainsi affecter son évolution et sa réponse aux traitements. La pharmacogénomique tente d'identifier de telles associations afin d'orienter le choix d'agent pharmacologique et d'ajuster sa posologie pour prévenir les effets indésirables et le manque de réponse aux médicaments²⁶⁷. La pertinence des tests pharmacogénomiques en IC a été mise de l'avant tant dans le contexte de développement de nouveaux médicaments que dans la pratique clinique²⁶⁷. La perspective à long terme de ce domaine de recherche est la personnalisation de la thérapie en offrant aux patients

les traitements auxquels ils sont plus susceptibles de bien répondre ou de bien tolérer. Cet objectif reflète aussi la nécessité grandissante d'optimiser l'utilisation des ressources dans le domaine de la santé.

Plusieurs études pharmacogénomiques en IC soulignent l'impact de variations génétiques dans la réponse aux médicaments²⁶⁸. Cependant, les données actuelles sont peu nombreuses et rarement répliquées. Les associations les plus étudiées sont résumées ici.

1.5.1. L'isoenzyme CYP2D6

Les effecteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments représentent des cibles pharmacogénomiques importantes. C'est le cas du gène *CYP2D6*, encodant l'enzyme responsable du métabolisme du métoprolol, le CYP2D6. En fait, si 91% de la variabilité pharmacocinétique du métoprolol est due à des facteurs génétiques²⁶⁹, cette variabilité n'est expliquée qu'en partie par les variants génétiques connus du gène *CYP2D6*²⁶⁹. Les études montrent que le génotype ou le phénotype du CYP2D6 corrèlent avec les concentrations de métoprolol²⁷⁰⁻²⁷². Par ailleurs, bien que le phénotype du CYP2D6 aie un impact sur les réductions de la pression diastolique et du rythme cardiaque chez les patients traités avec le métoprolol²⁷¹, l'impact clinique de cette association demeure incertain^{270,272-274}.

1.5.2. Le polymorphisme *ADRB1* Arg389Gly

La réponse inotrope et chronotrope médiée par le récepteur $AR\beta_1$ est d'une importance capitale en IC. Ce récepteur est encodé par le gène *ADRB1* pour lequel de multiples variations ont été rapportées. Un polymorphisme particulièrement étudié pour son impact sur la réponse aux bêta-bloqueurs est le rs1801253 du gène *ADRB1* (Arg389Gly). L'allèle glycine confère une activité réduite du récepteur $AR\beta_1$, ce qui aurait un effet protecteur dans le contexte de l'IC²⁷⁵. À l'inverse, l'allèle arginine est associé avec une activité accrue du récepteur adrénergique et donc un mauvais pronostic chez les patients atteints d'IC²⁷⁶. L'inhibition de la signalisation bêta-1 adrénergique serait donc particulièrement bénéfique chez les patients porteurs de cet allèle.

La cohorte génétique constituée lors de l'étude BEST, qui s'intéressait à l'efficacité comparative du bucindolol contre placebo dans le traitement de l'IC, a généré huit sous-études pharmacogénomiques à partir de ses quelque 1040 participants atteints d'IC. Les résultats de ces analyses indiquent que les patients homozygotes pour l'allèle arginine du polymorphisme Arg389Gly sont plus susceptibles de bénéficier d'un traitement au bucindolol que les porteurs de l'allèle glycine^{165,166,277,278}. Le polymorphisme insertion/délétion du gène du récepteur alpha-adrénergique de type 2c (*ADRA2C*) serait lui aussi associé avec la réponse aux bêta-bloqueurs. Les résultats sur l'impact pharmacogénomique de ces polymorphismes sur les autres bêta-bloqueurs sont partagés²⁷⁹.

La cohorte de l'étude BEST a aussi été étudiée pour évaluer l'association entre l'IC issue de la cardiomyopathie dilatée idiopathique et la génétique du système de l'endothéline (n=309)²⁸⁰. Deux polymorphismes haplotypiques du gène de l'ET-1 (*EDN1*), rs2071942 (IVS-4) et rs5370 (Lys198Asn), ont été significativement associés avec la survie sans hospitalisation pour IC chez les patients traités avec le bucindolol²⁸⁰. Cette association devra être répliquée dans une nouvelle cohorte.

1.5.3. Les associations avec le gène *GRK5*

Le gène *GRK5* code pour la kinase de type 5 du récepteur couplé aux protéines G, un important effecteur de la désensibilisation des récepteurs adrénergiques^{41,281}. De ce fait, il a été proposé que des variations dans le gène *GRK5* seraient associées avec la voie adrénergique dans la pathogénèse de l'IC et pourraient donc influencer la réponse aux bêta-bloqueurs. Liggett et al ont testé cette hypothèse chez 810 patients atteints d'HFREF²⁸². Les résultats de cette étude montrent que l'allèle leucine du polymorphisme rs17098707 du gène *GRK5* (Leu41Gln) était associé avec un manque de bénéfice des bêta-bloqueurs sur la survie sans transplantation cardiaque. Cette association était seulement perceptible dans la population africaine-américaine où cet allèle est commun²⁸². La différence de la fréquence allélique de ce polymorphisme entre les populations pourrait expliquer une partie de la variabilité attribuée aux origines ethniques.

1.6. La Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal

La Biobanque de la cohorte hospitalière de l'Institut de cardiologie de Montréal a été mise sur pied en 2007 avec pour objectif d'étudier la relation entre les gènes et les maladies cardiovasculaires²⁸³. Il s'agit d'une banque de données cliniques et biologiques qui rassemble des données sur les habitudes de vie en plus de données médicales, nutritionnelles et psychosociales obtenues à l'aide de questionnaires. Un suivi longitudinal est assuré par la mise à jour des renseignements tous les quatre ans. Une prise de sang au début de l'étude permet la collecte d'ADN, de plasma et de globules rouges.

La cohorte de la Biobanque regroupe aujourd'hui plus de 20 000 participants dont la majorité a utilisé les services de l'hôpital. L'objectif visé est 30 000 participants.

1.7. L'étude GIANT

Comme montré dans les sections précédentes, l'IC est une maladie complexe et encore mal comprise qui a une forte composante génomique et pharmacogénomique. Dans ce contexte, l'étude Déterminants génomiques et pharmacogénomique de l'insuffisance cardiaque dans la cohorte hospitalière de l'Institut de cardiologie de Montréal (*Genomic Determinants and Pharmacogenomic Markers of Heart Failure in the Montreal Heart Institute Genetic Cohort, GIANT*) a été lancée dans le but d'étudier la génomique et la pharmacogénomique de l'IC.

1.7.1. Hypothèse de GIANT

L'étude a pour hypothèse que certains variants génétiques communs et rares influencent le risque de développer l'IC.

1.7.2. Objectifs de GIANT

L'objectif primaire de l'étude GIANT est de valider les déterminants génétiques de l'IC systolique préalablement décrits dans la littérature scientifique.

Objectifs secondaires :

- Identifier des marqueurs génétiques associés avec la HFpEF ou avec la HFrEF;
- Identifier des marqueurs génétiques associés avec certaines étiologies de l'IC;
- Identifier des marqueurs génétiques de certains phénotypes de l'IC;
- Définir l'impact de ces déterminants génétiques sur l'évolution de l'IC et sa réponse au traitement pharmacologique.

1.7.3. Devis de l'étude

GIANT est une étude cas-témoins des participants de la Biobanque de la cohorte hospitalière de l'Institut de cardiologie de Montréal. Trois groupes principaux sont comparés : les cas, les témoins appariés sans IC et les témoins sans maladie cardiaque. L'appariement des sujets a été fait dans un ratio 3:1 selon leur âge (plus ou moins deux ans), leur sexe, leur histoire (positive ou négative) d'infarctus du myocarde, leur habitudes tabagiques (fumeur ou non-fumeur) et la présence ou non de diabète.

Les informations des participants ont été collectées à l'aide d'un questionnaire et de prises de sang dans le cadre de la Biobanque. Des informations additionnelles sur l'étiologie et le diagnostic d'IC ont été amassées rétrospectivement à partir des bases de données de l'hôpital. Une visite de suivi un an après la date de l'enregistrement dans la Biobanque a été colligée lorsque présente au dossier.

1.7.4. Participants

Les participants sont tous des sujets majeurs (âgés de 18 ans et plus) ayant consenti à participer au projet de la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal. Afin d'éviter un biais de stratification de population²⁸⁴, seuls des participants caucasiens ont été recrutés.

Les détails relatifs aux critères d'inclusion et d'exclusion des patients inclus dans le groupe des cas de l'étude GIANT sont présentés dans la section Méthodes.

1.7.5. Considérations génétiques

Les échantillons d'ADN prélevés dans le cadre de la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal ont été traités au Centre de pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal. Une approche par gène candidats a été appliquée à l'aide d'un panel de 42 polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) issus de 28 gènes sélectionnés pour leur implication dans les systèmes associés avec l'IC. Ce panel de gènes a été développé en collaboration avec le *Heart Failure Network*, une initiative de recherche financée par le réseau NHLBI. La puce de génotypage HumanExome v1.1

BeadChip par Illumina (Illumina, San Diego (CA)) permet une approche libre d'hypothèse en évaluant des SNP exoniques dispersés à travers tout le génome. Cette puce couvre plus de 260 000 variants exoniques communs et rares sélectionnés à partir de 12 000 exomes et génomes séquencés. L'ExomChip regroupe aussi 5 542 SNP qui ont été associés avec plusieurs traits complexes en lien avec l'IC ou ses facteurs de risques²⁶⁶.

Chapitre 2. Objectifs du mémoire

Ce mémoire sera présenté en trois parties.

1) Revue de littérature sur la pharmacogénomique de l'IC

Le premier objectif de ce mémoire est de mener une revue exhaustive des écrits de la pharmacogénomique de l'insuffisance cardiaque et de faire une synthèse des associations pharmacogénomiques observées. Cette section sera présentée sous forme d'article de revue scientifique.

2) Description de la population des cas pour l'étude GIANT

Le second objectif est la mise en place d'un groupe de patients atteints d'IC dans le cadre d'une étude génétique cas-témoins. Il s'agit de la première étape de cette étude pour laquelle les analyses génétiques sont en cours. Il est également prévu que cette cohorte soit utilisée pour mener de futures études pharmacogénomiques. Les caractéristiques descriptives du groupe de cas ont été comparées avec les données épidémiologiques disponibles dans la littérature.

3) Description de différents sous-groupes de patients atteints d'IC

Le troisième objectif est d'explorer des sous-groupes de patients atteints d'IC afin de les comparer entre eux ainsi qu'avec les données épidémiologiques décrites dans la littérature scientifique. Notamment, les données cliniques des patients pour qui la FEVG s'est améliorée seront présentées.

Chapitre 3. Article de revue systématique

Objectif 1 – Revue de littérature sur la pharmacogénomique de l'IC

3.1. Méthodes

3.1.1. Stratégies de recherche

Une série de recherches systématiques a été effectuée à partir des bases de données Medline et Embase pour identifier toutes les études publiées traitant de la pharmacogénomique de l'IC. Des stratégies de recherche spécifiques ont été utilisées pour les classes médicamenteuses suivantes : IECA, ARA, bêta-bloqueurs, ARM et diurétiques, nitrates et hydralazine et digoxine. Les ressources sélectionnées regroupaient *In-Process & Other Non-Indexed Citations*, la collection *1946 to Present* (août 2016) et Embase à partir de 1974. Tous les résultats disponibles en août 2016 ont été considérés. Une recherche manuelle de documents à partir des listes de références de publications connexes a aussi été effectuée. Seules les publications disponibles en anglais ou en français étaient admissibles, ce qui a motivé l'exclusion de sept documents. La recherche était limitée aux études pharmacogénomiques sur la population adulte atteinte d'IC.

Les mots-clés ont été entrés comme termes MeSH avec la fonction « explosion » lorsque possible. Les termes suivants ont été inclus dans toutes les recherches : *heart failure or cardiomyopathies, and pharmacogenomics (keyword), pharmacogenetics, individualized medicine, genetic polymorphism, single nucleotide polymorphism or genotype*. Les stratégies de recherche détaillées pour chaque classe médicamenteuse sont présentées ici.

IECA

Les termes MeSH suivants ont été utilisés avec « explosion » : *angiotensin-converting enzyme inhibitor and ACE inhibiting drugs (benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril (keyword), ramipril,trandolapril (keyword), or moexipril (keyword))*. Cette recherche a produit 171 résultats parmi lesquels 17 études de cas, 32 revues et huit écrits éditoriaux ont été exclus. Quarante-et-un titres et abrégés ont été exclus parce qu'ils étaient considérés hors sujet. Les articles non-disponibles en anglais ou en français ont été exclus. Ceci a mené à l'évaluation 33 textes pour éligibilité. Après considération du texte entier, 25 articles ne rapportaient pas d'étude pharmacogénomique. Par conséquent, un total de huit études touchant la pharmacogénomique des IECA en IC ont été inclus.

ARA

Les termes MeSH suivants ont été utilisés avec « explosion » : *angiotensin receptor antagonists, angiotensin II type 1 receptor blockers or losartan*. Les termes *valsartan, telmisartan, olmesartan, irbesartan, eprosartan or candesartan* ont été ajoutés comme mots-clés. Cette recherche a produit 66 résultats parmi lesquels 65 ont été exclus : sept études de cas, 12 revues, deux éditoriaux et 44 titres ou abrégés considérés hors sujet.

Bêta-bloqueurs

Les termes MeSH suivants ont été utilisés avec « explosion » : *adrenergic beta-antagonists, metoprolol, bisoprolol*. Les termes *carvedilol, bucindolol* et *nebivolol* n'étaient disponibles qu'en mots-clés. Cette recherche a produit 260 résultats. Parmi ceux-ci, 21 études de cas, 53 revues et 10 éditoriaux ont été exclus. 95 références ont été jugées hors sujet basé sur leur titre ou abrégé. Cinq textes n'étaient disponibles ni en anglais ni en français, menant à leur exclusion. Quarante-vingt-un titres et abrégés ont été exclus parce qu'ils étaient considérés hors sujet. Trois articles n'étaient disponibles ni en anglais ni en français et ont donc été exclus. Soixante-seize textes intégraux ont été évalués pour permettre l'inclusion de 50 articles publiés. À ce nombre s'ajoutent quatre publications additionnelles qui ont été trouvées par recherche manuelle. Un total de 54 études pharmacogénomiques sur les bêta-bloqueurs ont donc été utilisées dans la revue systématique.

ARM et diurétiques

Les termes MeSH suivants ont été utilisés avec « explosion » : *diuretics, potassium sparing diuretics, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, eplerenone (keyword), amiloride, triamterene, furosemide, ethacrynic acid, torsemide (keyword), bumetanide, hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide or metolazone*. Cette recherche a produit 37 résultats à partir desquels deux ont été sélectionnés. Les références exclues comptaient quatre études de cas, cinq revues et 23 titres et abrégés jugés hors sujet. Trois documents ont été exclus après lecture du texte intégral. Un document a été ajouté à partir de la recherche manuelle de références, permettant un total de trois études pharmacogénomiques centrées sur la spironolactone et les diurétiques de l'anse. Aucune ressource n'a été trouvée sur d'autres diurétiques dans la population adulte atteinte d'IC.

Nitrates et hydralazine

Les termes MeSH suivants ont été utilisés avec « explosion » : *vasodilator agents, nitrates, isosorbide dinitrate, hydralazine or nitroglycerin*. 119 résultats ont émergé de cette recherche, auxquels deux références ont été par la suite ajoutées à partir de la recherche manuelle. 12 études de cas, 29 revues et 13 éditoriaux ont été exclus. 55 références ont été rejetées suite à la lecture de leur titre ou abrégé et sept après lecture du texte intégral. Au total, cinq études ont été sélectionnées pour la revue systématique.

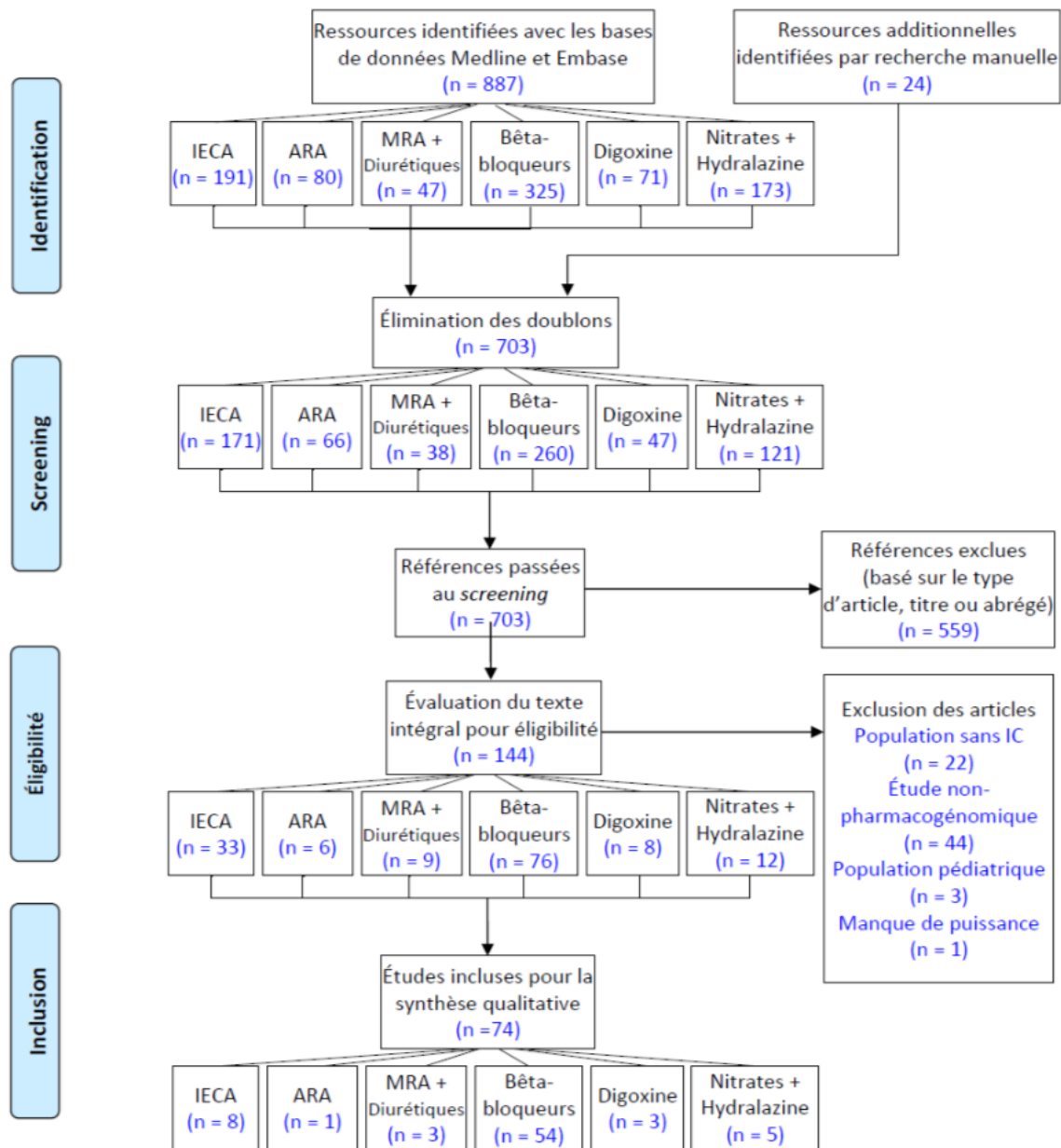
Digoxine

Les termes MeSH suivants ont été utilisés avec « explosion » : *digitalis*, *digitalics* (*keyword*), *digitoxin or digoxin*. Cette recherche a produit 47 résultats dont 44 ont été exclus.

La Figure 5 à la page suivante résume les étapes de la sélection d'articles.

3.1.2. Rédaction de l'article

Les associations pharmacogénomiques présentées dans la revue systématique ont été extraites de chacun des articles sélectionnés. En cas d'inconsistance entre les résultats présentés dans l'abrégé et ceux du texte intégral, le texte intégral a été privilégié. Les tableaux présentés dans cet article sont tous originaux.



Tiré de Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Figure 5. Processus de sélection d'articles pour la revue systématique

ARA : antagonistes du récepteur de l'angiotensine; IC : insuffisance cardiaque, IECA: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes.

Titre de l'article : Pharmacogenomics of Heart Failure : A Systematic Review

Fannie MOTTET B.Sc.^{1,2}, Orly VARDENY PharmD, MS³, Simon DE DENUS B.Pharm., M.Sc., Ph.D.^{1,2}

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Canada

²Montreal Heart Institute, Montréal, Canada

³Associate Professor of Pharmacy and Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

Permission de reproduire :

Order Detail ID: 70662996

Pharmacogenomics by FUTURE MEDICINE LTD. Reproduced with permission of FUTURE MEDICINE LTD. in the format Thesis/Dissertation via Copyright Clearance Center.

Contribution des coauteurs

Le manuscrit *Pharmacogenomics of Heart Failure : A Systematic Review* résulte d'une revue systématique de la littérature scientifique. En tant que première auteure, j'ai effectué seule la recherche d'articles ainsi que l'extraction de l'information à partir des résultats de la recherche. J'ai écrit le manuscrit et dressé les tableaux des résultats. La figure a été conçue à l'origine à partir des logiciels Microsoft Powerpoint 2010 et Paint, puis a été reformatée par un graphiste pour *Pharmacogenomics*.

Simon de Denus a contribué tout au long du processus de rédaction en apportant des suggestions de perspectives à aborder dans le texte.

La contribution d'Orly Vardeny à ce travail s'est faite dans les dernières étapes de relecture et de correction. Madame Vardeny a fait valoir son opinion notamment sur la présentation de certains tableaux et quelques ajustements du texte.

Abstract

Heart failure (HF) and multiple HF-related phenotypes are heritable. Genes implicated in the HF pathophysiology would be expected to influence the response to treatment. We conducted a series of systematic literature searches on the pharmacogenetics of HF therapy to assess the current knowledge on this field. Existing data related to HF pharmacogenomics are still limited. The *ADRB1* gene is a likely candidate to predict response to beta-blockers. Moreover, the cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*) coding gene clearly affects the pharmacokinetics of metoprolol, although the clinical impact of this association remains to be established. Given the rising prevalence of HF and related costs, a more personalized use of HF drugs could have a remarkable benefit for patients, caregivers and healthcare systems.

Introduction

Heart failure (HF) is a multifactorial disease with highly heterogeneous phenotypes. Current guidelines emphasize the stratification between two major types of HF based on the causal left ventricular (LV) dysfunction, as assessed by LV ejection fraction (LVEF) ¹. HF with a reduced LVEF (HF-REF), formerly called systolic HF, affects approximately half of the HF population ² and is characterized by a LVEF of 40% or less. HF with a normal or near-normal LVEF (50% and over) is called HF with a preserved ejection fraction (HF-PEF). Patients with a LVEF between 41 and 49% are believed to have an intermediate phenotype referred to as the “grey zone” ¹. HF-REF is associated with LV dilatation, while HF-PEF is characterized by impaired LV relaxation or hypertrophy in the presence of normal LV volumes ^{1,3}. Both HF populations have a grim prognosis ^{4,5}. HF-REF therapy has been the main focus of previous HF studies so its treatments strategies are based on a strong body of evidence from multiple randomized, controlled trials (RCTs) ¹. The scarce RCTs in HF-PEF have been less successful in identifying effective drugs, thus treatment primarily focuses on the management of symptoms and risk factors, although recent evidence has suggested a possible benefit for the mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) spironolactone in these patients ⁶.

Many pathophysiological mechanisms contribute to HF ⁷. These include activation or overstimulation of the adrenergic system and the renin-angiotensin-aldosterone

system (RAAS). Consistent with these pathophysiological considerations, beta-adrenergic receptor blockers (β -blockers), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptors antagonists (ARBs) and MRAs have been shown effective in reducing mortality and morbidity and are standard of care in HF ⁷. In addition, loop diuretics are used to minimize the signs and symptoms of fluid overload ⁷. Moreover, a combination of hydralazine and isosorbide dinitrate (I/H) is used in selected patients, primarily, African Americans who remain symptomatic despite optimal treatment, or in patients who cannot tolerate ACE inhibitors or ARBs ⁷. A significant heterogeneity exists in the efficacy of these agents to improve clinical outcomes, surrogate markers of clinical outcomes such as LVEF and symptoms, the doses tolerated, as well as the risk of adverse drug reactions induced by these agents ⁸⁻¹¹.

Such inter-individual variability is well exemplified by the apparent lesser benefit of ACE inhibitors in individuals of African ancestry ¹². For example, in the Vasodilator-HF Trial II (V-HeFT II), only Caucasians appeared to experience a reduction in mortality when treated with the ACE inhibitor enalapril compared to I/H therapy, with patients of African descent showing no apparent additional benefit ^{13,14}. Furthermore, data from the first V-HeFT study suggested that only individuals of African descent experienced a mortality benefit from the I/H combination compared to placebo ¹³. Differences in neurohormonal activation and comorbid conditions between these patient groups were hypothesized as potential contributing factors to

the variability. These findings motivated the African-American-HF Trial (A-HeFT) ¹⁵ which showed a 43% reduction in mortality among patients treated with I/H added to standard HF therapy. Another example of disparity in drug response exists in the risk of ACE inhibitor-induced angioedema, with African ancestry patients apparently experiencing a higher risk of this adverse drug reaction ^{16,17}.

Given that HF ¹⁸, as well as multiple HF-related phenotypes including RAAS activity and ventricular measurements phenotypes (hypertrophy and dysfunction) ^{19,20}, are heritable, and recent evidence that common genetic variations can contribute to the risk of HF, many have hypothesized that genetic variations may explain part of the HF risk and drug response ^{21,22}. Nevertheless, contrary to other cardiovascular diseases, HF pharmacogenomic data remain scarce. To summarize the current state of this field, we conducted a systematic review of the literature.

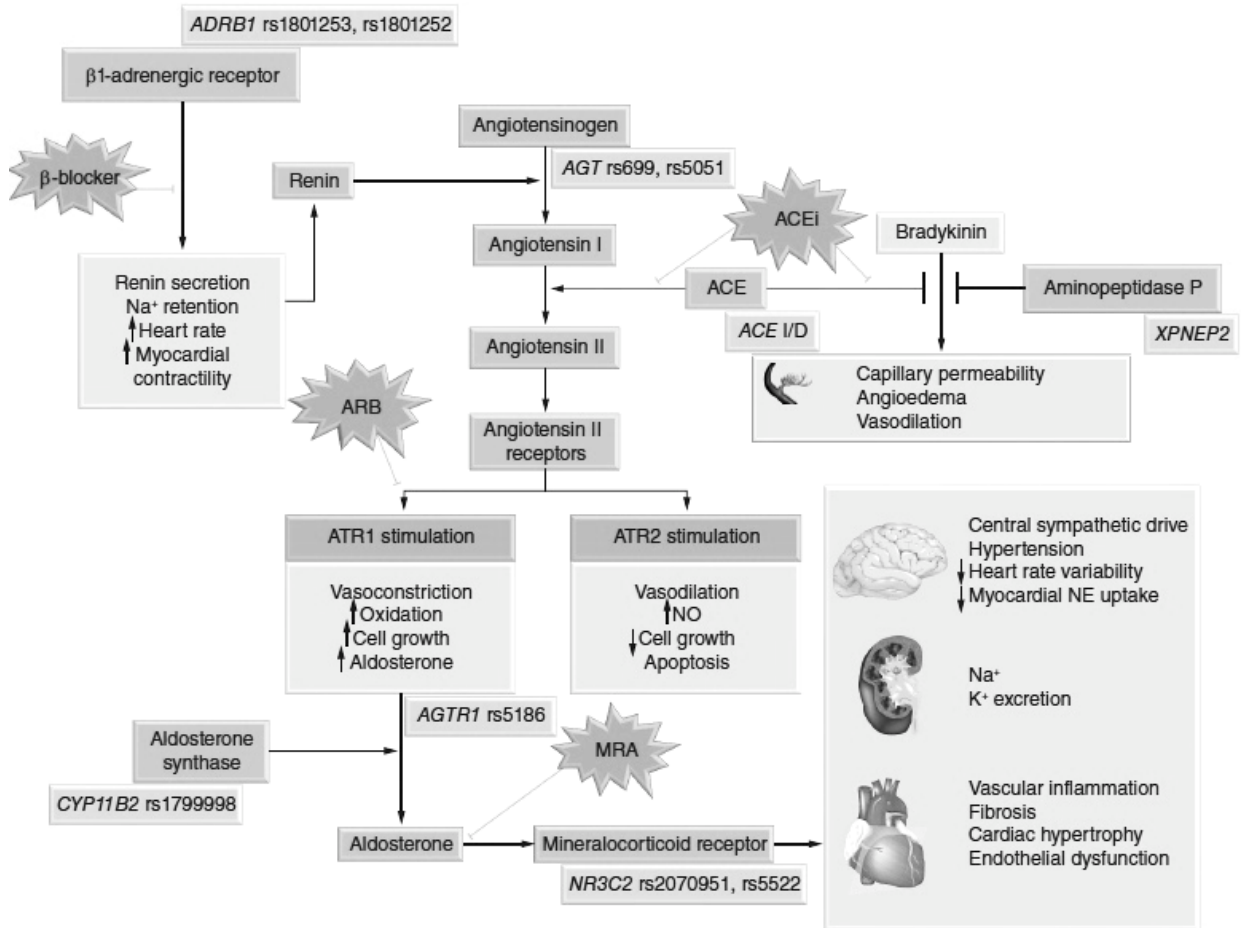
Methodological considerations

We conducted a series of systematic Medline and Embase searches as described in the supplementary material. We included all pharmacogenetic articles; whether they were related to mortality, morbidity or surrogate endpoints of morbidity and mortality. These outcomes are essentially hemodynamic effects, neurohormonal modulating and variations of LV functional markers (LVEF or fractional shortening (LVFS)).

Overview of key RAAS genetic variants

Several genetic variants have been associated with RAAS activity (Figure 1). The most commonly investigated is the *ACE* insertion/deletion (I/D) polymorphism, which consists of a 287 base pairs deletion in intron 16 of the *ACE* gene. The DD genotype is associated with higher serum and cardiac levels of ACE²³⁻²⁶. This, in theory, should result in the D allele being associated with a greater risk of cardiac disease and a grimmer prognosis in patients with established disease. Nevertheless, despite being a focus of research for decades, the cardiovascular impact of this genetic variant remains uncertain^{27,28}. Moreover, in the specific case of HF, although limited data have suggested that the DD genotype predisposes to aldosterone escape²⁹, a sustained aldosterone elevation despite the use of ACE inhibitors, this observation has been challenged³⁰. Other polymorphisms in the *ACE* gene have been investigated, but their impact also remains uncertain³¹.

Other RAAS-related genes have been investigated in HF, mainly *AGT* Met235Thr (Met268Thr, rs699), *AGTR1* A1166C (rs5186) and *CYP11B2* -344C/T (rs1799998) (see Figure 1). The angiotensinogen (*AGT*) Thr235 allele has been associated with increased plasma concentrations of angiotensinogen and angiotensin II³². Consistently, two meta-analyses of nearly 90 000 individuals have further established that the *AGT* gene is associated with blood pressure (BP) and hypertension^{33,34}. Nevertheless, the potential increased risk of HF remains to be established³⁵.



Adapted from Bleske. *Pharmacotherapy 2000*; 20:349S-358S

ACEi, Angiotensin-converting enzyme inhibitor; *ADRB1*, Beta1-adrenergic receptor gene; *AGT*, Angiotensinogen gene; ARB, Angiotensin receptor blocker; *AGTR1*, Angiotensin II type 1 receptor gene; ATR1, Angiotensin II type 1 receptor; ATR2, Angiotensin II type 2 receptor, β-blocker, Beta1-adrenergic receptor antagonist; *CYP11B2*, Aldosterone synthase gene; GFR, Glomerular filtration rate; HR, Heart rate; MRA, Mineralocorticoid receptor antagonist; NE, Norepinephrine; NO, Nitric oxide; *NR3C2*, Nuclear receptor superfamily 3, group C, member 2 gene; *XPNEP2*, Aminopeptidase P2 gene.

Figure 1. Drugs and the renin-angiotensin-aldosterone system: sites of gene actions and polymorphisms

The angiotensin II type I receptor (encoded by the *ATGR1 gene*) is widely distributed in the body and mediates the detrimental effects of angiotensin II in HF³⁶⁻³⁸, in particular vasoconstriction and aldosterone synthesis. The regulation of the *AGTR1* gene may be modulated by the A1166C polymorphism via post-transcriptional activities. This single nucleotide polymorphism (SNP) is located in a 3'untranslated region of the *AGTR1* gene, a target site for microRNA (miRNA) binding³⁹. These small RNAs bind to the target messenger RNA to guide the RNA-silencing complex and inhibit translation⁴⁰. The miR155 down-regulates specifically the A1166 allele^{41,42}. Therefore, the C1166 allele would be associated with the highest expression of the receptor, leading to potentially, yet still uncertain, increased risks of essential hypertension and ischemic heart disease^{38,43,44}. A recent meta-analysis did not find an association between this variant and HF⁴⁵.

The *CYP11B2* gene codes for aldosterone synthase, an enzyme responsible for the production of aldosterone⁴⁶. Aldosterone synthase holds an important role in blood volume and pressure regulation via sodium-water reabsorption⁴⁷. A polymorphism in the promoter region of the *CYP11B2* gene, -344C/T (rs1799998), has been related to disturbances in the steroidogenic transcription factor 1 (SF-1) binding site and aldosterone production alteration^{47,48}. The C allele shows a stronger affinity with the SF-1 than the T allele, leading to an increased aldosterone synthesis^{49,50}. Again, whether this genetic polymorphism increases the risk of cardiovascular disease is uncertain⁵¹.

ACE inhibitors

Despite the widespread use of ACE inhibitors in HF, only a few pharmacogenetics studies have been published in this population. As summarized in Table 1, some small, mechanistic studies have supported the hypothesis that candidate gene variants associated with a higher RAAS activity may be associated with greater response^{52,53}, whereas others have provided conflicting evidence^{30,54,55}.

As suggested in other populations with cardiovascular diseases, the deletion variant of the *ACE* gene has been reported to confer HF patients a higher risk of cardiovascular events^{56,57}, but this remains to be firmly established. Current data suggest that this risk may be mitigated with the use of high doses of ACE inhibitors^{52,58,59}. Indeed, data from a large prospective study (n=479) attributed a poorer transplant-free survival to the DD genotype, but this genetic effect was solely apparent in patients receiving low doses of ACE inhibitors. Indeed, the use of high doses appeared to minimize the deleterious genotype effect⁵⁸. Hence, should such observations be replicated in a much larger population, determination of the D allele may help to identify individuals who are most likely to benefit from high doses of ACE inhibitors. Although the benefits of ACE inhibitors in HF-PEF have yet to be established⁶⁰, a study of 285 HF-PEF patients suggests that the D allele may have similar effects in this population⁶¹. Other genetic variants have been investigated as potential modulators of ACE inhibitor efficacy and safety, including the *AGT*

Met235Thr and *CYP11B2* -344C/T polymorphisms ⁵⁵, but conclusions that can be driven are limited given the small number of publications.

In summary, limited data suggest that patients with HF-REF carrying the ACE D allele may present a grimmer prognosis than non-carriers and that they could benefit more from high standard doses of ACE inhibitors to mitigate this risk.

Angiotensin receptor blockers

The impact of RAAS mutations on ARBs efficacy has been evaluated in hypertensive populations and conclusions on *AGTR1* genetic polymorphisms remain conflicting ⁶²⁻⁶⁵, with the A1166C SNP being the most widely studied ^{66,67}. The A1166C variant has yet to be definitely associated with clinical outcomes in patients with HF, with only limited data on its impact on intermediate phenotypes ^{61,68}.

Mineralocorticoid receptor antagonists (Spironolactone)

Pharmacogenomic data related to the MRA spironolactone in HF are also limited, as only three published studies address this subject in patients with HF. In the first published study, which investigated the *ACE* genotype, Cicoira et al reported that only patients (n=93) with a non-DD genotype benefited from a significant improvement in LV remodeling ⁶⁹. Such findings appear somewhat counterintuitive to previous data by this group, which had associated the D allele to aldosterone

escape and the hypothesis that a more complete RAAS blockade benefits foremost those with a greater RAAS activation ⁷⁰.

A sub-study of A-HeFT suggested that the C allele of the *CYP11B2* -344C/T polymorphism was associated with a lower baseline LVEF, and this detrimental effect was more marked in patients receiving spironolactone. However, this pharmacogenetic interaction may have been biased because the use of a MRA may have been an indicator of more at-risk patients ⁴⁹.

Finally, the impact of the nuclear receptor superfamily 3, group C, member 2 gene (*NR3C2*), which codes for the mineralocorticoid receptor and the target of spironolactone, was investigated in 62 patients with HF ⁷¹. The *NR3C2* 215C/G (rs2070951) polymorphism was found to influence serum potassium levels after spironolactone initiation. The G allele was significantly more frequent among those with a >0.50 mEq/L elevation in potassium in comparison with individuals who had a < 0.5mEq/L elevation in potassium (P=0.017) ⁷¹. Thus, this allele may confer a higher sensitivity to spironolactone. In that study, no such effects were reported for the *NR3C2* p.Ile180Val (rs5522), *AGT* c.-6G/A (rs5051) and Met235Thr polymorphisms. In summary, only limited data for spironolactone are available in HF and larger studies are needed to investigate spironolactone's pharmacogenomics in HF.

Loop diuretics

Despite their use in most HF patients, and virtually all patients with decompensated HF, pharmacogenomic data regarding these agents are remarkably limited. One meta-analysis of 3 studies on intravenous loop diuretics in 364 decompensated HF patients assessed 2,040 SNPs in 19 candidate genes and identified a region of the apolipoprotein L1 gene (*APOL1*) containing rare variants that was associated diuretic-induced fluid loss following 72h of furosemide-based treatment ⁷². The same region had previously been associated with the risk of chronic renal disease in the African American population ⁷³. Moreover, the rs17268282 SNP of the multidrug resistance protein 4 gene (*ABCC4*) was associated with weight loss ⁷². The encoded protein is an active efflux transporter implicated in the renal transport of furosemide ⁷⁴. Still, the intronic nature of the rs17268282 SNP requires more studies to cast light on the mechanism by which it affects diuretic response in HF.

Beta-blockers

β -blockers are approved to treat a wide variety of cardiovascular disorders such as hypertension, angina and HF. In HF, these agents have shown marked beneficial effects on cardiac function, morbidity and survival ^{7,9,75-77}. However, significant intra-class and inter-patient variability affects both the responses and survival rates ^{10,11,78-80}.

As the β -adrenergic receptors (ADRB) are highly polymorphic, the pharmacogenomics of carvedilol, metoprolol, bisoprolol and bucindolol, have been the most widely studied in HF. Only the first three agents have been clearly demonstrated to improve mortality and morbidity ^{7,9,75,76,81}. Carvedilol is a β 1-, β 2- and α 1- non-selective antagonist with antioxidant properties that is mainly metabolized via glucoronidation and aromatic ring oxidation into active metabolites ⁸². Bisoprolol and metoprolol are both selective β 1-blockers with different metabolic/elimination pathways; bisoprolol undergoes both renal clearance and hepatic metabolism in similar proportions ⁸³, whereas metoprolol's stereo-selective metabolism by the cytochrome P450 (CYP) 2D6 leads to inactive compounds ⁸⁴. Finally, bucindolol is a non-selective antagonist with a unique sympatholytic effect ⁸⁵⁻⁸⁷. This distinctive property may have contributed to the lack of improvement in clinical outcomes in the BEST trial, the large multicenter placebo-controlled trial that investigated the effect of bucindolol in HF, and may limit the generalization to other β -blockers ^{86,87}. Thus, we elected to summarize the bucindolol data separately from the other β -blockers.

The *ADRB1* codes for the β 1-adrenergic receptor, which is predominant in the heart. This receptor draws interest from its implication in inotropic and chronotropic response to sympathetic stimulation, as well as other more HF-specific impacts, such as those related to cardiac remodeling and pro-arrhythmic effects ⁸⁸. Most β -blocker pharmacogenetic studies have investigated *ADRB1* variants, in particular

the Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms. The first is Arg389Gly (rs1801253), which causes an arginine to glycine shift and a lower agonist-stimulated activity ⁸⁹. The minor Gly389 allele has been associated with a lower affinity for the G_s protein, leading to a decreased activation of adenylyl cyclase ⁸⁹. Thus, Gly389 carriers may experience less detrimental effects from chronic sympathetic activity, leading possibly to a lesser benefit from β -blocker therapy. The second, Ser49Gly (rs1801252), substitutes serine to glycine at the 49th codon and may be responsible for a greater down-regulation of the receptor following long-term stimulation ^{90,91}.

Some publications also evaluated the β 2-, α 1d- and α 2c-adrenergic receptors (*ADRB2*, *ADRA1D* and *ADRA2C*) genes, as well as those coding for related kinases (*GRK5* in particular). The *ADRA2C* draws interest because of its role in the presynaptic release of norepinephrine ⁹². The G protein-coupled receptor kinase 5 (*GRK5*) promotes the down-regulation of β -adrenergic receptors and may therefore be implicated in HF physiopathology. The polymorphisms of other genes such as *CYP2D6*, *AGT* and *ACE* were also evaluated in selected studies. Publications on β -blockers pharmacogenomics are summarized in Tables 2, 3 and Supplemental table. Table 2 summarizes sub-studies of the BEST trial. Table 3 encompasses pharmacogenetics investigations with β -blockers other than bucindolol that focuses on clinical outcomes such as mortality and hospitalizations, while the supplemental table includes β -blocker studies that centered on surrogate endpoints.

BEST sub-studies

The BEST study was a RCT of bucindolol vs. placebo that evaluated 2,708 patients with HF during a mean follow-up period of 2 years ⁹³. Of those, 1,040 were included in a DNA bank so many genetic sub-studies followed to evaluate genotype-related outcomes. In one of them, Liggett et al found that homozygous *ADRB1* Arg389 patients treated with bucindolol had a significant increase in HF hospitalization-free survival when compared to those under placebo (P=0.004) ⁹⁴. This was not the case for Gly389 carriers (P=0.25). However, the genotype-drug response interaction did not reach significance (P=0.15) ⁹⁴. Consistently, follow-up publications showed that Arg389Arg patients presented a greater bucindolol-driven reduction in the risk of new-onset atrial fibrillation (AF) and ventricular arrhythmias ^{95,96}, and an increase in HF hospitalization-free survival in AF patients ⁹⁷. The GENETIC-AF trial is currently ongoing with the objective of prospectively validating the value of Arg389Gly genotyping to maximise the clinical benefits of bucindolol. This phase 2B/3 multicenter RCT compares the safety and efficacy of Gencaro TM (bucindolol hydrochloride) to those of Toprol-XL® (metoprolol succinate) to treat AF in HF-REF patients who are homozygotes for the *ADRB1* Arg389 allele ⁹⁸.

The BEST investigators also studied the *ADRA2C* I/D polymorphism. Bristow et al reported that deletion carriers had a much greater decrease in plasma norepinephrine after 3 months of treatment with bucindolol (difference from

placebo: 153±57 pg/mL vs. 50±13 pg/mL, P=0.010 by interaction test) compared to II homozygotes. Consistent with previous data that showed that a pharmacology-induced exaggerated central sympatholysis could result in a worsening of clinical outcomes^{99,100}, deletion carriers showed no improvement in mortality, although the genotype-treatment effect interaction was not statistically significant¹⁰¹. Follow-up publications also suggested that using *ADRB1/ADRA2C* to create three genotype groups (*ADRB1* Arg389Arg/*ADRA2C* II or D carrier, *ADRB1* Arg389Gly/*ADRA2C* II and *ADRB1* Arg389Gly/*ADRA2C* D carrier) may predict the level of response^{96,102}. Patients with the Arg389Arg/non-DD genotype had a significant decrease in the composite endpoint of all-cause mortality or cardiac transplant when treated with bucindolol compared to placebo (P=0.012)¹⁰². This was not the case for Gly389 patients. Still, genotype-effect interaction was not significant (P=0.093)¹⁰².

Other pharmacogenetic sub-studies of BEST studying variants not directly located in the adrenergic system have suggested that the rs5370 and rs2071942 SNPs of the endothelin-1 gene were associated with event-free survival response to bucindolol (see Table 2)¹⁰³, but that the adenosine monophosphate deaminase (*AMPD*)-1 gene polymorphism C34T (rs17602729) was not.

Other beta-blockers

ADRB1 Arg389Gly polymorphism

Given its apparent association with a greater adrenergic signaling, the Arg389 allele is expected to confer a higher responsiveness to β -blockers ¹⁰⁴. Multiple surrogate endpoints of drug response have been investigated, with heart rate (HR) and changes in echocardiographic measurements being most frequent (Supplemental table). In regards to echocardiography, several studies corroborated the idea that Arg389Gly modulates the response to β -blockers ¹⁰⁵⁻¹⁰⁹; others did not ¹¹⁰⁻¹¹⁵. However, the duration of some of these studies could have been too short to detect changes in LVEF ¹¹⁶.

The investigation of β -blockade-mediated HR reduction has also produced conflicting results. Many have shown no significant association with the codon 389 polymorphism ^{105,108-110,112,115,117}, including a sub-study of the Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial (MERIT-HF, n=600) ¹¹⁸. Nonetheless, one study of 528 elderly patients showed a greater HR reduction in Arg389 homozygotes with AF following carvedilol exposure ¹¹⁹. The difficulty in reaching a conclusion regarding HR is compounded by the fact that many investigations simply do not report this endpoint. Several studies also evaluated whether the Arg389Gly polymorphism affects metoprolol, carvedilol or bisoprolol dosing requirements and response, with conflicting results ^{107,108,115,118,120,121,221}.

Regarding clinical outcomes, two studies of ambulatory HF patients ^{122,123} noted a dose sensitivity of the interaction between Arg389Gly genotype and response to β -blockers; the Arg389 homozygotes had lower survival rates without treatment, but received a greater benefit from high doses, which is consistent with a greater benefit from β -blockade in Arg389 carriers ^{114,122-124}. One of these groups reported that Gly389 homozygotes receiving high dose drug therapy had the lowest prevalence of ventricular arrhythmias ¹²² whereas the other found no dose-related impact for this allele ¹²³. However, the association of the Arg389 allele with better outcomes from β -blocker therapy despite a worse initial prognosis was contradicted in several studies involving carvedilol and metoprolol ^{117,118,120,125-129}.

It is possible that the Arg389 allele predisposes to a worse HF outcome that is reversed by β -blockers. This deleterious genotype effect may be increased when associated with additional risk alleles such as *ADRB2* Gln27 and Gly16, *ADRA2C* 322-325 D, and *AGT* Thr174 (rs4762) ^{125,126}. However, the relation between these combined genotypes and metoprolol- or carvedilol-mediated survival is uncertain ¹²⁸.

Thus, current data regarding the impact of the *ADRB1* Arg389 allele on the response to non-bucindolol β -blockers remain inconclusive; both in regards to LV parameters improvement ¹⁰⁵⁻¹¹⁴ and survival ^{114,118,122,125-129}.

ADRB1 Ser49Gly polymorphism

The *ADRB1* glycine variant of the codon 49 SNP has been associated with an increased agonist-promoted down-regulation^{90,91}. Consequently, this allele may be protective in the context of HF although possibly providing a reduced sensitivity to β -blockers, although *in vitro* studies have produced contrasting results^{91,104}.

The majority of existing studies^{105,108,110,111,113,114} do not support a significant difference in LVEF or LVFS improvement according to this genotype, nor in HR and BP^{105,110,129}. Only one association is reported for the Gly49 allele and improvement in LV end-diastolic diameter¹⁰⁸. Finally, although some studies have found that this variant could modulate the tolerability or benefit of β -blockers in terms of clinical outcomes^{114,129,130}, many have provided conflicting results^{121-123,128}.

ADRB2 polymorphisms

In the pathological process of HF, the density of *ADRB1* is reduced, thus increasing the proportion of *ADRB2* in the heart¹³¹. Three polymorphisms of this receptor have been identified as potential modulators of β -blocker response. The first is Arg16Gly (rs1042713). The Gly16 allele has been associated with an increased agonist-stimulated desensitization. The second is Gln27Glu (rs1042714), with the Glu27 allele being associated with a desensitization resistance. Finally, Thr164Ile (rs1800888), in which the rare variant Ile164 causes reduced ligand binding and uncoupling of the receptor to adenylyl cyclase¹³², thus possibly resulting in a lower agonist-induced activity.

Two studies ^{112,133} suggested that the Glu27 allele provided the most favorable response to carvedilol when measuring HR and LVEF. Conversely, the same endpoints were not affected by genotype in seven other studies for the codon 16 and 27 polymorphisms ^{105,110,112-114,134}. Neither polymorphism altered transplant-free survival or the risk of decompensating HF after treatment ^{121,125,126,128}. Other outcomes are presented in Table 3 ^{79,135,136}.

Given the low prevalence of the minor allele, the *ADRB2* Thr164Ile polymorphism has been studied in only a few HF populations. Its impact on clinical outcomes, regardless of β -blocker use, remains conflicting ¹³⁷⁻¹⁴⁰. Two studies totalizing 334 patients found no effect of the Thr164Ile polymorphism on β -blockers' efficacy on LVEF or HR ^{105,110}. In one study, Thr164 homozygotes, but not Ile carriers, benefited from β -blockers in terms of survival ¹³⁹. Another study associated the Ile164 allele with a 4.81 times lower transplant-free survival although no interaction concerning medication was apparent ¹³⁸.

ADRA2C (I/D) polymorphism

The deletion allele of the I/D polymorphism at amino acid position 322-325 of the *ADRA2C* gene causes a loss of function of the receptor ¹⁴¹ and leads to an increased norepinephrine release. This variant has first been associated with the risk of HF by Small et al ¹⁴², particularly in combination with the *ADRB1* Arg389 allele. Still, its role as a genetic risk factor for HF remains to be established. A prospective study of

54 patients showed that D carriers had a higher negative chronotropic response to metoprolol CR/XL and a better LVEF improvement than II patients ¹⁰⁹. Yet the lack of impact on LV end-systolic and end-diastolic diameters suggested a modest influence on LV remodeling ¹⁰⁹. Conversely, another group found no association between LVFS and this genotype in 80 patients ¹¹³. Likewise, Sehnert et al failed to obtain significant results after evaluating retrospectively transplant-free survival in 637 patients ¹²⁸.

GRK5 Gln41Leu polymorphism

The *GRK5* gene has a polymorphism at codon 41 that causes a shift between Gln and Leu. The Leu41 variant is associated with an increased desensitization of β -adrenergic receptors, decreased signaling, and a genetic β -blockade ¹⁴³. As this variant is rarely present in the European ancestry population, the interaction was only significant among African Americans in a retrospective study of 810 patients ¹⁴³. This sub-population was then prospectively studied (n=375) to find that Leu41 carriers did not improve their transplant-free survival after treatment, as opposed to Gln41 homozygotes ¹⁴³. Yet another prospective study of 2460 patients from both ethnic groups showed no genetic association, even after ethnic group stratification ¹²⁷.

Pharmacokinetics-related polymorphisms

The effects of β -blockers are dose/concentration-dependent ¹⁴⁴. Thus, factors influencing the metabolism of β -blockers may alter their effects ¹⁴⁵. The highly polymorphic *CYP2D6* gene codes for an enzyme of the cytochrome P450 superfamily that metabolizes metoprolol ^{146,147}. As over 70 alleles are known to alter the activity of this enzyme, patients are grouped according to pre-established inferred phenotypes that are based on their activity score: *poor*, *intermediate*, *extensive* or *ultrarapid metabolizers* ^{148,149}. Previous studies including non-HF populations have associated the *poor metabolizers* phenotype with both increased metoprolol and carvedilol efficacy and toxicity risk ^{146,150,151}.

Nine pharmacokinetic experiments were reported on the HF population with carvedilol and metoprolol (study characteristics are presented in Supplemental table). Consistent with other populations ^{152,153}, higher metoprolol concentrations were associated with the poor and intermediate *CYP2D6* functional status despite administration of comparable doses ^{121,154,155}. As for carvedilol, however, no significant association was seen between its clearance and the *CYP2D6* genotype ¹⁵⁶. In one report, patients with the poor metabolizer status achieved significantly higher doses of carvedilol ¹²⁰, which may be the result of chance given that concentrations of carvedilol were not measured, although this was not replicated in another work ¹⁵⁷. Despite the clear association between metoprolol pharmacokinetics and *CYP2D6* inferred phenotypes, no functional impact has been

reported on β -blocker efficacy ^{113,120,121,155,157}, aside from heart rate modulations during early metoprolol titration ¹⁵⁴. Whether these considerations have a clinical impact remains to be established.

Finally, polymorphisms of the UDP-glucuronosyl transferase (*UGT*) *1A1* and *2B7* genes, which code for phase II metabolic enzymes implicated in the glucuronidation of carvedilol ¹⁴⁷, have been associated with low levels of carvedilol glucuronidation in a previous study of Japanese HF or angina pectoris patients ¹⁵⁸. However, such effects have not been replicated on carvedilol oral clearance or the response to β -blockers in two cohorts of HF patients (n=93 and 24) ^{120,159}.

RAAS-related genetic polymorphisms

Given the intertwined relationship between the RAAS and adrenergic system, the potential impact of RAAS-related variants on the effects of β -blockers has also been investigated ¹⁶⁰. In two reports from the same cohort, which included respectively 328 and 479 HF patients ^{58,161}, the lower transplant-free survival observed in D carriers appeared to be mitigated with the use of β -blockers. However, the *ACE* genotype did not affect the proportion of responders in a study of 199 patients ¹⁶². Limited data have also hinted that the *AGT* Thr174Met polymorphism may modulate the risk of mortality in carvedilol-treated patients ¹²⁵.

Other genetic variants

The vascular endothelial growth factor gene (*VEGF*) was also investigated because of its active role in angio- and vasculogenesis and the response to myocardial ischemia ¹⁶³⁻¹⁶⁵. However, Van der Meer et al report no meaningful impact on β -blocker-mediated benefits in hospitalization-free survival ¹⁶⁶.

Digoxin

Digoxin is an inhibitor of the Na^+/K^+ ATPase pump used in HF ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Its positive inotrope effects are accompanied by inhibition of the sympathetic and RAAS. Digoxin is also used as a negative chronotropic agent to treat AF ^{170,171}. This drug has a narrow therapeutic index, which requires close monitoring ^{170,172,173}. Understanding the genetic factors influencing digoxin's bioavailability may help maximise its narrow risk-benefit balance.

The P-glycoprotein coding gene, *ABCB1*, has been the most studied candidate gene of pharmacogenetic investigations of digoxin. P-glycoprotein is an active transporter that is located in enterocytes, kidneys, salivary glands and the blood-brain barrier ¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ and is thus implicated in the absorption, distribution and elimination of its substrates and mediates many drug interactions. It serves as an efflux transporter to limit drug absorption and facilitate elimination in the kidneys ¹⁷⁷. Three SNPs in the *ABCB1* gene, C3435T (rs1045642), G2677T/A (rs2032582) and C1236T (rs1128503), have been associated with serum digoxin concentration. The most

studied, T3435, has also been associated with a reduced protein expression ¹⁷⁸, although its impact remains uncertain ¹⁷⁹⁻¹⁸². This SNP is located in a noncoding, non-promoter position in the *ABCB1* gene and is in linkage disequilibrium with G2677T/A ^{178,183,184}. This triallelic SNP corresponds to an alanine conversion to serine or threonine in exon 21 and the G2677 allele has been associated with a possible increased P-glycoprotein activity ^{182,185-187}. Studies in healthy subjects provided contradicting results regarding the impact of these variants on digoxin pharmacokinetics: the T3435 allele was associated with both higher ^{178,188,189} and lower digoxin plasma concentrations ^{190,191}, while some groups failed to see any association at all ^{192,193}. A meta-analysis by Chowbay et al. that included healthy patients from 7 small studies excluded any significant impact of the C3435T genotype on P-glycoprotein expression or digoxin pharmacokinetics ¹⁸⁰. It was then suggested that the C1236T, G2677T/A and C3435T SNPs should be considered as haplotypes ^{180,188,194}. Conversely, in the larger Rotterdam Study cohort, the T alleles of the C3435T, G2677T/A and C1236T polymorphisms were associated with higher serum digoxin concentrations and potentially with the risk of digoxin intoxication ¹⁹⁵. The study population was not limited to HF patients and validation of these novel findings is needed.

Of the three publications related to the HF population, one found a significant impact of the *ABCB1* G2677T/A genotype on digoxin elimination in the saliva ¹⁹⁶⁻¹⁹⁸, the T2677 allele appeared associated with an increased digoxin excretion. No effect

was found for the C3435T genotype or *ABCB1* haplotypes ¹⁹⁸. Thus, similarly to observations in healthy individuals, whether *ABCB1* genetic variant influence the pharmacokinetics, and ultimately dosing requirements, of digoxin remains to be proven.

Nitrates and hydralazine

The A-HeFT trial, which demonstrated the benefit of I/H therapy in African Americans, has been the focus of four pharmacogenetic publications (Table 4). HF is associated with a decreased capacity of normal vascular nitric oxide (NO) synthesis or an impairment of its physiological effects ¹⁹⁹. The primary source of vascular NO is the endothelial NO synthase (NOS3) ²⁰⁰. A SNP located in the 7th exon of the *NOS3* gene, Glu298Asp (rs1799983), has been linked with a reduced basal NO production ^{201,202} and a poorer event-free survival in a congestive HF cohort for the Asp298 allele ²⁰³. In a sub-study of the A-HeFT trial (n=352 African Americans), I/H tended to improve the quality of life of *NOS3* Glu298 homozygotes but not Asp298 allele carriers; however, the gene-treatment interaction was not statistically significant ²⁰⁴.

Three genetic variants that are more frequent in the African descent population ^{49,205,206} have been identified as potential predictors of I/H response in this trial ²⁰⁷. First, the Ile555/Pro568 haplotype of the corin coding gene (*CORIN*), a transmembrane serine protease that cleaves the pro-B natriuretic peptide into its

active form, BNP, is associated with a worse cardiac hypertrophic response to pressure overload ²⁰⁶. Treatment of 354 African American patients with I/H seemed to reverse this deleterious genotype effect on adverse outcomes (death or HF hospitalization), although the genotype-treatment interaction was not reported ²⁰⁸. Secondly, the T allele of the G-protein $\beta 3$ subunit (*GNB3*) C825T polymorphism (rs5443), resulting in the production of a splice variant and an increase in $\alpha 2$ -adrenergic signaling ^{209,210}, had been associated with the risk of hypertension ²⁰⁹⁻²¹¹. McNamara et al found that T homozygotes benefited more from I/H therapy than C allele carriers in terms of event-free survival and quality of life (Table 4) ²⁰⁷. Finally in an additional publication, the homozygotes for the T allele of the *CYP11B2* - 344C/T SNP received the most benefit from I/H therapy, as determined by a weighted composite score of mortality, HF hospitalization and quality of life, while it was ineffective among C allele bearers ⁴⁹. Should these observations be validated in new prospective studies, they could help personalize the use of this drug combination in clinical practice.

Hydralazine is a vasodilator that is metabolized in the liver by N-acetylation ²¹². A recent study on 169 resistant hypertensive patients showed that polymorphisms of the *NAT2* gene encoding the enzyme responsible for this metabolism affected significantly the acetylating phenotype. The bioavailability and efficacy of hydralazine was thus affected in this Brazilian population ²¹³. To our knowledge, the

impact of *NAT2* genotype in HF patients receiving hydralazine remains to be established.

Finally, one study investigated the potential contribution of the mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 coding gene *ALDH2* in the response to intravenous nitroglycerin (NTG) in 49 Chinese patients with decompensated HF. *ALDH2* is an enzyme that activates NTG ²¹⁴; its *2 (rs671) variant has been associated with a 7-fold lower NTG affinity and a reduction of NO formation ²¹⁵. Following a 2-hour NTG infusion, LV parameters and hemodynamics improved more in *ALDH2**1/*1 patients than *ALDH2**2 carriers (see Table 4) ²¹⁶. A validation of this observation in larger patient populations is needed.

Conclusion

Our review indicates that, despite having been the focus of multiple studies, the immediate clinical utility of pharmacogenetic testing in HF is still uncertain. Still, *ADRB1* appears to be a likely candidate in the future to predict the response to β -blockers, and *CYP2D6* could be an even more likely modulator in the specific case of metoprolol.

Future perspective

In the global context of cardiovascular pharmacogenomics, the current amount of data related to HF pharmacogenomics is still relatively limited when considering other cardiovascular pharmacogenomic examples. Specifically, statins²¹⁷, warfarin²¹⁸ and clopidogrel²¹⁹ have each been the focus of investigations in tens of thousands of individuals. Moreover, despite being as widely studied, and despite the fact that multiple pharmacogenomic associations are widely validated, the clinical utility of pharmacogenetics to guide the use and dosing of these agents remains uncertain. Thus, putting the current HF pharmacogenetic data into perspective, it is safe to conclude that HF pharmacogenetics is still in its infancy and that a tremendous amount of work lies ahead in order to make possible the type of international collaborations that have led to intricate multi-gene discoveries^{217,218}.

Nevertheless, pharmacogenomics information might be extremely useful to help select an agent within a drug class or personalize its dosing. For example, in the care of β -blockers, bucindolol use and *ADRB1* could propel HF pharmacogenomics into prime time if the results of GENETIC-AF are positive. Furthermore, *CYP2D6* could help personalize metoprolol dosing or identify patients in whom the use of other β -blockers may be more appropriate. Given the rising prevalence of HF globally and the important costs associated with this disease, successfully seizing this opportunity could have a remarkable benefit for patients, caregivers and healthcare systems.

Supplementary data

To view the supplementary data that accompany this paper, please visit the journal website at: www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs-2016-0118

Financial and competing interests disclosure

S de Denus holds the Université de Montréal Beaulieu-Saucier Chair in Pharmacogenomics. S de Denus has received research grants and has been a co-investigator on grants supported by AstraZeneca, Novartis, Roche and Pfizer. He also has received speaker fees from Pfizer and consulting fees from Pfizer, Servier and Novartis. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Executive summary

Currently, few validated associations exist in HF pharmacogenetics.

- Despite positive associations in small association studies, replication in large cohorts of HF patients is warranted.
- Definitive conclusions are limited by the conflicting data throughout the literature.

Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors

- *ACE* deletion variant may be associated with a worse prognosis in HF patients. Treatment with an ACE inhibitor may be most beneficial in patients with this genotype.
- *NR3C2* rs2070951 G allele may confer a higher sensitivity to spironolactone.

Loop diuretics

- *ABCC4* rs17268282 and rare polymorphisms in the *APOL1* region could be associated with furosemide weight loss or fluid loss response.

Beta-blockers

- *ADRB1* rs1801253 Arg389 and *ADRA2C* insertion alleles may confer a better response to bucindolol. Results are conflicting for other beta-blockers.
- Conflicting results for the *ADRB1* rs1801252 (Ser49Gly) and *GRK5* rs17098707 (Gln41Leu) polymorphisms.
- *ADRB2* polymorphisms have no impact on beta-blockers efficacy for clinical endpoints.
- *CYP2D6* metabolizer status affects metoprolol pharmacokinetics but not clinical outcomes.
- Patients with the *ACE* deletion variant could benefit more from beta-blockers because of a worse baseline prognosis.

Digoxin

- Lack of assessment of clinical impact of *ABCB1* gene polymorphisms.

Isosorbide dinitrate/hydralazine (I/H)

- Patients with the *GNB3* rs5443 T825, *CYP11B2* rs1799998 -344T, *CORIN* Ile555/Pro568 and *NOS3* rs1799983 Glu298 alleles could benefit more from I/H.

Nitroglycerin

- *ALDH2* rs671 *2 variant may be associated with a lesser benefit from nitroglycerin in Chinese patients.

Table 1. References on RAAS inhibitors pharmacogenetics in heart failure

References on ACEi pharmacogenetics								
Source	Patients (n)	Population	Design*	Follow up	Investigated medication**	Outcome	Polymorphism	Results
O'Toole et al, 1998 [55]	34	Symptomatic HF LVEF <35% Loop diuretics (furosemide ≥40 mg)	Prospective, multicenter, randomized, two-way crossover, controlled trial (retrospective genotyping)	Total 15 weeks	Lisinopril (10 mg/d) or Captopril (25 mg TID)	MAP(24h) GFR [99mTc]DTPA	ACE: I/D	-Lowering in MAP (mmHg) was significantly more important in II genotype patients vs. DD patient taking captopril (DD: -0.5, ID: -4.7, II: -7.4, P=0.02) but not lisinopril (DD: -6.0, ID: -6.6, II: -7.4, P=0.89). -No significant differences in GFR between genotypes (P=0.45 and P=0.39, respectively for captopril and lisinopril).
Tiago et al, 2002 [56]	107 cases	IDC Black South Africans LVEF <40% NYHA II-IV LVEDD >55mm No coronaropathy	Case-control	6 months and 2-2.5 years	ACEi (n=83): Trandolapril (4 mg/d) or Enalapril (10 mg BID)	LVEF LV dimensions Heart rate BP	ACE: I/D AGT: Met235Thr CYP11B2: -344C/T	-Only CYP11B2 C allele carriers showed a significant improvement in LVEF at 6 months and 2 to 2.5 years if treated with an ACEi alone or combined with furosemide and digoxin (n=107, P<0.01). -No significant effect of other genotypes on changes in heart rate or BP. -When including only patients treated with ACEi (n=83), the observation period was shorter (6 months) and the improvement in LVEF was not significant.
Tang et al, 2004 [31]	74	Advanced HF >3 months LVEF <40% NYHA II-IV Treated with digoxin and diuretics	Sub-study of a prospective blinded randomized controlled trial	6 months	Enalapril Low-dose (2.5 mg BID) or High-dose (up to 20 mg DIE)	sACE Plasma A-II PRA Serum aldosterone	ACE: I/D	-High dose enalapril significantly reduced sACE and raised PRA in all genotypes after 6 months. -Mean sACE level in DD homozygotes remained consistently higher than in I/I patients after enalapril therapy (34.2 vs. 19.8 nmol/mL per min, P<0.01). -No significant differences in aldosterone and A-II suppression between genotypes. -No higher frequency of the D allele was observed in the patients with "aldosterone escape".
McNamara et al, 2004 [59]	479	GRACE cohort 91% white HF LVEF ≤45% or moderate to severe LV dysfunction	Prospective Cohort	Median 33 months	ACEi	Transplant-free survival	ACE: I/D	-The deleterious effect of the D allele was increased in patients not treated with a β-blocker, as reported in a preliminary analysis ¹⁶¹ . Those treated with a β-blocker had no effect. -DD genotype was associated with a significantly lower proportion of event-free survival at 2 years (II: 79%, ID: 66%, DD: 59%; P=0.032) in the low dose group (≤50% target dose). -The effect of the D allele was worse in the group of patients receiving less neurohormonal blockade (low dose ACEi and no β-blocker). -β-blockers reduced the event rate for DD subjects (53%, P=0.004), but not for ID or II patients. -The gene-therapy interaction was greater when considering jointly ACEi dose and β-blocker use (overall interaction P=0.03).
Cuoco et al, 2008 [53]	168	Symptomatic HF 77% White	Prospective Cohort	38.9 months	>90% of patients treated with ACEi	LVEF	ACE: I/D	-Significant increase in LVEF for patient with the DD genotype (P=0.04) but not for ID and II.

		LVEF <45% Outpatient						-D allele carriers had a higher increase in LVEF compared to II homozygotes (8.8% increase vs. 1.73% decrease, P=0.01).
Wu et al, 2010 [62]	285	HF Taiwanese LVEF ≥50% NYHA II-IV Echocardiographic evidence of LV diastolic dysfunction	Prospective cohort	Up to 10 years	ACEi	Death from any cause CV death CV events	ACE: I/D (rs1799752) AGTR1: A1166C AGT: G-217A	-The ACE D allele was associated with higher overall mortality (HR, 2.04; P=0.003). This effect was diminished in patients who received ACEi (n=85), suggesting a pharmacogenetic interaction. -The AGTR1 C1166 allele conveyed a higher mortality risk (HR, 2.08; 95% CI, 1.27–3.45; P=0.004). Effect not modulated by ACEi therapy.
Contini et al, 2016 [54]	100	Stable HF Caucasian LVEF ≤40%	Interventional	3 days	Enalapril (mean 18.1±10.6 mg/d)	Pulmonary function tests, Alveolar capillary membrane diffusion	ACE: I/D	Enalapril was less effective in preserving gas exchange efficiency and efficiency of ventilation during exercise in DD homozygotes than in I carrier patients.

References on ARB (candesartan) pharmacogenetics

Source	Patients (n)	Population	Design*	Follow up	Investigated medication**	Outcome	Polymorphism	Results
de Denus et al, 2008 [69]	31	HF White NYHA II-III Treated with ACEi and β-blocker (unless not tolerated)	Sub-study of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	24 weeks	Candesartan (titrated to 32 mg/d)	BP, NTproBNP, hsCRP	AGTR1: A1166C and 9 SNPs in 7 other genes	-Greater decrease in SBP and DBP (2 weeks) for AGTR1 AA1166 vs. AC patients (SBP, P=0.04; DBP, P=0.005 by ANOVA adjusted for dose). The association with SBP remained significant after adjusting for age, but not baseline SBP. -No association with changes in BP at 24 weeks for all SNPs. -Greater decrease of NT-proBNP (24 weeks) for AC patients (-151.4 [-207;-19.8] ng/L vs. 147.3 [-61.3; 882.9] ng/L for AA1166, P=0.03). Non-significant in multivariate model. -Non-significant greater decrease of hsCRP at 24 weeks for AC patients (P=0.09). -No association of other polymorphism and NT-proBNP or hsCRP.

References on diuretics pharmacogenetics

Source	Patients (n)	Population	Design*	Follow up	Investigated medication**	Outcome	Polymorphism	Results
Cicoira et al, 2004 [70]	93 (47 in the spironolactone group)	Stable chronic HF Treated with ACEi at maximally tolerated dose LVEF ≥45%	Randomized Controlled Blinded	12 months	Spironolactone (31.1±16.6 mg/d)	LVEF, LVEDV, LVESV	ACE: I/D	-Only patients with a non-DD genotype showed significant improvement in LVEF (3.0%; 95% CI: 1.2% to 4.8%; P=0.002), LVESV (-23 mL; 95% CI: -36 to -11; P=0.0005), and LVEDV (-27 mL; 95% CI: -43 to -12; P=0.001) after spironolactone therapy. -The estimated effect of treatment was non-significantly better for LVEDV and LVESV, and worse for LVEF in non-DD patients vs. DD.
Cavallari et al, 2010 [72]	62	HF 45 African Americans, 17 Caucasians	Multicenter Prospective Cohort	2 weeks	Spironolactone (mean 22 mg/d)	Serum potassium, Aldosterone concentration	AGT: -6G>A, Met235Thr NR3C2:	-NR3C2 Ile180Val and AGT genotypes were similarly distributed in the high- and low-potassium response groups. -More patients in the high-response group had the NR3C2 215G allele (67% vs. 32%, P=0.017). The 215G allele was more frequent

		LVEF <45% within 6 months Aldosterone antagonist-naïve patients					215C>G, Ile180Val	in the high-response group than in the low-response group (50% vs. 22%, P<0.01).
de Denus et al, 2016 [73]	364	Decompensated HF 75% Whites, 20,6% Blacks, 4.1% other	Meta-analysis of 3 studies (CARRESS, DOSE, ROSE)	72 hours	Furosemide i.v. (mean 643.6±419.3 mg)	Net fluid loss Weight loss	SNPs from 19 candidate genes	-Primary analysis: No significant association between 6 SNPs in the <i>SCNN1G</i> , <i>SCNN1B</i> or <i>SLC12A3</i> or their haplotypes and net fluid loss. -Statistical significance between <i>ABCC4</i> rs17268282 and weight loss (P=0.0001) but not net fluid loss (P=0.12). -In the overall population, the <i>APOL1</i> region was significantly associated with fluid loss (P<0.00109). Non-significant in the Caucasian subgroup (n=265).

*Data from control groups in case-control studies are not presented because no pharmacogenomics investigation conducted in controls.

**Investigated medication (and target dose) in addition to background therapy.

A-II: angiotensin II, *ABCC4*: multidrug resistance protein 4 gene, ACE: angiotensin-converting enzyme, ACEi: ACE inhibitor, *AGT*: angiotensinogen gene, *AT1R*: angiotensin II type 1 receptor gene, *ALDH2*: mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 gene. *APOL1*: apolipoprotein L1 gene, ARB: aldosterone receptor blocker, BID: twice daily, BP: blood pressure, CARRESS: CARdiorenal RESCue Study in Acute Decompensated HF, CGRP: Calcitonin gene-related peptide, CMP: cardiomyopathy, CYP11B2: Aldosterone synthase, DBP: diastolic blood pressure, DOSE: Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute HF, GFR: Glomerular filtration rate, FDC: fixed dose combination, HF: heart failure, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, HR: Hazard ratio, I/D: insertion/deletion, IDC: idiopathic dilated cardiomyopathy, I/H: isosorbide dinitrate + hydralazine, LV: left ventricle, LVEDD: left ventricle end-diastolic diameter, LVEDV: left ventricle end-diastolic volume, LVEF: left ventricle ejection fraction, LVESD: left ventricle end-systolic diameter, MAP: mean arterial pressure, *NR3C2*: nuclear receptor superfamily 3 group C gene, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NYHA: New York Heart Association functional classification, PRA: plasma renin activity, ROSE: Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute HF, sACE: serum angiotensin-converting enzyme activity, SBP: systolic blood pressure, *SCNN*: sodium channel non voltage-gated subunit gene, SDC: steady-state serum digoxin concentration, *SLC12A3*: solute carrier family 12 member 3 gene.

Table 2. References on bucindolol pharmacogenetics in heart failure (BEST sub-studies)

Source	Patients (n)	Outcome	Polymorphism	Results
Kolek et al, 2005 ²²⁰	1038	Survival	<i>AMPD1</i> : C34T	- <i>AMPD1</i> genotype did not influence the effect of bucindolol on mortality.
Liggett et al, 2006 ⁹⁴	1040	Mortality or hospitalization	HF <i>ADRB1</i> : Arg389Gly	-Arg389 homozygotes treated with bucindolol had an age-, sex-, and race-adjusted decrease in mortality (HR, 0.62; 95% CI, 0.40-0.96; P=0.03) and in mortality or hospitalization (HR, 0.66; 95% CI, 0.50-0.88; P=0.004) vs. placebo. -Gly389 carriers did not respond differently to bucindolol than placebo (P=0.250). -The test for interaction between Arg389Gly polymorphisms and treatment was not significant. -No trend by genotype in heart rate or LVEF change during bucindolol therapy.
Taylor et al, 2009 ¹⁰³	309 (idiopathic)	Mortality or hospitalization	HF <i>EDN1</i> : IVS-4 G/A, Lys198Asn, -138 D, Glu106 <i>EDNRA</i> : His323,	- <i>EDN1</i> Lys198Lys and IVS-4 GG patients treated with bucindolol had a better event-free survival when compared to Asn198 carriers and IVS-4 A carriers (P=0.0012, P=0.0001, respectively). - <i>EDN1</i> Glu106 and <i>ECE1</i> Thr341Ile genotypes had significant effects for the combined outcome (P=0.04).

	dilated cases)		5' UTR A/G, 3' UTR C/T <i>EDNRB</i> : Leu277 <i>ECE1</i> : Thr341Ile	P=0.03, respectively). After controlling for multiple testing, no significant effect remained between these polymorphisms and all-cause mortality after bucindolol therapy. -No other significant difference was seen between genotypes after bucindolol or placebo treatment.
Bristow et al, 2010 ¹⁰¹	1040	Survival Plasma NE at 3 months	<i>ADRA2C</i> : 322-325 Ins/Del	-D carriers exhibited a greater sympatholytic response to bucindolol (decrease in NE at 3 months, 153±57 pg/mL vs. placebo, P=0.012; II, 50±13 pg/mL vs. placebo; treatment-genotype interaction test, P=0.010). D carriers had a 3.1-fold greater reduction in NE compared with the wild-type (II) group (P=0.001). -D carriers did not benefit from bucindolol in survival (P=0.80 vs. placebo), whereas bucindolol-treated II subjects had a 30% reduction in mortality (HR, 0.70; 95% CI, 0.51-0.96; P=0.025 vs. placebo). Similar results for the combined endpoint of mortality or transplantation and the HF progression endpoint. The test for interaction between the 2 genotype groups in bucindolol or placebo-treated subjects was not significant for any endpoint.
O'Connor et al, 2012 ¹⁰²	1040	Transplant-free survival	Genotype groups: <i>ADRB1</i> Arg389Arg/ <i>ADRA2C</i> II or D carrier <i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> II <i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> D carrier	-Efficacy (event-free survival) was increased by an average of 70% (<i>ADRB1</i> Arg389Arg/ <i>ADRA2C</i> II) or 132% (<i>ADRB1</i> Arg389Arg/ <i>ADRA2C</i> D carrier) relative to the parent population (all genotypes). -Arg389 homozygotes had a significant decrease in all-cause mortality or cardiac transplant when treated with bucindolol compared to placebo (HR, 0.57; 95% CI, 0.36-0.89; P=0.012). -No significant difference on the same endpoint for Gly389carrier/I homozygotes (0.76; 95% CI, 0.50-1.16; P=0.20) or Gly389 carrier/322-325 D carrier patients (1.04; 95% CI, 0.43-2.54; P=0.93). -Interaction test between the three groups was not significant (P=0.093). -Same observation for the all-cause mortality endpoint (Arg389Arg/322-325 II or D carrier: HR, 0.62; 95% CI, 0.39-0.99; P=0.042; Gly389 carrier/322-325 II, 0.75; 95% CI, 0.48-1.17; P=0.21; Gly389 carrier/322-325 D carrier, 1.04; 95% CI, 0.43-2.54; P=0.93; Interaction P=0.13).
Aleong et al, Aug 2013 ⁹⁵	925 (cases without AF)	Onset of AF Plasma NE	Genotype groups: <i>ADRB1</i> Arg389Arg/ <i>ADRA2C</i> II or D carrier <i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> II <i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> D carrier	-Bucindolol was associated with a decrease in the incidence of new-onset AF in <i>ADRB1</i> Arg389Arg patients (HR, 0.26; 95% CI, 0.12-0.57; P=0.0003), but not in Gly carriers, (P _{int} =0.008). -NE was similarly lowered in the bucindolol Arg389 homozygotes and Gly carrier genetic groups (respectively, 71 and 78 pg/mL, P<0.010 vs. placebo).
Aleong et al, Feb 2013 ⁹⁶	1040	All-cause mortality Ventricular arrhythmia Cardiac arrest Sudden death VT/VF	Genotype groups: <i>ADRB1</i> Arg389Arg/ <i>ADRA2C</i> II or D carrier <i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> II <i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> D carrier	-Bucindolol reduced VT/VF and all-cause mortality in Arg389 homozygotes (VT/VF, SHR, 0.26 [0.14–0.50]; P=0.00005; all-cause mortality, SHR, 0.62 [0.39-0.99]; P=0.042) but not in Gly389 carriers (VT/VF, SHR, 0.60 [0.34–1.07]; P=0.09; all-cause mortality, SHR, 0.92 [0.62-1.35]; P=0.66). -In Gly389 carriers, 322-325 D genotype was associated with complete bucindolol efficacy loss in VT/VF. -Significant interaction for the treatment group and <i>ADRB1/ADRA2C</i> three genotypes construct (P=0.028), identifying patients with enhanced response (<i>ADRB1</i> Arg389Arg/ <i>ADRA2C</i> II or D carrier), no substantial response modification (<i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> II) and loss of response (<i>ADRB1</i> Gly carrier/ <i>ADRA2C</i> D carrier).
Kao et al, 2013 ⁹⁷	1040 (Active AF and sinus rhythm)	Mortality or HF hospitalization Cardiovascular death or hospitalization Heart rate (3 months)	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly	AF patients: -Arg389Arg genotype was associated with reductions in all-cause mortality/HF hospitalization (HR, 0.23; 95% CI, 0.05-1.04; P=0.037) and cardiovascular mortality/hospitalization (HR, 0.28; 95% CI, 0.08-1.01; P=0.039) if analyzed with Logrank but not Cox proportional hazards. -Non-significant greater heart rate change after 3 months for Arg389Arg vs. Gly carriers. -Gly allele was associated with lack of response to bucindolol (all-cause mortality/HF hospitalization, P=0.89 or cardiovascular mortality/hospitalization, P=0.43). Sinus rhythm patients:

				<p>-Significant reduction in cardiovascular mortality/hospitalization events in Arg389 homozygotes (HR, 0.73; 95% CI, 0.55-0.99; P=0.039) but not in Gly389 carriers (P=0.93).</p> <p>-Non-significant greater bucindolol-associated heart rate reduction at 3 months for Arg389 homozygotes than Gly carriers (P=0.32).</p> <p>-No interaction between treatment effect on conversion from AF to sinus rhythm and genotype.</p>
--	--	--	--	--

ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ADRA2C: α 2c-adrenergic receptor gene, ADRB1: β 1-adrenergic receptor gene, AF: Atrial fibrillation, AMPD1: Adenosine monophosphate deaminase 1 gene, CI: Confidence interval, ECE: Endothelin-converting enzyme gene, EDN: Endothelin gene, EDNR: Endothelin receptor gene, HF: Heart failure, HR: Hazard ratio, IDC: Idiopathic dilated cardiomyopathy, LV: Left ventricle, LVEF: Left ventricle ejection fraction, NE: Norepinephrine, NYHA: New York Heart Association functional class, SHR: Sub-hazard ratio.

Table 3. References on other β -blockers pharmacogenetics in heart failure (studies on clinical endpoints such as mortality and hospitalization)

Source	Patients (n)	Population	Design*	Follow up	Investigated medication**	Outcome	Polymorphism	Results***
Liggett et al, 1998 ¹³⁸	259	HF (ischemic or IDC)	Prospective Case-control	>3 months (mean 672 days)	~20% treated with β -blockers (>95% metoprolol)	Transplant-free survival	ADRB2: Thr164Ile	<p>Ile164 carriers had an adjusted risk ratio of 4.81 (95% CI: 2.0-11.5; P<0.001) as compared to Thr164 homozygotes.</p> <p>-No interaction was observed when considering medication use (including β-blockers). The survival of the Ile164 patients was not improved by β-blockers.</p>
Börgesson et al, 2000 ¹³⁰	184 cases	HF (idiopathic)	Retrospective Case-control	5 years	β -blockers	Survival Cardiac transplantation	ADRB1: Ser49Gly	<p>β-blocker-untreated patients had no difference in survival between Ser49Ser and Ser49Gly genotypes (P=0.12).</p> <p>-In patients treated with β-blockers, the Ser49Gly genotype was associated with a significantly higher survival curve as compared to the Ser49 homozygous genotype (P=0.016).</p> <p>-The Ser49 allele had a OR of 3.08 (95% CI, 1.17–8.10; P=0.02) in β-blocker-treated patients vs. no β-blocker (OR, 1.79; 95% CI, 0.86–3.75; P=0.12)</p>
Magnusson et al, 2005 ¹²⁹	375 cases (184 from Börgesson et al ¹³⁰)	HF (IDC)	Retrospective Case-control Multicenter	Group 1: 5 years, group 2: 37 \pm 19 months	Metoprolol (100 mg/d) or Bisoprolol (5 mg/d) or Carvedilol (25 mg/d)	Mortality % of the full dose (ie, 100 mg/d metoprolol, 5 mg/d bisoprolol, or 25 mg/d carvedilol)	ADRB1: Arg389Gly, Ser49Gly	<p>-No statistically significant difference between Ser49Gly genotype groups for dose or HR.</p> <p>Low dose β-blocker: -Significantly higher 5-year mortality risk among Gly389 carriers than Arg389 homozygotes (risk ratio, 2.42, 95% CI, 1.04-5.63; P=0.039).</p> <p>-The 5-year mortality risk was significantly lower among Gly49 than Ser49 carriers (risk ratio, 0.24; 95% CI, 0.07-0.80; P=0.020).</p> <p>-5-year mortality risk was not different between low dose and no β-blocker among Ser49 patients.</p> <p>High dose β-blocker: -No difference in 5-year mortality risk between Ser49Ser patients and Gly carriers.</p> <p>All doses: -The 5-year mortality risk was not significantly different between</p>

								<p>Gly49 or Ser49 carriers.</p> <p>-Ser49Ser patients receiving a high dose of β-blocker had a lower 2-year mortality than those receiving a low dose (risk ratio: 0.14, 95% CI: 0.03-0.62, P=0.009). This was not significant at 5 years.</p> <p>-Arg389Gly was not associated with outcome.</p> <p>-Influence on survival: Ser49Gly remained significant for metoprolol, but not other β-blockers.</p>
McNamara et al, 2001 ¹⁶¹	328	GRACE cohort 91% white HF LVEF \leq 45% or moderate to severe LV dysfunction	Prospective Cohort (preliminary analysis of ⁵⁸)	21 months	β -blockers (37% of patients)	Transplant-free survival	ACE: I/D	<p>-DD genotype was associated with an increased risk of death or transplantation, independently of treatment (Relative risk: 1.80; 95% CI: 1.03-3.12; P=0.04)</p> <p>-In β-blocker-untreated patients, the adverse impact of ACE D allele was significantly increased (1-year survival, %: II/ID/DD=95/75/67; 2-year=81/61/48; P=0.005).</p> <p>-In β-blocker-treated patients, genotype did not influence transplant-free survival.</p> <p>-When DD patients were analyzed separately, β-blocker treatment was associated with a significant improvement in transplant-free survival (P=0.007), but not for II or ID patients.</p>
McNamara et al, 2004 ⁵⁸	479	GRACE cohort 91% white HF LVEF \leq 45% or moderate to severe LV dysfunction	Prospective Cohort	33 months	ACEi (Low or standard dose) 42% (n=202) received β -blockers (55% carvedilol 31 \pm 24 mg/d, 39% metoprolol 59 \pm 34 mg/d, 6% other)	Transplant-free survival	ACE: I/D	<p>-The impact of β-blockers was greatest in subjects with the DD genotype (P=0.001). β-blockers neutralized the adverse impact of the DD genotype.</p> <p>-D allele was deleterious on event-free survival in β-blocker-untreated patients (1-year transplant-free survival (%): II/ID/DD: 88/78/63, 2-year: 80/65/51; P=0.004). Heterozygotes: risk ratio: 1.28 (95% CI, 0.78 to 2.10; P=0.33), DD homozygotes: risk ratio: 1.98 (95% CI, 1.18 to 3.30; P=0.009).</p> <p>-In β-blocker-treated patients, the D allele had no significant impact on outcomes (1-year transplant-free survival: II/ID/DD: 89/84/89, 2-year: 73/77/78; P=0.97).</p> <p>-The D allele damaging effect appeared stronger in the patients receiving low-dose ACEi than those receiving high dose.</p>
White et al, 2003 ¹¹⁸	600	Stable HF >95% Caucasians LVEF <40% NYHA II-IV \geq 3 months	Retrospective Sub-study of MERIT-HF (randomized, placebo-controlled, multicenter)	1 year	Metoprolol CR/XL (200mg)	Mortality or hospitalization HR	ADRB1: Arg389Gly	-No association between the 389 polymorphism and metoprolol prescribed dose, clinical benefit, HR reduction or adverse events.
van der Meer et al, 2005 ¹⁶⁶	596 cases	Stable HF >95% Caucasians LVEF <40% NYHA II-IV \geq 3	Retrospective Case-control Sub-study of MERIT-HF	(Mean 339 days)	Metoprolol CR/XL (200mg)	Mortality or hospitalization	VEGF promoter: +405G/C, -460T/C	-No impact of the polymorphisms on metoprolol's beneficial effects.

		months						
Batty et al, 2014 ¹⁵⁴	605 (292 in placebo group)	Stable HF Caucasians LVEF ≤40% NYHA II-IV Optimal standard therapy	<i>Post hoc</i> MERIT-HF sub-study (double-blind, randomized, placebo-controlled)	6 months	Metoprolol (200mg/d)	Mortality or hospitalization Heart rate BP	<i>CYP2D6</i> : nonfunctional *4 allele (1846G>A; rs3892097)	-No effect of genotype on all-cause mortality or hospitalization. -Plasma metoprolol concentrations at 90 days were 2.1-fold higher in the IM group and 4.6-fold higher in the PM versus EM group (P<0.0001). -No statistical difference in the average dose received between the groups (P=0.29). -Metoprolol induced significantly lower heart rates (P<0.0001), SBPs (P=0.001) and DBPs (P=0.04) during early titration, indicating a <i>CYP2D6</i> *4 allele dose-response effect, with the PM group experiencing a larger decrease. These effects were not observed at maximal dose, suggesting a saturable effect. -All <i>CYP2D6</i> genotypes provided equal tolerance and benefit from metoprolol treatment.
Biolo et al, 2008 ¹²²	201 cases	HF (ischemic, hypertensive or IDC) 68% Caucasians Brazilian outpatients LVEF <45%	Prospective Case-control	40 months	Carvedilol (50 mg/d) or Metoprolol tartrate (150 mg/d) or Metoprolol succinate (200 mg/d)	NSVT prevalence HF-related and non-related survival High dose vs. Low dose (<50% target dose) or nonusers	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly	-The negative impact of the Arg389 allele on HF-related survival was substantially reduced using high dose β-blocker therapy (80% survival vs. 42% for low dose or nonusers; log-rank statistics; P=0.0003). -Arg389 homozygotes treated with high dose β-blockers had a significant reduction in NSVT prevalence when compared to patients treated with low dose (P=0.038). This dose-dependent interaction was not significant in Gly389 carriers (P=0.58). -Gly389 homozygotes receiving high dose had the lowest prevalence of NSVT. -Ser49Gly polymorphism had no significant effect on NSVT reduction or mortality.
Liggett et al, 2008 ¹⁴³	810 cases	HF Caucasians and African-Americans LVEF <40% NYHA II-IV	Retrospective Case-control	2.3 years	β-blockers	Transplant-free survival	<i>GRK5</i> : Leu41Gln	-Among African Americans (Leu41 MAF=0.23) with HF, age- and gender-adjusted Cox proportional hazards modeling showed significant interactions between <i>GRK5</i> Leu41 and β-blocker usage on death (likelihood ratio tests P=0.036). -In European Americans (<i>GRK5</i> Leu41 MAF=0.013), no significant interaction (P=0.46).
	375	HF African-Americans	Prospective Cohort	30 months	β-blockers	Transplant-free survival	<i>GRK5</i> : Leu41Gln	-Gln41 homozygotes benefited from β-blockers with a longer transplant-free survival (Hazard ratio, 0.22, 95% CI, 0.12-0.40, P<0.001). However, Leu41 carriers had no significant difference in outcome, treated or not with a β-blocker (Hazard ratio, 0.78, 95% CI, 0.35-1.7; P=0.53). -β-blocker-naïve Leu41 subjects had a transplant-free survival significantly longer than β-blocker-naïve Gln41 subjects (P=0.013). -β-blocker-naïve Leu41 homozygotes had a better outcome than heterozygotes (Hazard ratio, 0.081; 95% CI, 0.035-0.19 vs. 0.28, 95% CI, 0.12-0.66).

Littlejohn et al, 2008 ¹³⁹	451	HF 90.8% European, 3.7% Maori, 5.5% Other or unspecified NYHA II-IV	Patients from a genetic sub-study of the Christchurch HF Registry Retrospective Cohort Sub-study	3.09 years	β-blockers	Survival	<i>ADRB2</i> : Thr164Ile	-Survival of Ile164 heterozygotes was nominally decreased in treated patients vs. untreated patients of the same genotype, but not significant (P=0.247). -Thr164 homozygous patients had the expected benefit of β-blocker treatment on survival when compared to untreated patients (P=0.002).
Sehnert et al, 2008 ¹²⁸	637	HF Caucasians and African-Americans LVEF ≤40% Discharged on metoprolol succinate or carvedilol + ACEi or ARB + loop diuretic	Retrospective Cohort Dual-center	1070 days	Metoprolol (n=361) Carvedilol (n=276)	Transplant-free survival	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly <i>ADRB2</i> : Gly16Arg, Gln27Glu, <i>ADRA2C</i> : I/D 322-325	No impact on survival or transplant-free survival of any variant.
Cresci et al, 2009 ¹²⁷	2460	Systolic HF Caucasians, African Americans LVEF <40%	Prospective Cohort	46.3 months	66% Carvedilol 24% Metoprolol 10% other β-blockers	Transplant-free survival	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly <i>GRK5</i> : Gln41Leu	-No association between the <i>ADRB1</i> Arg389Gly polymorphism and mortality in carvedilol or metoprolol-treated patients. -In patients not taking a β-blocker, Gly389 was associated with a lower survival (P=0.02 after adjusting for age and sex). -A significant detrimental effect of the <i>GRK5</i> Leu41 allele was detected in β-blocker-treated patients, but was attributed to ethnicity (Leu41 is 10× more common among African-Americans) -No association between the <i>GRK5</i> Gln41Leu polymorphism and outcome in β-blocker-untreated patients.
Petersen et al, 2011 ¹²⁶	586	HF Danish LVEF ≤35% NYHA III-IV 1 month before enrolment NYHA II-IV at the time of enrolment	Retrospective Cohort analysis of ECHOS, (double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter)	6.7 years	β-blockers (carvedilol, bisoprolol, metoprolol, other, n=305)	Survival	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly <i>ADRB2</i> : Gln27Glu	-Interaction between functional genotype group and carvedilol treatment (P=0.003; adjusted ₁ P=0.033; adjusted ₂ P=0.040) but not metoprolol. -Carvedilol-treated patients with the Arg389Arg/Gln27 carrier genotype had a significant increase in mortality (P=0.004; adjusted HR: 2.67, 95% CI 1.27, 5.59, P=0.010). -Gln27Glu polymorphism: no association with overall mortality, mortality in carvedilol-treated patients or metoprolol-treated patients.
Petersen et al, 2012 ¹²⁵	618	HF Danish LVEF ≤35% NYHA II-IV	Retrospective Sub-study of ECHOS	6.7 years	Carvedilol (n=87) Metoprolol (n=204)	Survival	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly <i>ADRB2</i> : Gln27Glu <i>AGT</i> :	-No genotype-treatment interaction with metoprolol on mortality. -Carvedilol-treated patients had an increased mortality risk for <i>ADRB1</i> Arg389 homozygotes/ <i>ADRB2</i> Gln27 carriers (HR, 2.30; 95% CI, 1.28-4.14; P=0.0053), <i>ADRB1</i> Arg389-homozygotes/ <i>AGT</i> Thr174 homozygotes (HR, 2.19; 95% CI, 1.26-3.78; P=0.0052) and

							Thr174Met, Met235Thr	Arg389 homozygotes/ <i>ADRB2</i> Gln27 carriers/ <i>AGT</i> Thr174 homozygotes (HR, 2.67; 95% CI, 1.51-4.74; P=0.0007) when compared to all other genotypes. -Significant interaction between carvedilol treatment and these 3 risk combinations (P=0.003, P=0.003 and P=0.0005, respectively).
Fiuzat et al, 2012 ¹²³	957	Ambulatory HF patients 64.7% Whites, 30.7% Blacks, 4.7% other. LVEF <35% NYHA II-IV	Retrospective Sub-study of HF-ACTION (randomized, controlled, multicenter)	2.5 years	β-blockers (≤25 mg/d vs. >25 mg/d carvedilol equivalents)	Mortality Hospitalization Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score (KCCQ)	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly	-No significant interaction between codon 389 genotype and β-blocker dose for the primary endpoint of all-cause mortality or hospitalization (P=0.29). -Significant interaction between codon 389 genotype and β-blocker dose for all-cause mortality (P=0.04). -Arg389 homozygotes treated with low-dose β-blockers had a two-fold increase in mortality risk compared with those receiving a high dose (HR: 2.09, P=0.015). This relation was not seen in Gly carriers. -Interaction between improvements in KCCQ score and β-blocker dose by genotype (at 3 months, Arg389 homozygotes on high dose had a significant improvement vs. low dose, P=0.04, no longer significant at 12 months), higher doses may be needed in Arg389 homozygotes. -No significant impact of the Ser49Gly genotype.
Okamoto et al, 2013 ¹¹⁷	126	Japanese 20-80years NYHA II-III LVEF≤40%	Prospective, randomized, parallel groups	3 years	Carvedilol (2, 5 or 20 mg/d)	Hospitalization-free survival Heart rate	<i>SPP1</i> : G-156 I/D <i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly <i>ADRA2C</i> : I/D 322-325	- <i>SPP1</i> G-156 D/D homozygotes had improved survival (P=0.030). - <i>ADRB1</i> and <i>ADRA2C</i> genotypes were not associated with event-free survival or heart rate.
Pereira et al, 2013 ¹¹⁴	146 cases	HF 50.7% Blacks LVEF ≤50%	Prospective Cohort Healthy control group	12-40 months (mean 23 months)	Carvedilol (25 mg BID)	Mortality Hospitalization LVEF	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly <i>ADRB2</i> : Gln27Glu, Arg16Gly	-No significant interaction between >20% LVEF increase after therapy and allele frequencies. -β-blocker-treated Gly389 allele carriers had reduced event-free survival compared to those carrying the Arg389 allele. -No significant association between event-free survival and <i>ADRB1</i> Ser49Gly or <i>ADRB2</i> genotypes. -Ser49Ser patients who described themselves as black had lower survival compared to Gly carriers (P=0.028). This was not observed in non-black patients.
Kang et al, 2015 ¹²⁴	2236	Systolic HF (LVEF<50% or systolic dysfunction, n=260) and non-systolic HF (n=1976)	Cross-sectional survey	-	β-blockers (20.4% metoprolol, 10% bisoprolol, 3.1% carvedilol)	Systolic and non-systolic HF	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly <i>GRK5</i> : Gln41Leu	- <i>GRK5</i> and <i>ADRB1</i> polymorphisms were not significantly associated with systolic HF morbidity. -Naïve patients with the <i>ADRB1</i> Gly389Gly genotype did not significantly reduce the risk of systolic HF morbidity after β-blocker therapy (P=0.415) whereas all other genotype groups did (<i>ADRB1</i> Arg389Arg: OR, 0.13; Arg389Gly: OR, 0.15; <i>GRK5</i> Gln41Gln: OR, 0.15; Gln41Leu: OR, 0.08; no P-value but 95% CIs did not include

		Chinese NYHA II-IV						OR=1).
--	--	--------------------	--	--	--	--	--	--------

*Data from control groups in case-control studies are not presented because unrelated to pharmacogenomic associations.

**Investigated medication in addition to background therapy.

***Some non-significant results are not presented in the table.

ACE: angiotensin-converting enzyme, ACEi: ACE inhibitor, *ADRA1D*: α 1d-adrenergic receptor gene, *ADRA2C*: α 2c-adrenergic receptor gene, *ADRB1*: β 1-adrenergic receptor gene, *ADRB2*: β 2-adrenergic receptor gene, AF: Atrial fibrillation, *AGT*: Angiotensinogen gene, ARB: Angiotensin receptor blocker, BID: twice daily, CI: Confidence interval, *CYP2D6*: Cytochrome P450 2D6 gene, *GRK5*: G protein-coupled receptor kinase 5 gene, HF: Heart failure, HR: Hazard ratio, IDC: Idiopathic dilated cardiomyopathy, LV: Left ventricle, LVEF: Left ventricle ejection fraction, MAF: Minor allele frequency, MTD: Maximally tolerated dose, NSVT: Non-sustained ventricular tachycardia, NYHA: New York Heart Association functional class, *SPPI*: Osteopontin gene.

Table 4. References on other heart failure drugs pharmacogenomics

References on digoxin pharmacogenetics								
Source	Patients (n)	Population	Design	Follow up	Investigated medication*	Outcome	Polymorphism	Results
Kursawski et al, 2007 ¹⁹⁶	77	Chronic HF Polish Caucasians	Prospective	7 days	Digoxin (0.25 mg/d) or β -methyl digoxin (0.50 mg/d) P-glycoprotein inhibitors in 46 patients	SDC	<i>ABCB1</i> : G2677T/A, C3435T	No significant influence of G2677T/A and C3435T on SDC.
Bartnicka et al, 2007 ¹⁹⁸	77	Chronic HF Polish Caucasians	Prospective	7 days	Digoxin (0.25-0.50 mg/d) P-glycoprotein inhibitors in 46 patients	Salivary digoxin excretion	<i>ABCB1</i> : G2677T/A, C3435T	-Patients with the 2677T/T or T/A genotypes had the highest stimulated saliva/serum ratio compared to GT or GA, while GG patients had the lowest (P<0.01). -A similar trend was observed for the unstimulated saliva/serum ratio (P<0.1). -No effect of C3435T genotype, as well as functional <i>ABCB1</i> gene haplotype on salivary drug secretion.
DiDomenico et al, 2014 ¹⁹⁷	55	HF due to LV dysfunction 66% African American ancestry	Substudy Prospective cohort Historical control group.	2-4 weeks	Digoxin (dose determined by standard care or nomogram)	Proportion of patients achieving a SDC of 0.5-0.9 ng/ml	<i>ABCB1</i> : C1236T, G2677T/A, C3435T	None of the <i>ABCB1</i> polymorphisms were associated with SDC.
References on nitrates and hydralazine pharmacogenetics								
Source	Patients (n)	Population	Design	Follow up	Investigated medication*	Outcome	Polymorphism	Results
McNamara et al, 2006 ⁴⁹	354	Systolic HF with LV dysfunction African ancestry	Sub-study of A-HeFT (multi-center,	12 months	FDC of Hydralazine (37.5 mg) and	Event-free survival (death or	<i>CYP11B2</i> : -344C/T	-I/H improved the composite score among TT homozygotes (placebo -0.17 ± 1.7 , I/H 0.38 ± 1.4 , P=0.01), but not for C allele carriers. QoL was improved significantly at 6 months only in TT

		NYHA III-IV ≥ 3 months	randomized, placebo-controlled, double-blind)		Isosorbide dinitrate (20 mg)	hospitalization), QoL LV remodeling		genotype. -Trend toward lower LVEF at 6 months for the C allele (LVEF: TT/TC/CC 38/37/33, P=0.10). This effect was heightened by the use of aldosterone receptor antagonists (LVEF: TT/TC/CC 39/36/32, P=0.03) -Treatment with I/H reduced the impact of the C allele on LV remodeling (subjects on placebo, LVEF: TT/TC/CC 37/36/32, P=0.05 vs. subjects on I/H, LVEF: TT/TC/CC 38/38/40, P=0.79).
McNamara et al, 2009 ²⁰⁴	352	Systolic HF with LV dysfunction African ancestry NYHA III-IV ≥ 3 months	Sub-study of A-HeFT	Mean 12 months	FDC of Hydralazine (37.5 mg) and Isosorbide dinitrate (20 mg)	Event-free survival (death or hospitalization), QoL, LVEF	NOS3: -786T/C promoter, intron 4a/4b, Glu298Asp	-The NOS3 -786T allele was associated with lower baseline LVEF (Qualifying and core lab assessments: P=0.02 and P=0.01). -I/H improved the composite score among Glu298 homozygotes (placebo -0.21 \pm 1.7; FDC I/H 0.19 \pm 1.6, P=0.046), but had no impact among Asp298 patients. The improvement in composite for Glu298 homozygotes was driven by QoL score (placebo 0.08 \pm 1.5; FDC I/H 0.45 \pm 1.4, P=0.037). The gene-treatment interaction was not significant for any endpoint. -The -786 promoter and the intron 4 polymorphisms did not influence I/H effect on composite score.
McNamara et al, 2014 ²⁰⁷	350	Systolic HF with LV dysfunction African ancestry NYHA III-IV ≥ 3 months	Sub-study of A-HeFT	18 months	FDC of Hydralazine (37.5 mg) and Isosorbide dinitrate (20 mg)	Event-free survival (death or hospitalization), QoL LV remodeling, LVEF	GNB3: C825T	-I/H improved the composite score among T homozygotes (placebo: -0.11 \pm 1.8; I/H: 0.50 \pm 1.6, P=0.02), but no impact among C allele carriers (placebo: -0.09 \pm 1.7; I/H: -0.05 \pm 1.7, P=0.87). -QoL improved more with I/H for T homozygotes (placebo: 0.24 \pm 1.5; I/H: 0.69 \pm 1.4, P=0.04) but not among those with the C allele (placebo: 0.14 \pm 1.5; I/H: 0.28 \pm 1.5, P=0.56). -Improved event-free survival in the TT genotype at 6, 12 and 18 months (I/H: 92%, 86%, 79% vs. placebo: 89%, 74%, 61%, P=0.047) but not the C allele genotype (P=0.35). -No significant interaction of GNB3 genotype with LV remodeling.
Rame et al, 2009 ²⁰⁸	350	Systolic HF with LV dysfunction African ancestry NYHA III-IV ≥ 3 months	Retrospective Sub-study of A-HeFT	18 months	FDC of Hydralazine (37.5 mg) and Isosorbide dinitrate (20 mg)	Event-free survival (death or HF hospitalization), QoL	CORIN: Thr555Ile, Gln568Pro	-Interaction between the I555(P568) allele and randomization assignment with the composite endpoint of death of HF hospitalization (P=0.07) and first HF hospitalization (P=0.03). -The I555(P568) allele was associated with an increased risk of death or HF hospitalization (Relative risk 3.49; 95% CI, 1.45-8.39; P=0.005) in the placebo group. In the I/H arm, the I555(P568) allele was not associated with adverse outcomes.
Peng et al, 2012 ²¹⁶	49	Chinese Hospitalized chronic HF LVEF <50%	Placebo-controlled 2 periods	2 hours	Nitroglycerine (infusion 20 μ g/mL)	BP, Heart rate, Respiratory rate Plasma CGRP LVEF, LVEDV, stroke volume, cardiac output	ALDH2: Glu504Lys	-No significant differences between genotypes at baseline. -ALDH2 *1/*1 homozygotes had a significant higher decrease in SBP than *2 allele carriers at all time points after initiation of infusion (2h: -31 \pm 13 mmHg, P<0.05). No significant difference for DBP. -LVEDV decreased in *1/*1 homozygotes (P<0.05) but not in *2-carriers. -Higher increase in LVEF for *1/*1 homozygotes compared to *2

								<p>allele carriers (5.97%±2.11% vs. 2.50%±1.77%, P<0.001).</p> <p>-No significant change for stroke volume or cardiac output between genotype.</p> <p>-Patients with *1/*1 genotype had a higher increase in plasma CGRP than *2 carriers (37.6%±26.8% vs. 12.4%±21.1%, P=0.001)</p> <p>-The genotype effect on LVEF and CGRP was not seen in NYHA class II and III patients.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

*Investigated medication in addition to background therapy.

A-II: angiotensin II, *ABCB1*: P-glycoprotein gene, ACE: angiotensin-converting enzyme, ACEi: Angiotensin-converting enzyme inhibitor, *ALDH2*: mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 gene, BP: blood pressure, , CI: Confidence interval, CGRP: calcitonin gene-related peptide, DBP: diastolic blood pressure, GFR: Glomerular filtration rate, FDC: fixed dose combination, *GNB3*: G-protein β-3 subunit gene, HF: heart failure, HR: Hazard ratio, IDC: idiopathic dilated cardiomyopathy, I/H: isosorbide dinitrate + hydralazine, LV: left ventricle, LVEDD: left ventricle end-diastolic diameter, LVEDV: left ventricle end-diastolic volume, LVEF: left ventricle ejection fraction, LVESD: left ventricle end-systolic diameter, MAP: mean arterial pressure, *NOS3*: endothelial nitric oxide synthase gene, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NYHA: New York Heart Association functional classification, PRA: plasma renin activity, SBP: systolic blood pressure, SDC: steady-state serum digoxin concentration.

Table 5. Possible polymorphisms implicated in HF pharmacologic response

System	Chr	Gene	rs number	Variant	Minor allele	MAF*	Suggested biologic effect, if known
Adrenergic system	10	ADRB1	rs1801253	Arg389Gly	Gly	EAS: 0.2123 EUR: 0.3151 AFR: 0.4297	Gly389: lower G-protein coupling, decreased agonist-induced response ⁸⁹
			rs1801252	Ser49Gly	Gly	EAS: 0.1409 EUR: 0.1272 AFR: 0.2390	Gly49: increased agonist-induced down-regulation of the receptor ⁹¹
	5	ADRB2	rs1042713	Gly16Arg	Arg	EAS: 0.5486 EUR: 0.3857 AFR: 0.5204	Arg16: decreased agonist-promoted desensitization ²²¹
			rs1042714	Gln27Glu	Glu	EAS: 0.0734 EUR: 0.4095 AFR: 0.1362	Glu27: decreased receptor desensitization ²²¹
			rs1800888	Thr164Ile	Ile	EAS, AFR: 0 EUR: 0.0179	Ile164: reduced G protein coupling, lower agonist-induced activity ²²²
	4	ADRA2C	-	322-325 I/D	D	Caucasians: 0.040 African-Americans: 0.381 [142]	D: autoreceptor loss of function ¹⁴¹
	20	ADRA1D	rs2236554	T1848A	A	EAS: 0.3661 EUR: 0.4066 AFR: 0.1278	3'-UTR variant
			rs709024	A1905G	G	EAS: 0.3859 EUR: 0.6064 AFR: 0.3154	3'-UTR variant
	10	GRK5	rs17098707	Leu41Gln	Leu	EAS: 0.0188 EUR: 0.0139 AFR: 0.3003	Leu41: increased β -adrenergic receptor desensitization ¹⁴³
	16	NET	rs2242446	-182T/C	C	EAS: 0.3154 EUR: 0.2575 AFR: 0.1793	5'-UTR, transcription factor binding site ²²³
12	PPP1R1A	-	Gly147Asp	Gly	Blacks: 0.05-0.06	Asp147: reduced contractile response to β -adrenergic receptor stimulation ²²⁴	
RAAS	1	AGT	rs4762	Thr174Met	Met	EAS: 0.1071 EUR: 0.1302 AFR: 0.1268	Thr174: increased mRNA levels ²²⁵
			rs699	Met235Thr	Thr	EAS: 0.1468 EUR: 0.5885 AFR: 0.0968	Thr235: increased transcriptional activity ²²⁶
			-	G-217A (promoter)	A	EAS: 0.229-0.042 CEPH: 0.062 AFR: 0.417-0.088 [228]	A: increased transcription and AGT concentrations ²²⁷
	3	AGTR1	rs5186	A1166C	C	EAS: 0.0595 EUR: 0.2724 AFR: 0.0204	3'-UTR (C1166: lower miR155-induced down-regulation of expression ^{41,42})
	8	CYP11B2	rs1799998	-344C/T	C	EAS: 0.2867 EUR: 0.4860 AFR: 0.1891	-344C: increased binding to the SF-1 transcription factor ⁵⁰
	17	ACE	-	intron 16 I/D	I	Caucasians: 0.40 (Asians: 0.58-0.70)	D: higher cardiac and plasma levels of ACE ²³⁻²⁶
	4	NR3C2	rs2070951	215C/G	G	EAS: 0.7569 EUR: 0.4901 AFR: 0.1551	215G: greater translation efficiency ²²⁸

			rs5522	Ile180Val	Val	EAS: 0.1457 EUR: 0.0845 AFR: 0.0726	Val180: greater translation efficiency ²²⁸
Metabolism	22	CYP2D6	No functional allele			(Europeans: 0.07-0.10) [152]	Poor metabolizer phenotype
			1 functional or 2 partially functional alleles			(Europeans: 0.87-0.92) [152]	Intermediate metabolizer phenotype
			3 or more active copies of the gene			(Europeans: 0.01-0.03) [152]	Extensive metabolizer phenotype
	2	UGT1A1	rs8175347	*28		Caucasians: 0.354 African-Americans: 0.453 Asians: 0.094-0.117	Reduced gene transcription ²²⁹
	4	UGT2B7	-	*1 *2 *3	*2	Caucasians: 0.489 Japanese: 0.268	Similar glucoronidation activity ²³⁰
	12	ALDH2	rs671	Glu504Lys	Lys	EAS: 0.1736 EUR: 0 AFR: 0.0015	Lys: Lower enzymatic activity ²³¹
Drug transport	7	ABCB1	rs2032582	G2677T/A	T (A)	T=0.3343 A<0.10	T: increased transporter activity ²³²
			rs1045642	C3435T	T	EAS: 0.3978 EUR: 0.5179 AFR: 0.1498	T: increased transporter activity ²³²
			rs1128503	C1236T	T	EAS: 0.627 EUR: 0.4155 AFR: 0.1362	P-glycoprotein expression ²³²
	13	ABCC4	rs17268282	-947G/T	T	EAS: 0.0030 EUR: 0.0755 AFR: 0.0371	Intron variant
Intracellular signaling (G proteins)	20	GNAS	rs7121	T393C	C	EAS: 0.3284 EUR: 0.5257 AFR: 0.1861	C: decreased G _{αs} expression ²³³
	12	GNB3	rs5443	C825T	T	T: 0.3092 [210]	T: increased adrenergic signaling ^{209,210}
Vascular homeostasis	6	VEGF promoter	rs2010963	+405G/C	C	EAS: 0.4077 EUR: 0.3082 AFR: 0.3191	5'-UTR variant
			rs833061	-460T/C	C	EAS: 0.2827 EUR: 0.4970 AFR: 0.3245	Upstream variant
	6	EDN1	rs2071942	G/A IVS-4	A	EAS: 0.2897 EUR: 0.2167 AFR: 0.1634	Intron variant
			rs1800997	A -138 I/D	A	EAS: 0.1776 EUR: 0.2634 AFR: 0.1785	5'-UTR variant
			rs5369	318A/G	A	EAS: 0.0228 EUR: 0.1193 AFR: 0.1694	Synonymous Glu106
			rs5370	Lys198Asn	Asn	EAS: 0.2857 EUR: 0.2127 AFR: 0.1619	Codon cleaved out of the biologically active peptide. Possible association with endothelin 1 concentrations via mRNA stability ²³⁴
	4	EDNRA	rs1801708	A/G 5' UTR	G	EAS: 0.6567 EUR: 0.6849	5'-UTR variant

						AFR: 0.0605	
		rs5333	C/T Exon 6	C		EAS: 0.2381 EUR: 0.2237 AFR: 0.6498	Synonymous His323
		rs5343	C/T 3' UTR	T		EAS: 0.2341 EUR: 0.3042 AFR: 0.1074	3'-UTR variant
	13	<i>EDNRB</i>	rs5351	T/C Exon 5	T	EAS: 0.6488 EUR: 0.3588 AFR: 0.4153	Synonymous Leu277
	1	<i>ECE1</i>	rs1076669	Thr341Ile	A	EAS: 0 EUR: 0.0785 AFR: 0.0038	Unknown functional impact (missense mutation)
	7	<i>NOS3</i>	rs2070744	786T/C promoter	C	EAS: 0.1210 EUR: 0.4384 AFR: 0.1384	C: reduced promoter activity ²³⁵
-			VNTR intron 4a/4b	4a	4a: 0.20 [236]	Regulation of transcription ²³⁵	
rs1799983			Glu298Asp	Asp	EAS: 0.1300 EUR: 0.3439 AFR: 0.0703	Asp298: increased proteolytic cleavage of the eNOS enzyme ²³⁶	
Natriuretic peptides	4	<i>CORIN</i>	-	Thr555Ile, Gln568Pro	Ile555/Pro568	Caucasians: 0.001 (African Americans: 0.12) [238]	Ile555/Pro568: lower processing of pro-natriuretic peptides ²³⁷
AMP synthesis (muscle)	1	<i>AMPD1</i>	rs17602729	34C/T	T	EAS: 0.0010 EUR: 0.1233 AFR: 0.0045	T: loss of function, increased adenosine formation ²³⁸
Extracellular matrix	4	<i>SPP1</i>	rs11439060	G-156 I/D	G	EAS: 0.369 EUR: 0.333 AFR: 0.4372	G-156 D: increased osteopontin expression ²³⁹

*MAFs: Minor allele frequencies are based on the 1000 Genomes data from the NCBI dbSNP database when available and are reported for the following groups: EAS: East Asian, EUR: European, AFR: African.

Genetic variants that are the most likely to be useful in clinic are in bold.

ACE: Angiotensin-converting enzyme, ADRA2C: α 2c-adrenergic receptor, ADRA1D: α 1d-adrenergic receptor, ADRB1: β 1-adrenergic receptor, ADRB2: β 2-adrenergic receptor, AGT: Angiotensin, AMPD1: Adenosine monophosphate deaminase-1, CYP2D6: Cytochrome P450 2D6, ECE1: Endothelin-converting enzyme-1, EDN1: Endothelin-1, EDNRB: Endothelin receptor B, GRK5: G protein-coupled receptor kinase 5, GNAS: G protein stimulatory alpha subunit ($G_s\alpha$), HR: Heart rate, LVEF: Left ventricular ejection fraction, LVFS: Left ventricular fractional shortening, NET: Norepinephrine transporter, *PPP1R1A*: protein phosphatase 1 inhibitor-1 gene, SF-1: Steroidogenic transcription factor 1, *SPP1*: Osteopontin gene, UGT: UDP-glucuronosyl transferase, UTR: Untranscribed region, VEGF: Vascular endothelial growth factor, VNTR: Variable number of tandem repeat.

References

Papers of special note have been highlighted as:

* of interest; ** of considerable interest

1. McMurray, J.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33, 1787-847 (2012).
2. Senni, M. & Redfield, M.M. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 38, 1277-82 (2001).
3. Yancy, C.W. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* (2013).
4. Bhatia, R.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355, 260-9 (2006).
5. Owan, T.E. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355, 251-9 (2006).
6. Pitt, B. et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 370, 1383-1392 (2014).
7. McMurray, J.J. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14, 803-69 (2012).
8. Israili, Z.H. & Hall, W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 117, 234-42 (1992).
9. MacFadyen, R.J., Lee, A.F., Morton, J.J., Pringle, S.D. & Struthers, A.D. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 82, 57-61 (1999).
10. Chan, S.W., Hu, M. & Tomlinson, B. The pharmacogenetics of beta-adrenergic receptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8, 767-90 (2012).
11. Talbert, R.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta blockers in heart failure. *Heart Fail Rev* 9, 131-7 (2004).

12. Exner, D.V., Dries, D.L., Domanski, M.J. & Cohn, J.N. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 344, 1351-7 (2001).
 13. Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G. & Cohn, J.N. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail* 5, 178-87 (1999).
 14. Cohn, J.N. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325, 303-10 (1991).
 15. Taylor, A.L. et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 351, 2049-57 (2004).
- * The African-American-HF trial, a randomized, doubleblind, placebo-controlled multicenter study on selfidentified African-Americans, showed a 43% mortality reduction with the I/H combination added to background therapy. This study motivated several pharmacogenetics substudies.
16. Pare, G. et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics* 23, 470-8 (2013).
 17. Mahmoudpour, S.H. et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 14, 249-60 (2013).
 18. Lee, D.S. et al. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med* 355, 138-47 (2006).
 19. Abdel-Qadir, H.M. & Lee, D.S. The contribution of familial and heritable risks in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 22, 214-9 (2007).
 20. Rice, G.I. et al. Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study. *Hypertension* 48, 914-20 (2006).
 21. Evans, W.E. & Relling, M.V. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 429, 464-8 (2004).
 22. Mahesh Kumar, K.N. et al. Genetic polymorphisms of beta1 adrenergic receptor and their influence on the cardiovascular responses to metoprolol in a South Indian population. *J Cardiovasc Pharmacol* 52, 459-66 (2008).
 23. Andersson, B. & Sylven, C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 28, 162-7 (1996).
 24. Cambien, F. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359, 641-4 (1992).

25. Rigat, B. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86, 1343-6 (1990).
26. Samani, N.J., Thompson, J.R., O'Toole, L., Channer, K. & Woods, K.L. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 94, 708-12 (1996).
27. Swedberg, K. & Kjeksus, J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 62, 60A-66A (1988).
28. Cappola, T.P. & Dorn, G.W., 2nd. Clinical considerations of heritable factors in common heart failure. *Circ Cardiovasc Genet* 4, 701-9 (2011).
29. Cicoira, M. et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol* 37, 1808-12 (2001).
30. Tang, W.H., Vagelos, R.H., Yee, Y.G. & Fowler, M.B. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on neurohormonal responses to high- versus low-dose enalapril in advanced heart failure. *Am Heart J* 148, 889-94 (2004).
31. Nelveg-Kristensen, K.E. et al. Pharmacogenetic Risk Stratification in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Treated Patients with Congestive Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 10, e0144195 (2015).
32. Winkelmann, B.R. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J* 137, 698-705 (1999).
33. Johnson, T. et al. Blood pressure loci identified with a gene-centric array. *Am J Hum Genet* 89, 688-700 (2011).
34. Johnson, A.D. et al. Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86,588 individuals. *Hypertension* 57, 903-10 (2011).
35. Imen, T. et al. AGT M235t polymorphism and heart failure in a cohort of Tunisian population: diagnostic and prognostic value. *Int J Clin Exp Med* 8, 16346-51 (2015).
36. Jiang, Z., Zhao, W., Yu, F. & Xu, G. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Chin Med J (Engl)* 114, 1249-51 (2001).
37. Beitelshes, A.L. & Zineh, I. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) pharmacogenomics: implications in heart failure management. *Heart Fail Rev* 15, 209-17 (2010).

38. Mehta, P.K. & Griendling, K.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 292, C82-97 (2007).
39. Baudin, B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Exp Physiol* 90, 277-82 (2005).
40. Kloosterman, W.P. & Plasterk, R.H. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 11, 441-50 (2006).
41. Haas, U., Sczakiel, G. & Laufer, S.D. MicroRNA-mediated regulation of gene expression is affected by disease-associated SNPs within the 3'-UTR via altered RNA structure. *RNA Biol* 9, 924-37 (2012).
42. Sethupathy, P. et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet* 81, 405-13 (2007).
43. Tiret, L. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 344, 910-3 (1994).
44. Bonnardeaux, A. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 24, 63-9 (1994).
45. Zhang, J.A., Li, J.R. & Qiao, Y.J. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 14, 9163-70 (2015).
46. Swedberg, K., Eneroth, P., Kjekshus, J. & Wilhelmsen, L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 82, 1730-6 (1990).
47. Ramanathan, G., Elumalai, R., Periyasamy, S. & Lakkakula, B. Role of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and hypertension-induced end-stage renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Iran J Kidney Dis* 8, 265-77 (2014).
48. Brand, E. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension* 32, 198-204 (1998).
49. McNamara, D.M. et al. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial. *J Am Coll Cardiol* 48, 1277-82 (2006).
50. Bassett, M.H., Zhang, Y., Clyne, C., White, P.C. & Rainey, W.E. Differential regulation of aldosterone synthase and 11beta-hydroxylase transcription by steroidogenic factor-1. *J Mol Endocrinol* 28, 125-35 (2002).

51. Chen, J.F. et al. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 8, 9162-7 (2015).
52. Cuoco, M.A., Pereira, A.C., Mota Gde, F., Krieger, J.E. & Mansur, A.J. Genetic polymorphism, medical therapy and sequential cardiac function in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 90, 252-6 (2008).
53. Contini, M. et al. ACE-Inhibition Benefit on Lung Function in Heart Failure is Modulated by ACE Insertion/Deletion Polymorphism. *Cardiovasc Drugs Ther* 30, 159-68 (2016).
54. O'Toole, L., Stewart, M., Padfield, P. & Channer, K. Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 32, 988-94 (1998).
55. Tiago, A.D. et al. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 54, 584-9 (2002).
56. Yang, J. et al. Impact of angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphisms on dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy risk. *PLoS One* 8, e63309 (2013).
57. Ma, R. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 16, 793-800 (2015).
58. McNamara, D.M. et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 44, 2019-26 (2004).
59. Kjekshus, J., Swedberg, K. & Snapinn, S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *Am J Cardiol* 69, 103-7 (1992).
60. Zhang, Q., Chen, Y., Liu, Q. & Shan, Q. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF : A meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Herz* 41, 76-86 (2016).
61. Wu, C.K. et al. Demonstrating the pharmacogenetic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term prognosis of diastolic heart failure. *Pharmacogenomics J* 10, 46-53 (2010).

62. Miller, J.A., Thai, K. & Scholey, J.W. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int* 56, 2173-80 (1999).
63. Redon, J., Luque-Otero, M., Martell, N., Chaves, F.J. & Investigators, P. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J* 5, 14-20 (2005).
64. Kurland, L. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 19, 1783-7 (2001).
65. Kurland, L. et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 20, 657-63 (2002).
66. Konoshita, T. & Genomic Disease Outcome Consortium Study, I. Do genetic variants of the Renin-Angiotensin system predict blood pressure response to Renin-Angiotensin system-blocking drugs?: a systematic review of pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin system. *Curr Hypertens Rep* 13, 356-61 (2011).
67. Su, X. et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 115, 725-32 (2007).
68. de Denus, S. et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan. *Ann Pharmacother* 42, 925-32 (2008).
69. Cicoira, M. et al. Effects of ACE gene insertion/deletion polymorphism on response to spironolactone in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 116, 657-61 (2004).
70. Latini, R. et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 25, 292-9 (2004).
71. Cavallari, L.H. et al. Association of aldosterone concentration and mineralocorticoid receptor genotype with potassium response to spironolactone in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 30, 1-9 (2010).
72. de Denus, S. et al. A pharmacogenetic investigation of intravenous furosemide in decompensated heart failure: a meta-analysis of three clinical trials. *Pharmacogenomics J* (2016).

73. Parsa, A. et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 369, 2183-96 (2013).
74. Hasegawa, M. et al. Multidrug resistance-associated protein 4 is involved in the urinary excretion of hydrochlorothiazide and furosemide. *J Am Soc Nephrol* 18, 37-45 (2007).
75. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353, 9-13 (1999).
76. Packer, M. 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* 334, 1349-55 (1996).
77. Packer, M. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344, 1651-8 (2001).
78. van Campen, L.C., Visser, F.C. & Visser, C.A. Ejection fraction improvement by beta-blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J Cardiovasc Pharmacol* 32 Suppl 1, S31-5 (1998).
79. de Peuter, O.R. et al. Differential effects of nonselective versus selective beta-blockers on cardiac sympathetic activity and hemostasis in patients with heart failure. *J Nucl Med* 54, 1733-9 (2013).
80. Metra, M. et al. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 102, 546-51 (2000).
81. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344, 1659-67 (2001).
82. GlaxoSmithKline. NDA 200297/S-013 Coreg (Carvedilol) Prescribing Information. (Food and Drug Administration, 2005).
83. Leopold, G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol [Abstract]. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 Suppl 11, S16-20 (1986).
84. Corporation, N.P. Lopressor Prescribing Information. (2015).
85. Willette, R.N. et al. In vitro and in vivo characterization of intrinsic sympathomimetic activity in normal and heart failure rats. *J Pharmacol Exp Ther* 289, 48-53 (1999).
86. Andreka, P. et al. Bucindolol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Circulation* 105, 2429-34 (2002).
87. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial, I. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344, 1659-67 (2001).

88. Johnson, J.A. & Terra, S.G. Beta-adrenergic receptor polymorphisms: cardiovascular disease associations and pharmacogenetics. *Pharm Res* 19, 1779-87 (2002).
89. Mason, D.A., Moore, J.D., Green, S.A. & Liggett, S.B. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 274, 12670-4 (1999).
90. Rathz, D.A., Brown, K.M., Kramer, L.A. & Liggett, S.B. Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. *J Cardiovasc Pharmacol* 39, 155-60 (2002).
91. Levin, M.C., Marullo, S., Muntaner, O., Andersson, B. & Magnusson, Y. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem* 277, 30429-35 (2002).
92. Minatoguchi, S. et al. Modulation of noradrenaline release through presynaptic alpha 2-adrenoceptors in congestive heart failure. *Am Heart J* 130, 516-21 (1995).
93. Design of the Beta-Blocker Evaluation Survival Trial (BEST). The BEST Steering Committee. *Am J Cardiol* 75, 1220-3 (1995).
94. Liggett, S.B. et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 11288-93 (2006).
 ** The first BEST substudy to associate the ADRB1 Arg389 allele with a better bucindolol-mediated hospitalization-free survival.
95. Aleong, R.G. et al. Prevention of atrial fibrillation by bucindolol is dependent on the beta(1)389 Arg/Gly adrenergic receptor polymorphism. *JACC Heart Fail* 1, 338-44 (2013).
96. Aleong, R.G., Sauer, W.H., Robertson, A.D., Liggett, S.B. & Bristow, M.R. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6, 137-43 (2013).
97. Kao, D.P. et al. Effect of bucindolol on heart failure outcomes and heart rate response in patients with reduced ejection fraction heart failure and atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail* 15, 324-33 (2013).
98. ARCA biopharma Announces Second Quarter 2015 Operating Results and Provides Update on Recent Accomplishments. (Business Wire, businesswire.com, 2015).
99. Bristow, M.R. et al. Effect of baseline or changes in adrenergic activity on clinical outcomes in the beta-blocker evaluation of survival trial. *Circulation* 110, 1437-42 (2004).

100. Cohn, J.N. et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 5, 659-67 (2003).
101. Bristow, M.R. et al. An alpha2C-adrenergic receptor polymorphism alters the norepinephrine-lowering effects and therapeutic response of the beta-blocker bucindolol in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 3, 21-8 (2010).
102. O'Connor, C.M. et al. Combinatorial pharmacogenetic interactions of bucindolol and beta1, alpha2C adrenergic receptor polymorphisms. *PLoS One* 7, e44324 (2012).
103. Taylor, M.R. et al. Pharmacogenetic effect of an endothelin-1 haplotype on response to bucindolol therapy in chronic heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 19, 35-43 (2009).
104. Miranda, S.M. et al. Heart failure patients with B1-adrenoreceptor polymorphisms have augmented carvedilol response as detected by cardiac I123-MIBG scintigraphy. *Int J Cardiol* 177, 111-3 (2014).
105. Chen, L. et al. Arg389Gly-beta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics* 17, 941-9 (2007).
106. Luo, M., Bi, Y. & Xu, Y.X. Effects of metoprolol on beta1 adrenergic receptor polymorphism and receptor density in urban Chinese patients with heart failure. *Chin Med J (Engl)* 120, 1720-3 (2007).
107. Mialet Perez, J. et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 9, 1300-5 (2003).
108. Terra, S.G. et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics* 15, 227-34 (2005).
109. Lobmeyer, M.T. et al. Synergistic polymorphisms of beta1 and alpha2C-adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 17, 277-82 (2007).
110. de Groote, P. et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics* 15, 137-42 (2005).
111. Hu, H. et al. Predictors of therapeutic response to beta-blockers in patients with heart failure in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 106, 641-8 (2007).
112. Metra, M. et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 24, 49-60 (2010).

113. Nonen, S. et al. Polymorphisms of norepinephrine transporter and adrenergic receptor alpha1D are associated with the response to beta-blockers in dilated cardiomyopathy. *Pharmacogenomics J* 8, 78-84 (2008).
114. Pereira, S.B. et al. beta-adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol Med Rep* 7, 259-65 (2013).
115. Lee, H.Y. et al. Impact of the beta-1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between beta adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med* 31, 277-87 (2016).
116. Lowes, B.D. et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 83, 1201-5 (1999).
117. Okamoto, H. et al. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol* 164, 238-44 (2013).
118. White, H.L. et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail* 5, 463-8 (2003).
119. Rau, T. et al. Impact of the beta1-adrenoceptor Arg389Gly polymorphism on heart-rate responses to bisoprolol and carvedilol in heart-failure patients. *Clin Pharmacol Ther* 92, 21-8 (2012).
120. Baudhuin, L.M. et al. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 106, 402-8 (2010).
121. Terra, S.G. et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 77, 127-37 (2005).
122. Biolo, A. et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 102, 726-32 (2008).
123. Fiuzat, M. et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy. *Eur J Heart Fail* 15, 258-66 (2013).
124. Kang, S. et al. Effects of GRK5 and ADRB1 polymorphisms influence on systolic heart failure. *J Transl Med* 13, 44 (2015).

125. Petersen, M. et al. Effect of specific ADRB1/ADRB2/AGT genotype combinations on the association between survival and carvedilol treatment in chronic heart failure: a substudy of the ECHOS trial. *Pharmacogenet Genomics* 22, 709-15 (2012).
126. Petersen, M. et al. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart-failure patients. *Br J Clin Pharmacol* 71, 556-65 (2011).
127. Cresci, S. et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 54, 432-44 (2009).
128. Sehnert, A.J. et al. Lack of association between adrenergic receptor genotypes and survival in heart failure patients treated with carvedilol or metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 52, 644-51 (2008).
129. Magnusson, Y. et al. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther* 78, 221-31 (2005).
130. Borjesson, M., Magnusson, Y., Hjalmarson, A. & Andersson, B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J* 21, 1853-8 (2000).
131. Bristow, M.R. et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 59, 297-309 (1986).
132. Leineweber, K. & Brodde, O.E. Beta2-adrenoceptor polymorphisms: relation between in vitro and in vivo phenotypes. *Life Sci* 74, 2803-14 (2004).
133. Troncoso, R. et al. Gln(27)-->Glu(27)-Adrenergic Receptor Polymorphism in Heart Failure Patients: Differential Clinical and Oxidative Response to Carvedilol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* (2009).
134. Kaye, D.M. et al. Beta-adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics* 13, 379-82 (2003).
135. Truijen, J. et al. beta2-adrenergic receptor genotype influences the effect of nonselective vs. selective beta-blockade on baroreflex function in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 153, 230-2 (2011).
136. Vardeny, O., Detry, M.A., Moran, J.J., Johnson, M.R. & Sweitzer, N.K. The beta2 adrenergic receptor Gln27Glu polymorphism affects insulin resistance in patients with heart failure: possible modulation by choice of beta blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 52, 500-6 (2008).

137. Biolo, A. et al. Impact of beta-2 Thr164Ile and combined beta-adrenergic receptor polymorphisms on prognosis in a cohort of heart failure outpatients. *Braz J Med Biol Res* 43, 565-71 (2010).
138. Liggett, S.B. et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 102, 1534-9 (1998).
139. Littlejohn, M.D. et al. Ile164 variant of beta2-adrenoceptor does not influence outcome in heart failure but may interact with beta blocker treatment. *Eur J Heart Fail* 10, 55-9 (2008).
140. Leineweber, K. et al. Is there a role of the Thr164Ile-beta(2)-adrenoceptor polymorphism for the outcome of chronic heart failure? *Basic Res Cardiol* 101, 479-84 (2006).
141. Small, K.M., Forbes, S.L., Rahman, F.F., Bridges, K.M. & Liggett, S.B. A four amino acid deletion polymorphism in the third intracellular loop of the human alpha 2C-adrenergic receptor confers impaired coupling to multiple effectors. *J Biol Chem* 275, 23059-64 (2000).
142. Small, K.M., Wagoner, L.E., Levin, A.M., Kardia, S.L. & Liggett, S.B. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med* 347, 1135-42 (2002).
143. Liggett, S.B. et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 14, 510-7 (2008).
 * Assessment of the impact of the GRK5 Leu41Gln polymorphism and β -blockers transplant-free survival in 810 African-Americans and Caucasians.
144. Fiuzat, M. et al. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial. *J Am Coll Cardiol* 60, 208-15 (2012).
145. Wilkinson, G.R. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 352, 2211-21 (2005).
146. Shin, J. & Johnson, J.A. Pharmacogenetics of beta-blockers. *Pharmacotherapy* 27, 874-87 (2007).
147. Takekuma, Y. et al. Evaluation of effects of polymorphism for metabolic enzymes on pharmacokinetics of carvedilol by population pharmacokinetic analysis. *Biol Pharm Bull* 30, 537-42 (2007).
148. Zhou, S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet* 48, 689-723 (2009).

149. Crews, K.R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 95, 376-82 (2014).
150. Samer, C.F., Lorenzini, K.I., Rollason, V., Daali, Y. & Desmeules, J.A. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 17, 165-84 (2013).
151. Cascorbi, I. Pharmacogenetics of cytochrome p4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* 33 Suppl 2, 17-22 (2003).
152. Blake, C.M., Kharasch, E.D., Schwab, M. & Nagele, P. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 94, 394-9 (2013).
153. Bijl, M.J. et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 85, 45-50 (2009).
154. Batty, J.A. et al. An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy. *Clin Pharmacol Ther* 95, 321-30 (2014).
* A substudy of the randomized and placebo-controlled MERIT-HF trial. This study suggests an impact of the CYP2D6 genotype on heart rate modulation following metoprolol exposure.
155. Sharp, C.F. et al. CYP2D6 genotype and its relationship with metoprolol dose, concentrations and effect in patients with systolic heart failure. *Pharmacogenomics J* 9, 175-84 (2009).
156. Saito, M. et al. Population pharmacokinetics of R- and S-carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure. *Biol Pharm Bull* 33, 1378-84 (2010).
157. Shihmanter, R. et al. Variation in the CYP2D6 genotype is not associated with carvedilol dose changes in patients with heart failure. *J Clin Pharm Ther* 39, 432-8 (2014).
158. Takekuma, Y. et al. Contribution of polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase and CYP2D6 to the individual variation in disposition of carvedilol. *J Pharm Pharm Sci* 9, 101-12 (2006).
159. Horiuchi, I. et al. Pharmacokinetics of R- and S-carvedilol in routinely treated Japanese patients with heart failure. *Biol Pharm Bull* 31, 976-80 (2008).
160. Batenburg, W.W. et al. Carvedilol-induced antagonism of angiotensin II: a matter of alpha1-adrenoceptor blockade. *J Hypertens* 24, 1355-63 (2006).

161. McNamara, D.M. et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation* 103, 1644-8 (2001).
162. de Groote, P. et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 6, 17-21 (2004).
163. Carmeliet, P. et al. Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. *Nat Med* 5, 495-502 (1999).
164. Ho, Q.T. & Kuo, C.J. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol* 39, 1349-57 (2007).
165. Schultz, A. et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: significance for the development of the coronary artery collateral circulation. *Circulation* 100, 547-52 (1999).
166. van der Meer, P. et al. The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. *J Card Fail* 11, 279-84 (2005).
167. Digitalis Investigation, G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336, 525-33 (1997).
168. Wyse, D.G. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347, 1825-33 (2002).
169. Ziff, O.J. et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 351, h4451 (2015).
170. Gheorghide, M., Adams, K.F., Jr. & Colucci, W.S. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 109, 2959-64 (2004).
171. Gheorghide, M., van Veldhuisen, D.J. & Colucci, W.S. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 113, 2556-64 (2006).
172. Williamson, K.M. et al. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. *Arch Intern Med* 158, 2444-9 (1998).
173. Goldberger, Z.D. & Goldberger, A.L. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 109, 1818-21 (2012).
174. Morita, N., Yasumori, T. & Nakayama, K. Human MDR1 polymorphism: G2677T/A and C3435T have no effect on MDR1 transport activities. *Biochem Pharmacol* 65, 1843-52 (2003).

175. Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Mol, C.A. & van Deemter, L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 97, 2517-24 (1996).
176. Uematsu, T. et al. Expression of ATP-binding cassette transporter in human salivary ducts. *Arch Oral Biol* 48, 87-90 (2003).
177. Ambudkar, S.V. et al. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39, 361-98 (1999).
178. Hoffmeyer, S. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 3473-8 (2000).
179. Aarnoudse, A.J. et al. Common ATP-binding cassette B1 variants are associated with increased digoxin serum concentration. *Pharmacogenet Genomics* 18, 299-305 (2008).
180. Chowbay, B., Li, H., David, M., Cheung, Y.B. & Lee, E.J. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression. *Br J Clin Pharmacol* 60, 159-71 (2005).
* Meta-analysis on the pharmacokinetic impact of the MDR1 C3435T polymorphism on MDR1 mRNA expression and digoxin exposure in healthy subjects.
181. Comets, E. et al. Modelling the influence of MDR1 polymorphism on digoxin pharmacokinetic parameters. *Eur J Clin Pharmacol* 63, 437-49 (2007).
182. Leschziner, G.D., Andrew, T., Pirmohamed, M. & Johnson, M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J* 7, 154-79 (2007).
183. Tanabe, M. et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* 297, 1137-43 (2001).
184. Hodges, L.M. et al. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics* 21, 152-61 (2011).
185. McBride, B.F., Yang, T. & Roden, D.M. Influence of the G2677T/C3435T haplotype of MDR1 on P-glycoprotein trafficking and ibutilide-induced block of HERG. *Pharmacogenomics J* 9, 194-201 (2009).
186. Chang, H. et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 20, 272-7 (2009).

187. Green, H., Soderkvist, P., Rosenberg, P., Horvath, G. & Peterson, C. *mdr-1* single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 12, 854-9 (2006).
188. Johne, A. et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther* 72, 584-94 (2002).
189. Verstuyft, C. et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 58, 809-12 (2003).
190. Sakaeda, T. et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res* 18, 1400-4 (2001).
191. Kurata, Y. et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 72, 209-19 (2002).
192. Becquemont, L. et al. Effect of grapefruit juice on digoxin pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 70, 311-6 (2001).
193. Gerloff, T. et al. MDR1 genotypes do not influence the absorption of a single oral dose of 1 mg digoxin in healthy white males. *Br J Clin Pharmacol* 54, 610-6 (2002).
194. Horinouchi, M. et al. Significant genetic linkage of MDR1 polymorphisms at positions 3435 and 2677: functional relevance to pharmacokinetics of digoxin. *Pharm Res* 19, 1581-5 (2002).
195. Niemeijer, M.N. et al. ABCB1 gene variants, digoxin and risk of sudden cardiac death in a general population. *Heart* 101, 1973-9 (2015).
196. Kurzawski, M., Bartnicka, L., Florczak, M., Gornik, W. & Drozdziak, M. Impact of ABCB1 (MDR1) gene polymorphism and P-glycoprotein inhibitors on digoxin serum concentration in congestive heart failure patients. *Pharmacol Rep* 59, 107-11 (2007).
197. DiDomenico, R.J. et al. Use of a simplified nomogram to individualize digoxin dosing versus standard dosing practices in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 34, 1121-31 (2014).
198. Bartnicka, L. et al. Effect of ABCB1 (MDR1) 3435C >T and 2677G >A,T polymorphisms and P-glycoprotein inhibitors on salivary digoxin secretion in congestive heart failure patients. *Pharmacol Rep* 59, 323-9 (2007).
199. Kojda, G. & Kottenberg, K. Regulation of basal myocardial function by NO. *Cardiovasc Res* 41, 514-23 (1999).
200. Heidari, M.M. et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF-alpha Genes and Risk of Coronary Atherosclerotic Lesions in Iranian Patients. *Res Cardiovasc Med* 5, e29134 (2016).

201. Veldman, B.A. et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *J Hypertens* 20, 2023-7 (2002).
202. Schneider, M.P. et al. Functional gene testing of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial NO synthase. *J Hypertens* 18, 1767-73 (2000).
203. McNamara, D.M. et al. Effect of the Asp298 variant of endothelial nitric oxide synthase on survival for patients with congestive heart failure. *Circulation* 107, 1598-602 (2003).
204. McNamara, D.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT trial. *J Card Fail* 15, 191-8 (2009).
205. Siffert, W. et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 10, 1921-30 (1999).
206. Rame, J.E. et al. Corin I555(P568) allele is associated with enhanced cardiac hypertrophic response to increased systemic afterload. *Hypertension* 49, 857-64 (2007).
207. McNamara, D.M. et al. G-protein beta-3 subunit genotype predicts enhanced benefit of fixed-dose isosorbide dinitrate and hydralazine: results of A-HeFT. *JACC Heart Fail* 2, 551-7 (2014).
208. Rame, J.E. et al. Dysfunctional corin i555(p568) allele is associated with impaired brain natriuretic peptide processing and adverse outcomes in blacks with systolic heart failure: results from the Genetic Risk Assessment in Heart Failure substudy. *Circ Heart Fail* 2, 541-8 (2009).
209. Siffert, W. et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 18, 45-8 (1998).
210. Meirhaeghe, A. et al. The human G-protein beta3 subunit C825T polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *Eur Heart J* 22, 845-8 (2001).
211. Siffert, W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 5, 47-53 (2003).
212. Shepherd, A.M., McNay, J.L., Ludden, T.M., Lin, M.S. & Musgrave, G.E. Plasma concentration and acetylator phenotype determine response to oral hydralazine. *Hypertension* 3, 580-5 (1981).
213. Spinasse, L.B., Santos, A.R., Suffys, P.N., Muxfeldt, E.S. & Salles, G.F. Different phenotypes of the NAT2 gene influences hydralazine antihypertensive response in patients with resistant hypertension. *Pharmacogenomics* 15, 169-78 (2014).
214. Chen, Z., Zhang, J. & Stamler, J.S. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 8306-11 (2002).

215. Beretta, M. et al. Characterization of the East Asian variant of aldehyde dehydrogenase-2: bioactivation of nitroglycerin and effects of Alda-1. *J Biol Chem* 285, 943-52 (2010).
216. Peng, L.M. et al. Influence of ALDH2 Glu504Lys polymorphism on nitroglycerin response in chronic heart failure and involvement of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP). *Int J Clin Pharmacol Ther* 50, 701-11 (2012).
217. Mega, J.L. et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* 385, 2264-71 (2015).
218. Mega, J.L. et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* (2015).
219. Hou, X., Shi, J. & Sun, H. Gene polymorphism of cytochrome P450 2C19*2 and clopidogrel resistance reflected by platelet function assays: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 70, 1041-7 (2014).
220. Kolek, M.J. et al. The role of a common adenosine monophosphate deaminase (AMPD)-1 polymorphism in outcomes of ischemic and nonischemic heart failure. *J Card Fail* 11, 677-83 (2005).
221. Green, S.A., Turki, J., Innis, M. & Liggett, S.B. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 33, 9414-9 (1994).
222. Green, S.A., Cole, G., Jacinto, M., Innis, M. & Liggett, S.B. A polymorphism of the human beta 2-adrenergic receptor within the fourth transmembrane domain alters ligand binding and functional properties of the receptor. *J Biol Chem* 268, 23116-21 (1993).
223. Park, H.J. et al. Potential involvement of NET polymorphism in serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor response in panic disorder. *Nord J Psychiatry* 70, 314-7 (2016).
224. Chen, G. et al. A human polymorphism of protein phosphatase-1 inhibitor-1 is associated with attenuated contractile response of cardiomyocytes to beta-adrenergic stimulation. *FASEB J* 22, 1790-6 (2008).
225. Park, S. et al. Allele-specific expression of angiotensinogen in human subcutaneous adipose tissue. *Hypertension* 62, 41-7 (2013).
226. Inoue, I. et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest* 99, 1786-97 (1997).

227. Dickson, M.E., Zimmerman, M.B., Rahmouni, K. & Sigmund, C.D. The -20 and -217 promoter variants dominate differential angiotensinogen haplotype regulation in angiotensinogen-expressing cells. *Hypertension* 49, 631-9 (2007).
228. Arai, K. et al. Functional polymorphisms in the mineralocorticoid receptor and amiloride-sensitive sodium channel genes in a patient with sporadic pseudohypoaldosteronism. *Hum Genet* 112, 91-7 (2003).
229. Shin, H.J. et al. Functional Study of Haplotypes in UGT1A1 Promoter to Find a Novel Genetic Variant Leading to Reduced Gene Expression. *Ther Drug Monit* 37, 369-74 (2015).
230. Bhasker, C.R. et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. *Pharmacogenetics* 10, 679-85 (2000).
231. Impraim, C., Wang, G. & Yoshida, A. Structural mutation in a major human aldehyde dehydrogenase gene results in loss of enzyme activity. *Am J Hum Genet* 34, 837-41 (1982).
232. Hung, C.C. et al. Functional impact of ABCB1 variants on interactions between P-glycoprotein and methadone. *PLoS One* 8, e59419 (2013).
233. Frey, U.H. et al. The T393C polymorphism of the G alpha s gene (GNAS1) is a novel prognostic marker in bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14, 871-7 (2005).
234. Rankinen, T. et al. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels. *Hypertension* 50, 1120-5 (2007).
235. Hingorani, A.D. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis: John French Lecture 2000. *Atherosclerosis* 154, 521-7 (2001).
236. Tesouro, M. et al. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 2832-5 (2000).
237. Wang, W. et al. Corin variant associated with hypertension and cardiac hypertrophy exhibits impaired zymogen activation and natriuretic peptide processing activity. *Circ Res* 103, 502-8 (2008).
238. Morisaki, T. et al. Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89, 6457-61 (1992).
239. Giacomelli, F. et al. Polymorphisms in the osteopontin promoter affect its transcriptional activity. *Physiol Genomics* 20, 87-96 (2004).

Chapitre 4. Population de l'étude GIANT

Objectifs B et C – Description de la population des cas pour l'étude GIANT et description de différents sous-groupes de patients atteints d'IC

4.1. Méthodes

La suite de ce mémoire comprend la sélection des patients pour le groupe des cas de l'étude GIANT. En premier lieu, une liste de patients atteints d'IC a été dressée à partir des participants de la Biobanque de la cohorte hospitalière de l'Institut de cardiologie de Montréal. Les dossiers cliniques de chacun de ces patients ont été analysés afin de déterminer leur éligibilité. Une revue de dossiers a ensuite été réalisée pour amasser les données portant sur les caractéristiques des cas au moment de leur entrée dans l'étude (*baseline*). À partir de ces informations, des analyses descriptives ont été effectuées pour présenter le groupe des cas au *baseline* pour l'étude GIANT. Pour terminer, les analyses de sous-groupes seront présentées dans la section Résultats.

4.1.1. Sélection des patients du groupe des cas

Les cas de l'étude GIANT sont des participants au projet de la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal. Une liste des patients éligibles a été dressée en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion du groupe des cas de l'étude GIANT.

Critères d'inclusion :

Les patients éligibles pour le groupe des cas:

- Caucasiens âgés de 18 ans et plus et ayant consenti à faire partie de la Biobanque (entre mai 2007 et novembre 2014);
- Antécédents d'IC, définis par un diagnostic d'IC inscrit au dossier.
- FEVG documentée avant le début de l'étude.

Critères d'exclusion :

Les patients non-admissibles pour le groupe des cas:

- Histoire médicale positive pour une maladie cardiaque congénitale.

Les dossiers des patients référés ont ensuite été revus par un assistant de recherche ou des étudiants gradués pour confirmer leur éligibilité.

4.1.2. Collecte des données

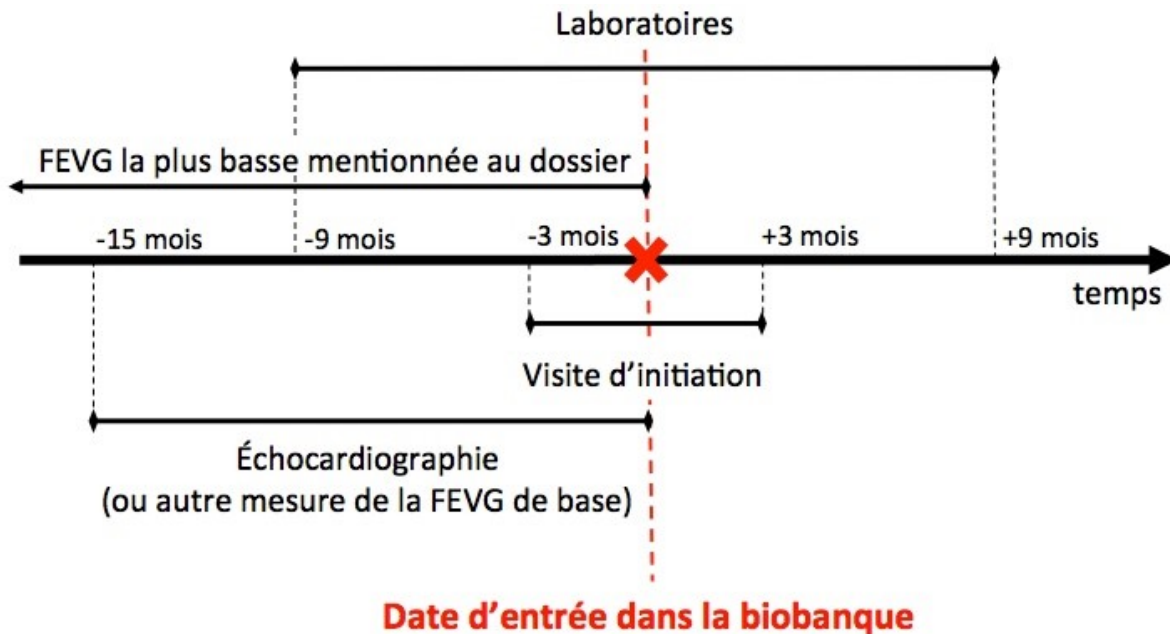
La date d'enregistrement dans la Biobanque a été utilisée comme date index pour chaque patient. C'est à ce moment que les échantillons biologiques qui seront utilisés pour les analyses génétiques de GIANT ont été collectés. Or, hormis la mention du diagnostic, la Biobanque ne dispose que de peu d'informations relatives à l'IC. Une revue rétrospective des dossiers de chacun des patients admissibles a dû être effectuée pour compléter l'étude.

Dossiers-patients et bases de données de l'hôpital

La collecte de données a été effectuée à partir de différentes interfaces pour accéder aux dossiers cliniques de l'Institut de cardiologie de Montréal. La Figure 6 schématise la collecte de données. D'abord, les dossiers-patients numérisés ont été accédés à l'aide de l'application OACIS (TELUS Health, Montréal (Québec)). Les dossiers non-numérisés ont été consultés en format papier à partir des archives de l'hôpital. Les informations recueillies par ces moyens comprennent :

- L'âge et le sexe du patient à son entrée dans la cohorte;
- L'année du diagnostic d'IC et son étiologie principale;
- L'année de la greffe cardiaque (si applicable);
- Les notes de l'examen médical effectué par un médecin le plus près de la date de la visite d'initiation et compris dans une fenêtre de plus ou moins 3 mois par rapport à cette date. Cet examen rapporte les signes observés par le médecin et l'évaluation de la classification fonctionnelle NYHA.

De plus, tous les dossiers ont été examinés à la recherche de la FEVG la plus basse notée au dossier du patient, peu importe la méthode effectuée et la date de l'examen. Cette information servira à identifier les patients pour qui leur FEVG s'est améliorée.



FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

Figure 6. Fenêtres de temps considérées pour la revue de dossiers

Les résultats de laboratoires ont été considérés dans une fenêtre de plus ou moins 9 mois par rapport à la date de participation à la Biobanque. Cette période de temps a été choisie pour limiter au maximum le nombre de données manquantes. Si plusieurs rapports étaient disponibles, le rapport le plus près de la date d'initiation était priorisé. Le logiciel SoftLab (Médiosolution, Montréal (Québec)) a été utilisé pour consulter les rapports de laboratoire réalisés à l'hôpital. Si aucun rapport n'était disponible, les dossiers-patients ont été consultés à la recherche d'examen réalisés ailleurs qu'à l'Institut de cardiologie de Montréal. Les informations recueillies comprennent les tests biochimiques et hématologiques, et les concentrations sériques de créatinine et de NT-proBNP.

Le débit de filtration glomérulaire a été estimé (DFGe) à partir de la formule de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) afin d'évaluer la fonction rénale. Cette équation est plus précise dans les situations où le DFGe est supérieur à 60 mL/min/1,73m² ²⁸⁵.

Pour les femmes :

$$DFGe_{(ml/min/1,73m^2)} = 144 \times \left[\frac{\text{créatinine}_{(\mu mol/L)}}{62} \right]^x \times 0,993^{\text{âge}}$$

x=-0,329 si la créatinine sérique est ≤62μmol/L; x=-1,209 si la créatinine sérique est >62μmol/L.

Pour les hommes:

$$DFGe_{(ml/min/1,73m^2)} = 141 \times \left[\frac{\text{créatinine}_{(\mu mol/L)}}{80} \right]^y \times 0,993^{\text{âge}}$$

y=-0,411 si la créatinine sérique est ≤80 μmol/L; y=-1,209 si la créatinine sérique est >80μmol/L.

Le système RIS-PACS Radimage (Radiological Imaging Technology, Colorado Springs (Colorado)) a été utilisé pour rechercher les examens échocardiographiques des patients cas. Le rapport d'échocardiographie le plus récent jusqu'à 15 mois avant la visite d'initiation ou, si aucune échocardiographie n'était disponible, la FEVG obtenue à l'aide d'un autre type d'examen ont été recueillis. Les données d'imagerie provenant de l'extérieur de l'Institut de cardiologie de Montréal et ne figurant pas dans les bases de données Radimage ont été amassées lorsque présentes dans le dossier-patient.

Pour les participants ayant reçu une greffe cardiaque, seules les informations datant d'avant la greffe ont été amassées.

Tableau VIII. Liste des renseignements inclus dans la revue de dossiers

Variable	Source	Temps
Sexe	Oacis	Tout le dossier
Âge (au <i>baseline</i>)	Oacis	Tout le dossier
Année du diagnostic d'IC	Oacis	Tout le dossier
Étiologie principale	Oacis	Tout le dossier
Greffe cardiaque	Oacis	Tout le dossier avant la date d'entrée
FEVG la plus basse	Oacis	Tout le dossier avant la date d'entrée
Visite d'initiation (examen physique)	Oacis	± 3 mois
Laboratoires	SoftLab Oacis si données manquantes	± 9 mois
Échocardiographie	Radimage Oacis si données manquantes	Jusqu'à 15 mois
FEVG (au <i>baseline</i>)	Radimage Oacis si données manquantes	Jusqu'à 15 mois

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; IC : insuffisance cardiaque.

Qualité des données

L'exactitude des données a été assurée par un système de révision de dossiers ou *monitoring* qui implique que les informations de chaque dossier-patient ont été contre-vérifiées par un autre étudiant gradué ou un assistant de recherche avant leur entrée dans la base de données.

4.1.3. Création de sous-groupes

Le groupe des patients cas a été subdivisé en plusieurs sous-groupes selon les types d'IC définis dans la littérature et présentés dans l'introduction de ce mémoire. Parmi les critères utilisés, la mesure la plus récente de FEVG au début de l'étude a été utilisée pour déterminer l'HF_{Fr}EF, l'HF_{mr}EF et l'HF_pEF (se référer à la Figure 6).

Les données suggèrent que l'HF_pEF est un groupe hétérogène pouvant inclure des patients pour qui la FEVG s'est améliorée depuis le diagnostic initial. Sur cette prémisse, les antécédents de FEVG la plus basse ont été utilisés pour scinder le groupe des patients HF_pEF en deux sous-groupes : les patients avec une FEVG récupérée et ceux avec un phénotype HF_pEF persistant (HF_pEF_p).

L'étiologie principale a aussi été considérée pour distinguer les groupes de patients, soient les étiologies ischémique et valvulaire.

4.1.4. Considérations statistiques

Les données qui suivent une distribution normale dans la population à l'étude ont été présentées sous forme de moyenne \pm écart type alors que les données non-normalement distribuées sont présentées sous forme de médiane (premier et troisième quartiles); les données relatives aux variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectif (%).

Les différents sous-groupes ont été comparés entre eux à l'aide de tests statistiques appropriés pour échantillons indépendants. D'abord, le test T a été utilisé pour comparer

les moyennes pour les variables normalement distribuées. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables non-normalement distribuées. Pour finir, les distributions des variables catégorielles ont été comparées à l'aide d'un test de khi². Le seuil de significativité pour les comparaisons a été établi à 5%.

4.1.5. Considérations éthiques

Tous les participants à l'étude GIANT ont donné leur consentement écrit pour faire partie de la cohorte de la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal. Le projet GIANT a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche et du développement de nouvelles technologies et le Comité interne scientifique de la recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal. L'étude est conduite en accord avec la déclaration d'Helsinki et les bonnes pratiques cliniques.

4.2. Résultats

4.2.1. Description du groupe des cas au début de l'étude

Un total de 829 patients insuffisants cardiaques ont été recrutés dans le groupe des cas de l'étude GIANT. Parmi ceux-ci, 635 (76,6%) sont des hommes et l'âge moyen est $66,1 \pm 10,2$ ans. Ces patients sont majoritairement atteints d'HF_rEF; la FEVG médiane est 38% (intervalle interquartile : 28-52%). L'étiologie principale la plus fréquente est ischémique (55,0%). Les données relatives aux patients cas sont présentées dans le Tableau IX.

Au niveau des facteurs de risque et des antécédents médicaux, on remarque un indice de masse corporelle moyen de $29,5 \pm 5,8$ kg/m² et une proportion de fumeur qui s'élève à 74,8%. L'hypertension artérielle touche 72,5% des participants atteints d'IC et le diabète, 35,8%. Plus de la moitié des cas (57,2%) ont survécu à un infarctus du myocarde.

Les données échocardiographiques n'étaient pas disponibles chez tous les patients. Ceux ayant subi cet examen ont en moyenne un diamètre diastolique du ventricule gauche de $57,0 \pm 10,8$ mm avec une masse indexée de $128,1 \pm 41,3$ g/m². Par ailleurs, 86,2% des patients atteints d'IC dans notre étude montrent des signes de dysfonction diastolique.

L'hypertension pulmonaire est définie par une pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne supérieure à 25 mmHg (normal ≤ 20 mmHg) et toucherait plus de 80% des patients atteints d'IC^{286,287}. Elle a un effet additif sur la dysfonction ventriculaire droite et

toutes deux sont associées avec un pire pronostic chez les patients avec HFpEF^{288,289}.

Dans notre cohorte, la PAP moyenne était de 40 ± 14 mmHg.

Au niveau de biomarqueurs sériques, le NT-proBNP médian dans notre population de patients est 1216 ng/L (intervalle interquartile : 425-2666 ng/L, n=270). Rappelons que des concentrations de NT-proBNP supérieures à 300 ng/L sont considérées comme un indice de stress cardiaque significatif, ce qui est attendu dans une population insuffisante cardiaque. Le DFGe a été calculé chez 541 patients caucasiens pour qui la créatinine sérique avait été mesurée. Le DFGe moyen dans cette cohorte de patients est $61,3 \pm 21,6$ mL/min/1,73m².

Tableau IX. Caractéristiques des patients insuffisants cardiaques au début de l'étude (N=829)

Caractéristiques	Valeur*	Valeurs normales
Âge (années)	66,1 ± 10,2	-
Sexe masculin	635 (76,6%)	-
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	29,5 ± 5,8	18,5-24,9
Tabagisme ancien ou actif	618 (74,8%) n=826	-
Diabète	297 (35,8%)	-
Hypertension	601 (72,7%) n=827	-
Fibrillation auriculaire	384 (46,7%) n=822	-
Antécédent d'infarctus du myocarde	474 (57,4%) n=826	-
Greffe cardiaque	56 (6,8%)	-

Caractéristiques	Valeur*	Valeurs normales
FEVG (%)	38 (28-52)	≥60
Étiologie		-
Ischémique	456 (55,0%)	
Valvulaire	112 (13,5%)	
Idiopathique/dilatée	124 (15,0%)	
Hypertrophique	26 (3,1%)	
Myocardite/virale	25 (3,0%)	
Autre :	86 (10,4%)	
Hypertensive	11 (1,3%)	
Alcoolique	8 (1,0%)	
Post-partum	3 (0,4%)	
Post-chimiothérapie	4 (0,5%)	
Mixte, autres causes ou non spécifié	60 (7,2%)	
Échocardiographie		
Diamètre diastolique VG (mm)	57,0 ± 10,8 n=742	F : 38-52 H : 42-58
Masse indexée VG (g/m ²)	128,1 ± 41,3 n=648	F : 44-88 H : 50-102
Volume indexé OG (mL/m ²)	35 (27-46) n=359	16-34
PAP (mmHg)	40 ± 14 n=445	≤20
Grade de dysfonction diastolique	n=400	-
Aucune	55 (13,8%)	
I - Anomalie de relaxation	199 (49,8%)	
II - Dynamique de remplissage pseudonormale	73 (18,3%)	
III - Dynamique restrictive réversible	58 (14,5%)	
IV - Dynamique restrictive fixe	15 (3,8%)	
Plastie ou remplacement valvulaire	n=782	-
Aucune	633 (80,9%)	
Mitrale	62 (7,9%)	
Aortique	62 (7,9%)	
Mitrale + aortique	25 (3,2%)	
Grade de régurgitation mitrale	n=772	-
0	241 (31,2%)	
1	330 (42,7%)	
2	148 (19,2%)	

Caractéristiques	Valeur*	Valeurs normales
3	47 (6,1%)	
4	6 (0,8%)	
Grade de régurgitation tricuspидienne	n=758	-
0	267 (35,2%)	
1	302 (39,8%)	
2	126 (16,6%)	
3	49 (6,5%)	
4	14 (1,8%)	
Examen physique		
Râles pulmonaires	n=379	-
Non	345 (91,0%)	
Oui	34 (9,0%)	
Orthopnée	n=275	-
Non	166 (60,4%)	
Oui	109 (39,6%)	
Classe NYHA	n=322	-
I	63 (19,6%)	
II	202 (62,7%)	
III	54 (16,8%)	
IV	3 (0,9%)	
Laboratoire		
		**
NTproBNP (ng/L)	1216 (425-2666) n=270	F : 10-173 H : 10-77
Sodium (mmol/L)	139 ± 3 n=526	135-145
Potassium (mmol/L)	4,3 ± 0,5 n=526	3,5-5,1
Urée (mmol/L)	8,0 (6,0-10,0) n=492	2,9-8,2
Créatinine (µmol/L)	104 (86-131) n=541	50-110
DFGe (mL/min/1,73m ²)	61,3 ± 21,6 n=541	>90
Hémoglobine (g/L)	134 (120-146) n=490	F : 120-160 H : 140-180
Médication		
Diurétiques (incluant les diurétiques de l'anse, thiazidiques et épargnant le potassium)	583 (70,3%)	-
IECA	448 (54,0%)	-

Caractéristiques	Valeur*	Valeurs normales
ARA	290 (35,0%)	–
Bêta-bloqueurs	688 (83,0%)	–
ARM	295 (35,6%)	–
Hydralazine	33 (4,0%)	–
Digoxine	232 (28,0%)	–
Bloqueurs des canaux calciques (incluant diltiazem, verapamil, amlodipine, fenlodipine, nifedipine)	214 (25,8%)	–

ARA : antagonistes du récepteur de l'angiotensine; CVP : pression veineuse centrale; DFGe: Débit de filtration glomérulaire estimé; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; IECA: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, NT-proBNP : fragment N-terminal du peptide natriurétique type B; NYHA : classe fonctionnelle de la New York *Heart Association*; OG : oreillette gauche; PAP : pression artérielle pulmonaire; VG : ventricule gauche.

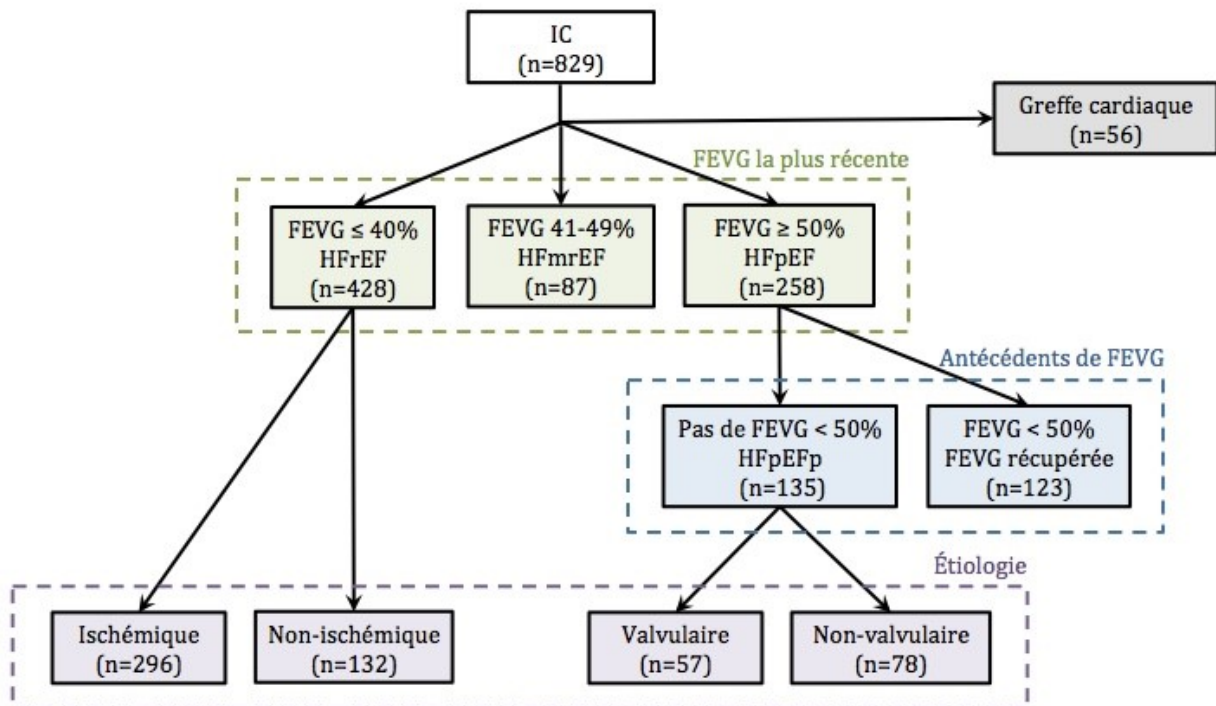
*Les valeurs continues sont présentées sous forme de moyenne \pm écart ou de médiane (premier et troisième quartiles), selon leur distribution. Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectif (%).

Les valeurs normales sont tirées du document Analyses de laboratoire – Valeurs de référence 2017, publié par le Collège royal du Canada.

**Les valeurs normales pour le NT-proBNP sont données pour des individus de 60 ans et moins.

4.2.2. Stratification en sous-groupes d'IC

Le groupe des cas a été divisé en plusieurs sous-groupes d'IC tel qu'illustré à la Figure 7. Les 56 patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque n'ont pas été considérés dans ces analyses de sous-groupes. D'abord, la FEVG la plus récente au début de l'étude a été utilisée pour distinguer les trois principaux types d'IC décrits dans les lignes directrices. Par la suite, les antécédents de FEVG ont permis de discriminer entre l'IC à FEVG récupérée et la HFpEFp. Pour finir, la cause de l'IC sera analysée dans chaque sous-groupe.



FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; HFmrEF : IC à FEVG intermédiaire; HFpEF : IC à FEVG préservée; HFpEFp : IC à FEVG toujours préservée (définie par une FEVG $\geq 50\%$ au début de l'étude et l'absence d'antécédent de FEVG $< 50\%$); HFrEF : IC à FEVG réduite; IC : insuffisance cardiaque.

Figure 7. Répartition de la population des cas en différents sous-groupes.

Stratification selon la FEVG la plus récente au début de l'étude

Le groupe des cas peut être subdivisé en fonction des types d'IC selon la FEVG la plus récente au début de l'étude, soit la date d'entrée à la Biobanque. Cette distinction permet de comparer les caractéristiques propres à l'HFrEF et à l'HFpEF. La littérature scientifique n'offre pas de consensus sur le seuil de FEVG qui délimite ces deux groupes; le présent mémoire se base sur les seuils les plus couramment utilisés et ceux proposés

par les lignes directrices. Ainsi, l'HF_rEF est définie par une FEVG de 40% ou moins et l'HF_pEF, par une FEVG de 50% ou plus. L'HF_mrEF recoupe les valeurs de FEVG comprises entre 41 et 49%. Le Tableau X illustre les caractéristiques des participants du groupe des cas de l'étude GIANT classés selon leur FEVG la plus récente.

Tableau X. Caractéristiques de la population au début de l'étude selon le type d'IC (N=773, patients greffés exclus)

Caractéristiques	HF _r EF	HF _m rEF	HF _p EF	Valeur P
	FEVG ≤ 40%	FEVG [41-49]%	FEVG ≥ 50%	
N	428	87	258	-
Sexe masculin	364 (85,0%)	66 (75,9%)	162 (62,8%)	P<0,035 ^a P<0,001 ^b P<0,026 ^c
Âge (années)	66,2 ± 9,9	64,5 ± 11,4	68,1 ± 9,8	P>0,1 ^a P<0,013 ^b P<0,005 ^c
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	29,3 ± 5,6 n=427	30,1 ± 6,1	30,2 ± 6,2	P>0,1 ^{a, b, c}
Tabagisme ancien ou actif	320 (75,1%) n=426	62 (72,1%) n=86	195 (75,6%)	P>0,1 ^{a, b, c}
Diabète	167 (39,0%)	30 (34,5%)	90 (34,9%)	P>0,1 ^{a, b, c}
Hypertension	313 (73,3%) n=427	61 (70,1%)	190 (73,6%)	P>0,1 ^{a, b, c}
Fibrillation auriculaire	191 (44,9%) n=425	32 (36,8%)	138 (53,9%) n=256	P>0,1 ^a P<0,026 ^b P<0,006 ^c
Antécédent d'infarctus du myocarde	304 (71,4%) n=426	55 (63,2%)	83 (32,3%) n=257	P>0,1 ^a P<0,001 ^{b, c}
FEVG (%)	29,8 ± 7,4	44,9 ± 2,0	57,6 ± 5,3	-
Étiologie				P>0,1 ^a P<0,001 ^{b, c}
Ischémique	296 (69,2%)	57 (65,5%)	76 (29,5%)	
Valvulaire	25 (5,8%)	8 (9,2%)	78 (30,2%)	
Idiopathique/dilatée	66 (15,4%)	9 (10,3%)	35 (13,6%)	
Myocardite/virale	8 (1,9%)	6 (6,9%)	3 (1,2%)	

Caractéristiques	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	Valeur P
Hypertrophique	4 (0,9%)	1 (1,2%)	19 (7,4%)	
Autre :	29 (6,8%)	6 (6,9%)	47 (18,2%)	
Hypertensive	3 (0,7%)	0	8 (3,1%)	
Tachyrythmique	6 (1,4%)	1 (1,2%)	15 (5,8%)	
Alcoolique	3 (0,7%)	1 (1,2%)	4 (1,6%)	
Post-partum	1(0,2%)	0	0	
Post-chimiothérapie	1 (0,2%)	0	2 (0,8%)	
Mixte ou autres causes	15 (3,5%)	4 (4,6%)	18 (7,0%)	
Échocardiographie				
Diamètre diastolique VG (mm)	61,5 ± 8,7 n=390	53,5 ± 6,5 n=75	48,7 ± 6,7 n=236	P<0,001 ^{a, b, c}
Masse indexée VG (g/m ²)	139,8 ± 41,2 n=348	121,1 ± 31,0 n=63	107,9 ± 31,0 n=220	P<0,001 ^{a, b} P<0,003 ^c
Volume indexé OG (mL/m ²)	35 (27-45) n=206	33 (27-44) n=32	35 (28-47) n=115	P>0,1 ^{a, b, c}
PAP (mmHg)	40 ± 13 n=226	33 ± 13 n=39	39 ± 13 n=150	P<0,002 ^a P>0,1 ^b P<0,011 ^c
Grade de dysfonction diastolique	n=234	n=45	n=109	P<0,035 ^a P<0,001 ^b P>0,1 ^c
Aucune	25 (10,7%)	7 (15,6%)	22 (20,2%)	
I - Anomalie de relaxation	106 (45,3%)	28 (62,2%)	62 (56,9%)	
II - Dynamique de remplissage pseudonormale	46 (19,7%)	8 (17,8%)	19 (17,4%)	
III - Dynamique restrictive réversible	44 (18,8%)	2 (4,4%)	5 (4,6%)	
IV - Dynamique restrictive fixe	13 (5,6%)	0	1 (0,9%)	
Plastie ou remplacement valvulaire	n=409	n=82	n=246	P>0,1 ^a P<0,001 ^b P<0,002 ^c
Aucune	350 (85,6%)	73 (89,0%)	166 (67,5%)	
Mitrale	25 (6,1%)	5 (6,1%)	32 (13,0%)	
Aortique	26 (6,4%)	2 (2,4%)	34 (13,8%)	
Mitrale + aortique	8 (2,0%)	2 (2,4%)	14 (5,7%)	
Grade de régurgitation mitrale	n=404	n=82	n=242	P>0,1 ^{a, c} P<0,001 ^b
0	101 (25,0%)	28 (34,2%)	106 (43,8%)	
1	184 (45,6%)	38 (46,3%)	99 (40,9%)	
2	89 (22,0%)	13 (15,9%)	34 (14,1%)	
3	26 (6,4%)	2 (2,4%)	3 (1,2%)	
4	4 (1,0%)	1 (1,2%)	0	

Caractéristiques	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	Valeur P
Grade de régurgitation tricuspidienn	n=394	n=77	n=243	P=0,085 ^a P<0,019 ^b P<0,041 ^c
0	135 (34,3%)	38 (49,3%)	86 (35,4%)	
1	167 (42,4%)	28 (36,4%)	92 (37,9%)	
2	69 (17,5%)	9 (11,7%)	36 (14,8%)	
3	21 (5,3%)	1 (1,3%)	20 (8,2%)	
4	2 (0,5%)	1 (1,3%)	9 (3,7%)	
Examen Physique				
Râles pulmonaires	n=235	n=34	n=108	P<0,008 ^a P<0,001 ^b P=0,070 ^c
Non	216 (91,9%)	34 (100%)	93 (86,1%)	
Oui	19 (8,1%)	0	15 (13,9%)	
Orthopnée	n=184	n=24	n=66	P<0,023 ^a P<0,001 ^b P>0,1 ^c
Non	108 (58,7%)	16 (66,7%)	42 (63,6%)	
Oui	76 (41,3%)	8 (33,3%)	24 (36,4%)	
Classe NYHA	n=213	n=26	n=81	P>0,1 ^{a, b, c}
I	41 (19,2%)	3 (11,5%)	19 (23,5%)	
II	137 (64,3%)	19 (73,1%)	44 (54,3%)	
III	34 (16,0%)	4 (15,4%)	16 (19,8%)	
IV	1 (0,5%)	0	2 (2,5%)	
Laboratoire				
NT-proBNP (ng/L)	1255 (550-2574) n=188	581 (201-2078) n=24	1224 (458-3184) n=56	P>0,1 ^{a, b} P=0,08 ^c
Sodium (mmol/L)	138 ± 3 n=311	139 ± 3 n=52	139 ± 3 n=161	P>0,1 ^{a, c} P<0,005 ^b
Potassium (mmol/L)	4,3 ± 0,4 n=311	4,3 ± 0,5 n=52	4,2 ± 0,5 n=161	P>0,1 ^{a, b} P=0,097 ^c
Urée (mmol/L)	8,1 (6,4-10,8) n=299	7,0 (5,3-10,6) n=46	7,4 (5,8-9,7) n=145	P<0,043 ^a P<0,025 ^b P>0,1 ^c
Créatinine (µmol/L)	106 (89-134) n=322	97 (80-124) n=55	101 (82-125) n=162	P<0,041 ^a P<0,016 ^b P>0,1 ^c
DFGe (mL/min/1,73m ²)	60,6 ± 21,1 n=324	67,4 ± 23,4 n=55	60,7 ± 21,7 n=162	P<0,031 ^a P>0,1 ^b P=0,054 ^c
Hémoglobine (g/L)	137 (124-146) n=298	137 (120-149) n=49	128 (113-141) n=141	P>0,1 ^a P<0,001 ^b P<0,025 ^c
Médication				
Diurétiques	333 (77,8%)	54 (62,1%)	172 (66,7%)	P<0,0027 ^a P<0,0017 ^b P>0,1 ^c
IECA	291 (68,0%)	46 (52,9%)	102 (39,5%)	P<0,0092 ^a P<0,001 ^b

Caractéristiques	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	Valeur P
				P<0,0335 ^c
ARB	139 (32,5%)	28 (32,2%)	90 (34,9%)	P>0,1 ^{a, b, c}
Bêta-bloqueurs	401 (93,7%)	79 (90,8%)	189 (73,3%)	P>0,1 ^a P<0,001 ^{b, c}
ARM	213 (49,8%)	29 (33,3%)	46 (17,8%)	P<0,0065 ^a P<0,001 ^b P<0,004 ^c
Hydralazine	22 (5,1%)	4 (4,6%)	7 (2,7%)	P>0,1 ^{a, b, c}
Digoxine	163 (38,1%)	14 (16,1%)	55 (21,3%)	P<0,001 ^{a, b} P>0,1 ^c
Bloqueurs des canaux calciques	63 (14,7%)	18 (20,7%)	102 (39,5%)	P>0,1 ^a P<0,001 ^b P<0,0017 ^c

ARA : antagonistes du récepteur de l'angiotensine; CVP : pression veineuse centrale; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; HFmrEF : IC à FEVG intermédiaire; HFpEF : IC à FEVG préservée; HFrEF : IC à FEVG réduite; IC : insuffisance cardiaque; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes; NT-proBNP : fragment N-terminal du peptide natriurétique type B; NYHA : classe fonctionnelle de la New York Heart Association; OG : oreillette gauche; PAP : pression artérielle pulmonaire; VG : ventricule gauche.

a : Comparaison entre HFrEF et HFmrEF.

b : Comparaison entre HFrEF et HFpEF.

c : Comparaison entre HFmrEF et HFpEF.

*Les valeurs continues sont présentées sous forme de moyenne \pm écart ou de médiane (premier et troisième quartiles), selon leur distribution. Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectif (%).

À la lumière du Tableau X, certaines caractéristiques sont significativement associées avec l'HFrEF comme le sexe masculin (85,0% contre 62,8% pour la HFpEF, P<0,001), l'âge moins avancé ($66,2 \pm 9,9$ ans contre $68,1 \pm 9,8$ ans; P<0,013) et l'étiologie ischémique (69,2% contre 29,5%, P<0,001). À ce sujet, on observe que les patients atteints d'HFrEF ont plus souvent des antécédents d'infarctus du myocarde (71,0% pour

l'HF_rEF comparé à 32,2% pour l'HF_pEF, P<0,001). Les patients avec une FEVG comprise entre 41 et 49% semblent partager ces mêmes caractéristiques. La masse indexée et le diamètre diastolique du ventricule gauche, deux mesures associées avec l'hypertrophie cardiaque, sont plus élevées chez les patients atteints d'HF_rEF que chez ceux atteints d'HF_pEF (masse indexée : 139,8 ± 41,2 g/m² contre 107,9 ± 31,0 g/m², P<0,001; diamètre diastolique : 61,5 ± 8,7 mm contre 48,7 ± 6,7 mm, P<0,001). Les patients avec HF_{mr}EF semblent montrer un phénotype intermédiaire (masse indexée : 121,1 ± 31,0 g/m²; diamètre diastolique : 53,5 ± 6,5 mm).

Bien que les concentrations de NT-proBNP soient sous-reportées dans notre étude, une tendance non-significative pour de plus faibles concentrations chez les patients avec HF_{mr}EF comparativement aux patients avec HF_rEF est observable (1255 ng/L contre 581 ng/L, P>0,1). Le nombre élevé de données manquantes limite cependant cette observation. Aussi, les patients avec HF_{mr}EF ont un DFG_e légèrement plus élevé, un indice d'une meilleure fonction rénale (67,4 ± 23,4 ml/min/1,73m² comparé à 60,6 ± 21,1 ml/min/1,73m² pour la HF_rEF et 60,7 ± 21,7 ml/min/1,73m² pour la HF_pEF, P<0,031 et P=0,054, respectivement). Pour ce qui est de la prévalence de l'insuffisance rénale sévère, l'HF_rEF et l'HF_pEF comptent respectivement 26 et 16 patients avec un DFG_e inférieur à 30 mL/min/1,73m². Seulement deux patients atteints d'HF_{mr}EF avaient un DFG_e sévèrement abaissé. Interprétées conjointement, ces tendances semblent indiquer un état moins sévère pour l'HF_{mr}EF.

Au niveau du traitement, on observe que les patients atteints d'HF_rEF sont plus souvent traités avec des bêta-bloqueurs (93,7% contre 73,3%, P<0,004), des IECA (68,0% contre 39,5%, P<0,001), des ARM (49,8% contre 17,8%, P<0,001) et des diurétiques (77,8% contre 66,7%, P<0,0017) que ceux qui sont atteints d'HF_pEF. À l'inverse, ces-derniers utilisent significativement plus les bloqueurs des canaux calciques que les patients atteints d'HF_rEF (39,5% pour l'HF_pEF comparé à 14,7% pour l'HF_rEF, P<0,001).

Stratification selon la FEVG

Parmi les patients classés initialement dans le sous-groupe d'HF_pEF, près de la moitié avaient en fait déjà présenté une FEVG inférieure à 50% par le passé qui s'est rétablie au-dessus de ce seuil au moment de leur enregistrement à la Biobanque. Ce groupe de patients pour qui la FEVG s'est rétablie a une plus forte proportion d'hommes que le groupe HF_pEF sans antécédent de FEVG réduite (70,7% contre 55,6%; P<0,012) et ceux-ci sont en moyenne plus jeunes que ceux atteints d'HF_pEF (66,2 ± 10,5 ans comparé à 69,8 ± 8,7 ans, P<0,003).

Le volume indexé de l'oreillette gauche est significativement plus élevé chez les patients avec HF_pEF lorsque que comparé à ceux avec une FEVG récupérée (40 mL/m² (intervalle interquartile : 30-50 mL/m²) et 33 mL/m² (intervalle interquartile : 26-38 mL/m²), respectivement, P<0,007). La fibrillation auriculaire est également plus prévalente dans ce groupe (61,5% comparé à 45,5%, P<0,001). Les patients avec une FEVG améliorée ont aussi montré des pressions artérielles pulmonaires moins élevées

que ceux des autres groupes (34 ± 10 mmHg comparé à 43 ± 14 mmHg pour l'HFpEFp, $P < 0,001$ et 40 ± 13 mmHg pour l'HFReEF, $P < 0,001$).

Pour ce qui est de la médication, les patients dont la FEVG s'est améliorée montrent une plus forte utilisation des bêta-bloqueurs que ceux pour qui la FEVG a toujours été préservée (82,9% des patients avec une FEVG récupérée comparé à 64,4% des patients avec HFpEFp, $P < 0,0011$). Une relation similaire est observée pour les IECA (voir Tableau XI). Par contre, les patients avec une FEVG récupérée semblent utiliser moins de diurétiques et de ARM que ceux avec HFpEFp (60,2% contre 72,6%, $P < 0,047$ pour les diurétiques et 12,2% contre 23,0%, $P < 0,0335$ pour les ARM).

Tableau XI. Comparaison entre la HFReEF, la HFpEFp et l'IC à FEVG récupérée

Caractéristiques	FEVG \leq 40%	FEVG \geq 50%		Valeur P
	HFReEF	FEVG récupérée	HFpEFp	
N	428	123	135	-
Sexe masculin	364 (85,0%)	87 (70,7%)	75 (55,6%)	$P < 0,001^{a,b}$ $P < 0,012^c$
Âge (années)	$66,2 \pm 9,9$	$66,2 \pm 10,5$	$69,8 \pm 8,7$	$P < 0,001^a$ $P > 0,1^b$ $P < 0,003^c$
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	$29,3 \pm 5,6$ n=427	$30,0 \pm 6,2$	$30,4 \pm 6,3$	$P > 0,1^{a,b,c}$
Tabagisme ancien ou actif	320 (75,1%) n=426	92 (74,8%)	103 (76,3%)	$P > 0,1^{a,b,c}$
Diabète	167 (39,0%)	42 (34,2%)	48 (35,6%)	$P > 0,1^{a,b,c}$
Hypertension	313 (73,3%) n=427	85 (69,1%)	105 (77,8%)	$P > 0,1^{a,b,c}$
Fibrillation auriculaire	191 (44,9%) n=425	55 (45,5%) n=121	83 (61,5%)	$P < 0,001^{a,c}$ $P > 0,1^b$
Antécédent d'infarctus du myocarde	304 (71,4%) n=426	44 (35,8%)	39 (29,1%) n=134	$P < 0,001^{a,b}$ $P > 0,1^c$

Caractéristiques	FEVG ≤ 40%	FEVG ≥ 50%		Valeur P
	HFrEF	FEVG récupérée	HFpEFp	
FEVG (%)	29,8 ± 7,4	55,9 ± 5,1	59,3 ± 5,0	-
Étiologie				P<0,001 ^{a, b, c}
Ischémique	296 (69,2%)	43 (35,0%)	33 (24,4%)	
Valvulaire	25 (5,8%)	21 (17,1%)	57 (42,2%)	
Idiopathique/dilatée	66 (15,4%)	30 (24,4%)	5 (3,7%)	
Myocardite/virale	8 (1,9%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)	
Hypertrophique	4 (0,9%)	1 (0,8%)	18 (13,3%)	
Autre :	29 (6,8%)	27 (21,9%)	20 (14,8%)	
Hypertensive	3 (0,7%)	2 (1,6%)	6 (4,4%)	
Tachyarythmique	6 (1,4%)	11 (8,9%)	4 (3,0%)	
Alcoolique	3 (0,7%)	2 (1,6%)	2 (1,5%)	
Post-partum	1(0,2%)	0	0	
Post-chimiothérapie	1 (0,2%)	2 (1,6%)	0	
Mixte ou autres causes	15 (3,5%)	10 (8,1%)	8 (5,9%)	
Échocardiographie				
Diamètre diastolique VG (mm)	61,5 ± 8,7 n=390	50,6 ± 6,6 n=108	47,1 ± 6,6 n=128	P<0,001 ^{a, b, c}
Masse indexée VG (g/m ²)	139,8 ± 41,2 n=348	107,1 ± 29,6 n=103	108,6 ± 32,3 n=117	P<0,001 ^{a, b} P>0,1 ^c
Volume indexé OG (mL/m ²)	35 (27-45) n=206	33 (26-38) n=55	40 (30-50) n=60	P=0,08 ^{a, b} P<0,007 ^c
PAP (mmHg)	40 ± 13 n=226	34 ± 10 n=64	43 ± 14 n=86	P>0,1 ^a P<0,001 ^{b, c}
Grade de dysfonction diastolique	n=234	n=62	n=47	P=0,052 ^a P<0,001 ^b P<0,014 ^c
Aucune	25 (10,7%)	11 (17,7%)	11 (23,4%)	
I - Anomalie de relaxation	106 (45,3%)	42 (67,7%)	20 (42,6%)	
II - Dynamique de remplissage pseudonormale	46 (19,7%)	8 (12,9%)	11 (23,4%)	
III - Dynamique restrictive réversible	44 (18,8%)	0	5 (10,6%)	
IV - Dynamique restrictive fixe	13 (5,6%)	1 (1,6%)	0	
Plastie ou remplacement valvulaire	n=409	n=114	n=132	P<0,001 ^a P<0,019 ^b P>0,1 ^c
Aucune	350 (85,6%)	84 (73,7%)	82 (62,1%)	
Mitrale	25 (6,1%)	10 (8,8%)	22 (16,7%)	
Aortique	26 (6,4%)	16 (14,0%)	18 (13,6%)	

Caractéristiques	FEVG ≤ 40%	FEVG ≥ 50%		Valeur P
	HFrEF	FEVG récupérée	HFpEFp	
Mitrale + aortique	8 (2,0%)	4 (3,5%)	10 (7,6%)	
Grade de régurgitation mitrale	n=404	n=111	n=131	P<0,005 ^a P<0,001 ^b P=0,095 ^c
0	101 (25,0%)	55 (49,6%)	51 (38,9%)	
1	184 (45,6%)	41 (36,9%)	58 (44,3%)	
2	89 (22,0%)	14 (12,6%)	20 (15,3%)	
3	26 (6,4%)	1 (0,9%)	2 (1,5%)	
4	4 (1,0%)	0	0	
Grade de régurgitation tricuspideenne	n=394	n=111	n=132	P<0,001 ^{a, c} P=0,094 ^b
0	135 (34,3%)	49 (44,1%)	37 (28,0%)	
1	167 (42,4%)	41 (37,0%)	51 (38,6%)	
2	69 (17,5%)	10 (9,0%)	26 (19,7%)	
3	21 (5,3%)	10 (9,0%)	10 (7,6%)	
4	2 (0,5%)	1 (0,9%)	8 (6,1%)	
Examen Physique				
Râles pulmonaires	n=235	n=50	n=58	P<0,036 ^a
Non	216 (91,9%)	42 (84,0%)	51 (87,9%)	P<0,006 ^b
Oui	19 (8,1%)	8 (16,0%)	7 (12,1%)	P>0,1 ^c
Orthopnée	n=184	n=27	n=39	P<0,013 ^a
Non	108 (58,7%)	18 (66,7%)	24 (61,5%)	P<0,001 ^b
Oui	76 (41,3%)	9 (33,3%)	15 (38,5%)	P>0,1 ^c
Classe NYHA	n=213	n=34	n=47	P>0,1 ^a
I	41 (19,2%)	14 (41,2%)	5 (10,6%)	P<0,013 ^b
II	137 (64,3%)	15 (44,1%)	29 (61,7%)	P<0,012 ^c
III	34 (16,0%)	4 (11,8%)	12 (25,5%)	
IV	1 (0,5%)	1 (2,9%)	1 (2,1%)	
Laboratoire				
NT-proBNP (ng/L)	1255 (550-2574) n=188	629 (276-2412) n=28	2033 (970-4348) n=28	P>0,1 ^a P<0,089 ^b P<0,01 ^c
Sodium (mmol/L)	138 ± 3 n=311	139 ± 3 n=77	140 ± 3 n=84	P<0,001 ^a P>0,1 ^b P<0,030 ^c
Potassium (mmol/L)	4,3 ± 0,4 n=311	4,3 ± 0,5 n=77	4,2 ± 0,5 n=84	P<0,046 ^a P>0,1 ^{b, c}
Urée (mmol/L)	8,1 (6,4-10,8) n=299	7,2 (5,8-9,5) n=71	8,0 (5,8-9,9) n=74	P>0,1 ^{a, c} P<0,024 ^b
Créatinine (µmol/L)	106 (89-134) n=322	99 (82-120) n=76	104 (83-132) n=86	P>0,1 ^{a, c} P<0,015 ^b

Caractéristiques	FEVG ≤ 40%	FEVG ≥ 50%		Valeur P
	HFrEF	FEVG récupérée	HFpEFp	
DFGe (mL/min/1.73m ²)	60,6 ± 21,1 n=324	63,4 ± 21,6 n=76	58,2 ± 21,6 n=86	P>0,1 ^{a, b, c}
Hémoglobine (g/L)	137 (124-146) n=298	130 (117-141) n=63	125 (108-142) n=78	P<0,001 ^a P<0,01 ^b P>0,1 ^c
Médication				
Diurétiques	333 (77,8%)	74 (60,2%)	98 (72,6%)	P>0,1 ^a P<0,001 ^b P<0,047 ^c
IECA	291 (68,0%)	59 (48,0%)	43 (31,9%)	P<0,001 ^{a, b} P<0,0107 ^c
ARB	139 (32,5%)	46 (37,4%)	44 (32,6%)	P>0,1 ^{a, b, c}
Bêta-bloqueurs	401 (93,7%)	102 (82,9%)	87 (64,4%)	P<0,001 ^{a, b} P<0,0011 ^c
ARM	213 (49,8%)	15 (12,2%)	31 (23,0%)	P<0,001 ^{a, b} P<0,0335 ^c
Hydralazine	22 (5,1%)	4 (3,3%)	3 (2,2%)	P>0,1 ^{a, b, c}
Digoxine	163 (38,1%)	20 (16,3%)	35 (25,9%)	P<0,0099 ^a P<0,001 ^b P<0,0682 ^c
Bloqueurs des canaux calciques	63 (14,7%)	41 (33,3%)	61 (45,2%)	P<0,001 ^{a, b} P<0,0567 ^c

ARA : antagonistes du récepteur de l'angiotensine; CVP : pression veineuse centrale; DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé;

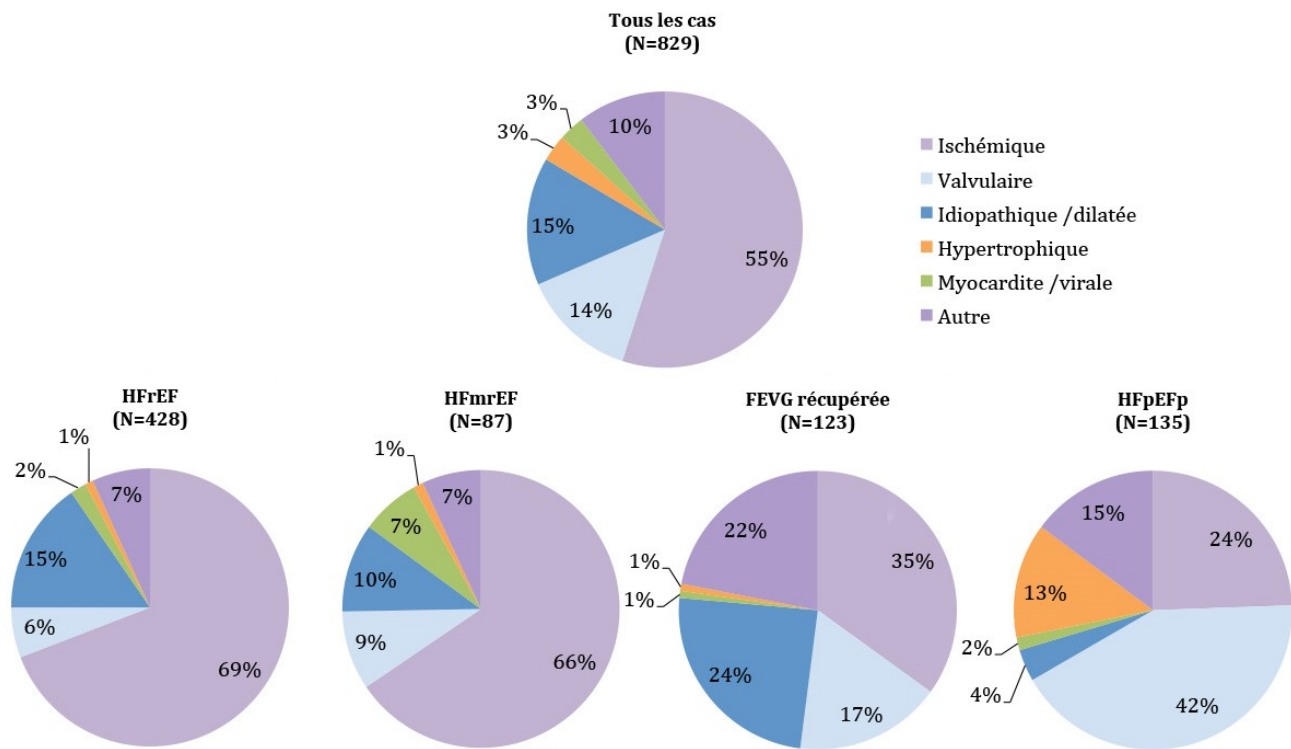
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; HFpEFp : IC à FEVG toujours préservée (définie par une FEVG ≥ 50% au début de l'étude et l'absence d'antécédent de FEVG < 50%); HFrEF : IC à FEVG réduite; IC : insuffisance cardiaque; IECA: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARM : antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes; NT-proBNP : fragment N-terminal du peptide natriurétique type B; NYHA : classe fonctionnelle de la New York Heart Association; OG : oreillette gauche; PAP : pression artérielle pulmonaire; VG : ventricule gauche.

a : Comparaison entre HFrEF et HFpEFp.

b : Comparaison entre HFrEF et IC à FEVG récupérée.

c : Comparaison entre HFpEFp et IC à FEVG récupérée.

*Les valeurs continues sont présentées sous forme de moyenne ± écart ou de médiane (premier et troisième quartiles), selon leur distribution. Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectif (%).



FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; HFmrEF : IC à FEVG intermédiaire; HFpEFp : IC à FEVG toujours préservée; HFfrEF : IC à FEVG réduite; IC : insuffisance cardiaque.

Figure 8. Distribution des causes principales pour chaque type d'IC.

La Figure 8 illustre les différences étiologiques entre l'IC à FEVG réduite et préservée. Les phénotypes d'HFfrEF et d'HFmrEF résultent le plus souvent d'une cause ischémique alors que l'HFpEFp et l'IC à FEVG récupérée ont des causes plus partagées. Par exemple, les maladies valvulaires semblent plus fortement associées avec la HFpEFp alors que l'IC à FEVG récupérée est plus souvent de cause idiopathique/dilatée.

4.3. Discussion

Pour répondre aux objectifs B et C du mémoire, le groupe de patients cas de l'étude GIANT a d'abord été créé à partir des participants au projet de la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal. Les caractéristiques au *baseline* de ces patients sont présentées. Des sous-groupes ont ensuite été formés selon les différentes catégories d'IC décrites dans la littérature. Le second objectif du mémoire visait la description de la cohorte des patients cas montée dans le cadre de l'étude GIANT. Pour finir, un troisième objectif explorait l'hétérogénéité qui caractérise le groupe des patients HFpEF en analysant un sous-groupe de patients dont la FEVG s'est améliorée dans le temps avant leur entrée dans l'étude.

4.3.1. Caractéristiques du groupe des cas

Le groupe des cas de GIANT se distingue des autres cohortes de patients insuffisants cardiaques par son nombre élevé de patients HFrEF avec l'étiologie ischémique comme cause principale d'IC. L'Institut de cardiologie de Montréal est un centre de référence pour les greffes cardiaques et autres procédures chirurgicales comme l'implantation de dispositifs médicaux et les chirurgies de valves. Les patients séjournant à l'hôpital, soit la population approchée pour le projet de la Biobanque, étaient donc déjà sélectionnés par rapport à la population générale d'IC. Ceci pourrait se traduire par une population d'étude qui serait enrichie pour des patients nécessitant des traitements invasifs et des suivis étroits.

Étant donné que l'IC partage de nombreux facteurs de risque avec la maladie rénale chronique²⁹⁰, le DFGe est utilisé en clinique pour contrôler la fonction rénale chez les patients atteints d'IC. La maladie rénale chronique déterminée par un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73m² est associée avec une hausse significative de la mortalité chez les patients atteints d'IC²⁹¹. Dans notre cohorte, le DFGe moyen était de 61,3 ± 21,6 mL/min/1,73m².

Les lignes directrices le plus récentes considèrent une masse indexée du ventricule gauche supérieure à 115 g/m² chez les hommes et 95 g/m² chez les femmes comme une altération structurelle clé de l'IC⁷. Chez les participants de l'étude GIANT ayant subi cette évaluation, la masse indexée du ventricule gauche étaient en moyenne de 128,1 ± 41,3 g/m², dénotant une nette hypertrophie.

En lien avec la fonction diastolique, l'oreillette gauche est responsable de 15 à 30% du remplissage du ventricule gauche²⁹². Cette cavité est sensible à l'élévation des pressions de remplissage, ce qui peut mener à sa dilatation. Le volume indexé normal de l'oreillette gauche atteint en moyenne 22 ± 6 mL/m² et est considéré dilaté s'il excède 34 mL/m².^{7,292} Or, le volume médian mesuré dans notre cohorte dépasse ce seuil (35 mL/m², intervalle interquartile : 27-46 mL/m²). Une oreillette gauche significativement élargie est associée avec un pronostic cardiovasculaire défavorable qui se traduit par un risque plus élevé de fibrillation auriculaire et de mortalité²⁹².

4.3.2. L'HFReEF et l'HFpEF

En stratifiant le groupe des patients cas selon leur FEVG, il est possible d'obtenir trois groupes distincts : l'HFReEF, l'HFmrEF et l'HFpEF. À partir de ces groupes, nous avons pu observer des caractéristiques démographiques et physiologiques propres à chaque type d'IC.

D'abord, en concordance avec la littérature, les patients HFpEF étaient plus souvent de sexe féminin et plus âgés^{7,90,96,214,293}. Cependant, les données provenant de registres sur l'IC indiquent qu'environ 60% des patients atteints d'HFpEF sont des femmes^{90,294}, ce qui n'est pas le cas dans notre cohorte. Aussi, bien que l'HFpEF soit associée avec un plus grand nombre de comorbidités comme l'hypertension artérielle et le diabète^{7,90,96,214,293}, ceci n'a pas été démontré chez nos participants.

L'étiologie principale

Dans la littérature, l'étiologie ischémique serait responsable d'environ 40 à 55% des cas d'HFReEF et 25 à 30% pour l'HFpEF^{90,96,294}. Environ 15 à 20% des cas d'HFReEF et 30 à 45% des cas d'HFpEF seraient attribuables à l'hypertension alors que la cardiomyopathie idiopathique/dilatée causerait entre 20 et 35% des cas d'HFReEF et entre 5 et 20% des cas d'HFpEF^{90,96,294}. Chez les participants de l'étude GIANT, l'étiologie ischémique représentait 69% des cas d'HFReEF et 24% d'HFpEF; l'étiologie idiopathique/dilatée représentait près de 15% des cas d'HFReEF et 4% de HFpEF; alors que l'étiologie hypertensive représentait moins de 5% des cas dans les deux groupes. Il est intéressant

d'observer que, bien qu'étant un fort contributeur à la physiopathologie de l'IC, l'hypertension artérielle n'était que rarement identifiée comme cause principale d'IC dans notre cohorte. Cette condition est cependant très prévalente chez les cas (72,7%).

Le fait que l'Institut de cardiologie de Montréal soit un centre de référence pour les maladies coronariennes peut expliquer la forte proportion de cas ischémiques dans notre cohorte. On remarque donc que les participants à la Biobanque de l'hôpital ont moins souvent un diagnostic d'IC causé par la cardiomyopathie dilatée ou l'hypertension que ceux provenant d'autres registres. Il est également possible que les critères d'attribution des diagnostics ne soient pas les mêmes d'un centre à l'autre.

La majorité des participants atteints d'IC de l'étude GIANT ont des atteintes valvulaires. Celles-ci peuvent être secondaires à la dysfonction ventriculaire et au remodelage structurel²⁰⁵. La dysfonction valvulaire peut parfois aussi être la cause de l'IC²⁰⁵, comme c'est le cas chez 13,5% de nos participants. L'étiologie valvulaire a été attribuée à 5,8% des diagnostics d'HF_rEF et 30,2% d'HF_pEF, ce qui est similaire à ce qui est rapporté dans les registres²⁹⁴. Il est cependant intéressant de noter que les maladies valvulaires sont responsables d'une portion importante des diagnostics d'HF_pEF dans notre population.

Mesures échocardiographiques

Comme mentionné précédemment, l'HF_rEF est typiquement associée avec une hypertrophie excentrique du ventricule gauche, qui se définit par un ventricule dilaté aux parois amincies¹⁰⁴. À l'inverse, l'HF_pEF est associée avec une hypertrophie concentrique

du ventricule gauche qui induit une importante dysfonction diastolique¹⁰¹. Le Tableau X montre que l'HF_rEF est associée avec un élargissement du ventricule gauche plus important que dans les autres types d'IC (augmentation significative de son diamètre diastolique, $P < 0,001$ comparé à l'HF_pEF et l'HF_{mr}EF). La masse indexée du ventricule gauche est aussi significativement plus grande dans ce groupe ($139,8 \pm 41,2$ g/m² comparé à $121,0 \pm 31,0$ g/m² pour l'HF_{mr}EF, $P < 0,001$ et $107,9 \pm 31,0$ g/m² pour l'HF_pEF, $P < 0,001$). L'hypertrophie du ventricule gauche et l'augmentation de ses pressions de remplissage sont d'importants prédicteurs de la mortalité et la morbidité cardiovasculaires associées à l'HF_rEF et à l'HF_pEF^{289,295}.

L'HF_rEF et la HF_pEF sont toutes les deux associées avec une dysfonction diastolique du ventricule gauche, bien que celle-ci serait plus importante chez les sujets avec HF_rEF²⁹⁶. Ceci est congruent avec nos résultats, comme les patients avec HF_rEF montrent des grades de dysfonction diastolique plus élevés que les patients avec HF_pEF (Tableau X, $P < 0,001$). Toutefois, cette différence devient non-significative quand on les compare cette fois avec les patients HF_pEF_p (Tableau XI, $P = 0,052$).

Tableau XII. Synthèse des principales caractéristiques observées dans les différentes catégories d'IC.

Caractéristiques	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Âge moyen	66 ans	66 ans	70 ans
% d'hommes	85,0%	75,9%	62,8%
Étiologie principale	Ischémique	Ischémique	Valvulaire
Hypertrophie VG	+++	++	+
Comorbidités	Pas de différence significative observée entre les groupes pour le diabète et l'hypertension artérielle		

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; HFpEF : IC à FEVG préservée; HFrEF : IC à FEVG réduite; IC : insuffisance cardiaque; VG : ventricule gauche.

4.3.3. L'IC à FEVG récupérée et l'HFpEFp

La HFpEF semble regrouper un groupe hétérogène de patients lorsqu'on considère uniquement la FEVG la plus récente. Certains patients qui présentaient une HFrEF par le passé ont bénéficié d'une augmentation de leur FEVG suffisante pour être classés dans la catégorie HFpEF au début de l'étude. Or, dans ce mémoire, nous considérons cette amélioration de la FEVG comme un indice possible d'un meilleur pronostic. C'est pourquoi nous avons créé un nouveau sous-groupe d'HFpEF dont la FEVG n'a jamais été réduite au-delà de 50%: l'HFpEFp. Cette distinction est rarement rapportée dans la littérature, ce qui laisse supposer que les données épidémiologiques sur l'HFpEF incluent l'IC à FEVG récupérée. Or, comme mentionné plus haut, il est possible que cette population se distingue des autres par une diminution de la FEVG qui serait réversible. Cela contribue à l'hétérogénéité apparente des patients avec HFpEF.

En excluant les patients ayant des antécédents de FEVG réduite, on s'aperçoit que seulement 135 patients (19,7%) correspondaient à notre définition de l'HFpEFp (dont la FEVG a toujours été préservée). Le phénotype d'HFpEFp est fortement associé avec une étiologie valvulaire (42,2%). Ces résultats contrastent quelque peu avec les données épidémiologiques actuelles et les hypothèses physiopathologiques liées à la HFpEF¹⁰⁹. Comme mentionné précédemment, l'IC d'étiologie valvulaire est réversible si la valve dysfonctionnelle est prise en charge rapidement^{204,205}. Il est donc possible qu'une partie importante de nos patients aient vu leur FEVG s'améliorer suite à la réparation ou au remplacement d'une valve cardiaque.

Nos résultats permettent d'observer des indices de meilleur pronostic chez les patients ayant montré une amélioration de leur FEVG : les biomarqueurs de stress cardiaque (peptides natriurétiques), de défaillance rénale, d'hypertension pulmonaire et d'hypertrophie cardiaque sont significativement réduits dans ce groupe. Ces patients auraient donc vu une amélioration de leur FEVG, dénotant peut-être une IC plus facilement réversible ou plus sensible aux traitements. En ce sens, la caractérisation de l'IC à FEVG récupérée pourrait mener à l'identification d'un groupe de patients avec un meilleur pronostic. Une autre explication possible est que l'amélioration de la FEVG peut être attribuable aux variations de traitement entre les deux groupes. En effet, comme mentionné précédemment, les classes médicamenteuses utilisées pour traiter ces deux types d'IC diffèrent en proportions.

En somme, il est possible qu'une mesure ponctuelle de la FEVG ne suffise pas à définir le groupe hétérogène qu'est l'HFpEF. Certains patients présentant une FEVG d'au moins 50% semblent porteurs d'un pronostic plus favorable que les autres. Ceci expliquerait aussi pourquoi plusieurs études épidémiologiques associent l'HFpEF avec une mortalité plus élevée alors que d'autres lui attribuent une mortalité plus faible que l'HFrEF²⁹⁷. La complexité du diagnostic de l'HFpEF et la multiplicité des critères d'inclusion et d'exclusion des études cliniques font en sorte que ce type d'IC est mal compris et difficile à traiter²⁹⁸.

4.3.4. L'HFmrEF

Le faible nombre de patients avec une FEVG comprise entre 41 et 49% (HFmrEF, n=87) s'explique en partie par l'étroitesse de cet intervalle relativement aux autres types d'IC. De plus, il est important de noter que, lors de la revue des dossiers, une tendance a été observée à l'arrondissement de la FEVG au 5% près. Par exemple, il était très rare de trouver des patients avec une FEVG d'exactly 41 ou 49%. Il est donc probable que certains patients se situant dans ces limites aient été classés dans un autre groupe. Cette notion renforce l'idée que l'HFmrEF constitue une zone grise difficile à décrire.

Bien qu'ils partagent des caractéristiques similaires, les patients avec HFmrEF semblent avoir de meilleurs résultats pour leurs biomarqueurs pronostiques que ceux avec HFrEF. Notamment, le NT-proBNP a tendance à être plus bas comparativement à ce groupe, bien que la différence soit non-significative (n=24). Ceci laisse supposer un état plus stable.

De plus, le DFGe était significativement meilleur chez les patients avec HFmrEF. Ainsi, cette zone grise pourrait correspondre à une sous-population de HFrEF avec des atteintes moins sévères. Le faible nombre d'observations limite cependant cette hypothèse

4.4. Implications et perspective

Tel que mentionné précédemment, la présentation des patients atteints d'IC de l'étude GIANT s'inscrit comme première étape de cette étude cas-témoins. En tentant de reproduire des associations génétiques connues avec l'IC, l'étude GIANT vise à consolider nos connaissances sur la génomique de l'IC. L'analyse des données génétiques et les tests d'associations sont en cours; ces résultats ne font pas partie des objectifs de ce mémoire. Lorsque disponibles, ces résultats serviront à l'identification de facteurs de risque génétiques de l'IC et à une meilleure compréhension de ses mécanismes physiopathologiques. L'étude GIANT prévoit aussi quelques objectifs exploratoires pour tenter d'identifier de nouveaux marqueurs génétiques de l'IC. Des analyses entre les différents sous-groupes décrits dans ce mémoire pourront permettre d'identifier des marqueurs génétiques spécifiques aux différents phénotypes d'IC, que ce soit selon la cause de la maladie ou selon la FEVG. La poursuite de l'étude permettra donc de vérifier si les catégories d'IC présentées ici se distinguent par leurs facteurs de risque génétiques. Ces résultats serviront à formuler des hypothèses sur les mécanismes physiopathologiques menant aux différents types d'IC et sur des cibles thérapeutiques potentielles.

Les résultats présentés dans ce mémoire montrent que l'IC est une maladie fortement hétérogène et cette hétérogénéité est probablement une cause importante de la variabilité de la réponse thérapeutique. Le phénotype d'IC à FEVG récupérée apporte de nombreuses implications cliniques qui devront faire l'objet d'études futures. La majorité des études cliniques sur l'IC portent sur l'HFrEF, ce qui a permis de mieux définir ce groupe et de décrire les interactions pharmacogénomiques qui lui sont propres. Néanmoins, il reste beaucoup à apprendre sur les autres types d'IC.

Pour finir, les données recueillies dans le cadre du projet GIANT s'ajoutent à celles de la Biobanque pour tracer un portrait plus précis de l'IC. Ces informations pourront être utilisées dans le cadre d'autres projets sur l'IC.

4.5. Limites

Le devis cas-témoins de l'étude GIANT est sujet au biais provenant de plusieurs sources. D'abord, l'incidence de l'IC n'était pas différenciée lors de l'enrôlement, ce qui fait que beaucoup de patients étaient des cas prévalents. On peut donc s'attendre à ce qu'un biais de survie se soit introduit dans l'étude. De plus, étant donné que le temps entre le diagnostic d'IC et l'entrée dans l'étude est variable pour chaque patient, il faut considérer que la période durant laquelle les patients bénéficient d'un suivi et d'un traitement varie aussi. La progression de la maladie et l'étendue de la réponse pharmacologique dépendent de ce facteur et influencent les chances d'avoir eu une FEVG améliorée au début de l'étude, de même que la classification dans l'un ou l'autre des types d'IC selon la

FEVG, ou les indicateurs de sévérité de la maladie. Dans le même ordre d'idées, les patients avec une IC de longue date pouvaient être plus âgés et présenter un état pouvant se détériorer au fil du temps. L'année du premier diagnostic de l'IC a cependant été notée pour chaque patient dans la base de données GIANT et pourrait servir comme covariable lors des analyses futures.

Le devis cas-témoin ne permet pas d'apprécier de lien de causalité entre un phénotype et des caractéristiques autres que génétiques étant donné que la relation temporelle n'est pas observable. Par exemple, les associations observées entre l'HF_{Fr}EF et les dimensions du ventricule gauche ne permettent pas de déterminer si l'hypertrophie ventriculaire est la cause de l'HF_{Fr}EF ou simplement un reflet de la maladie. De ce fait, les associations présentées dans ce mémoire se limitent uniquement à la description des sous-groupes et la formulation d'hypothèses.

Par ailleurs, la nature rétrospective de la collecte de données a entraîné une quantité importante de données manquantes, en plus d'une certaine variabilité sur les mesures étant donné que les tests de laboratoires n'ont pas été centralisés. Concrètement, on observe que moins de la moitié des patients avaient des données reliées à un examen physique pendant la période d'éligibilité, et que seulement 270 patients sur les 829 avaient un résultat disponible pour le NT-proBNP. Certains patients bénéficiaient d'un suivi continu à la clinique d'IC de l'hôpital alors que d'autres n'ont utilisé les services que de façon ponctuelle. Ces-derniers sont donc plus susceptibles de présenter des données

manquantes. Aussi, il faut considérer la possibilité que les patients dans un état plus critique aient bénéficié d'un suivi plus étroit et donc avoir un dossier plus complet; cette différence pourrait introduire un biais systématique quant à l'évolution de la maladie. À l'inverse, les patients vus régulièrement par un spécialiste pourraient bénéficier d'un ajustement de thérapie plus adapté et donc avoir une évolution plus favorable. Pour vérifier cette hypothèse, il serait intéressant de chercher s'il existe des différences entre les patients avec beaucoup de données manquantes et ceux n'en ayant peu ou pas.

Un autre impact des données manquantes concerne la classification dans les sous-groupes d'IC. Bien que la présence d'au moins une mesure de la FEVG au dossier était l'un des critères d'inclusions de l'étude, la durée et la qualité du suivi médical précédant le début de l'étude n'est pas la même pour tous. Ainsi, il est concevable qu'un patient ayant peu ou pas d'antécédents de FEVG présents au dossier aie moins de chances d'être placé dans le groupe dont la FEVG s'est améliorée. Ceci amènerait donc une sous-estimation du nombre de patients dans ce groupe et une surestimation du nombre de patients avec HFpEFp.

Les données manquantes mentionnées précédemment auront peu d'impact pour les objectifs de GIANT. En effet, les covariables qui seront utilisées dans les analyses subséquentes sont l'âge, le sexe et les composantes génétiques principales (données dérivées de la structure génétique de la population). Les données issues des évaluations

cliniques, échocardiographiques et des analyses de laboratoire ne font pas partie des objectifs principaux de GIANT.

En lien avec la participation à la Biobanque, les individus approchés sont ceux ayant utilisé les services de l'Institut de cardiologie de Montréal ou y travaillant. Ce mode de recrutement implique donc que les sujets sans maladie cardiaque qui constitueront le groupe témoin sont surtout des employés de l'hôpital ou les accompagnateurs des patients. Ce mode de recrutement est avantageux par sa faisabilité et la forte probabilité que les sujets recrutés partagent la même région démographique et des habitudes de vie similaires. Par contre, comme mentionné plus haut, les patients atteints d'IC qui ont fréquenté l'Institut de cardiologie de Montréal constituent une population présélectionnée pour ses besoins particuliers et ne représentent pas la population insuffisante cardiaque générale. Il est possible que la grande proportion d'hommes avec des antécédents d'évènements ischémiques soit propre à l'hôpital et donc ceci expliquerait la surreprésentation de cette catégorie de patients dans nos registres.

De plus, certains cas suivis dans d'autres centres peuvent avoir été enrôlés dans le projet lors d'une visite antérieure à l'Institut de cardiologie de Montréal et être perdus au suivi par la suite. Il est donc raisonnable d'estimer que les patients habitant à l'extérieur de la région métropolitaine soient sous-représentés dans notre étude et aient un taux plus élevé de données manquantes.

Chapitre 5. Conclusion

Le premier objectif de ce mémoire était de faire état des connaissances actuelles sur la pharmacogénomique de l'IC par le biais d'une revue systématique de la littérature scientifique sur le sujet. Cette recherche montre que nos connaissances sont encore limitées pour expliquer la variabilité de la réponse aux médicaments. Bien que plusieurs études suggèrent un impact potentiel pour plusieurs associations génétiques, celles-ci sont rarement répliquées dans les analyses subséquentes. Dans le même ordre d'idées, plusieurs études pharmacogénomiques sont en fait des sous-études qui s'intéressaient de prime abord à l'efficacité des médicaments plutôt qu'à des marqueurs d'effets indésirables. La stratification en sous-groupes de génotypes était souvent réalisée dans le cadre d'objectifs secondaires ou de protocoles *post-hoc*. De larges études prospectives seraient tout indiquées pour confirmer les hypothèses soulevées.

Par ailleurs, les données indiquent que le phénotype du CYP 2D6 influence la pharmacocinétique du métoprolol. Néanmoins, l'impact clinique de cette association reste faible. Les variations associées au gène *ADRB1* semblent néanmoins ouvrir une avenue prometteuse pour la médecine personnalisée.

Certains polymorphismes génétiques semblaient associés avec un pronostic initial plus sombre chez les patients avec IC. C'est le cas notamment de l'insertion/délétion d'un intron du gène *ACE* qui est associée avec l'activité du SRAA. Une maladie plus sévère ou, du moins plus dépendante de l'angiotensine, est plus à même de bien répondre aux

traitements qui inhibent cet axe. Cette observation soulève la possibilité que certains phénotypes d'IC soient associés plus spécifiquement avec des voies physiopathologiques bien précises, ce qui ouvrirait la porte à une pharmacothérapie ciblée.

En second lieu, ce mémoire décrit la conception d'une cohorte de patients insuffisants cardiaques participant à une étude génétique. Un groupe de 829 cas a été mis sur pieds à partir d'une revue rétrospective de dossiers cliniques. Les informations propres à chaque participant ont été recueillies et analysées pour permettre une description du groupe au début de l'étude.

La cohorte de patients montée dans le cadre du projet GIANT a été présentée dans une perspective de création de sous-groupes homogènes. La FEVG est un outil de choix pour une telle stratification étant donné sa corrélation avec l'évolution de la maladie et son utilisation courante en clinique⁸⁹. Les connaissances actuelles sur l'HFpEF sont encore insuffisantes pour expliquer avec précision ce syndrome qui touche pourtant un grand nombre de patients atteints d'IC. Or, une compréhension précise des systèmes impliqués est nécessaire à l'élaboration de thérapies ciblées.

Les résultats présentés dans ce mémoire suggèrent que le phénotype d'HFpEF tel que décrit dans la littérature scientifique est hétérogène; un sous-groupe de patients semble associé avec des caractéristiques pronostiques encourageantes. Ainsi, il est possible que le phénotype d'HFpEF regroupe plusieurs types d'IC, chacun associé avec un mécanisme physiopathologique et un pronostic différents. Une définition plus précise de l'HFpEF

pourrait faciliter la recherche dans cette population en éliminant la nécessité de critères d'exclusion stricts. Ceci nous amène à poser la question suivante : l'historique d'évolution de la FEVG, bien que rétrospective, permet-elle d'anticiper le pronostic? De nouvelles études prospectives seront nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Travaux futurs

Tel que mentionné précédemment, les analyses génétiques en lien avec les objectifs de l'étude GIANT sont en cours. Les résultats serviront à confirmer certaines associations génétiques avec le risque d'IC déjà décrites dans la littérature. Les analyses en sous-groupes permettront aussi de déterminer s'il existe des marqueurs génétiques propres aux principaux phénotypes d'IC. En lien avec ce mémoire, il serait intéressant de vérifier s'il existe des différences significatives entre les sous-groupes d'IC décrits dans ce mémoire et les marqueurs génétiques analysés dans GIANT.

Dans un projet futur, il serait aussi intéressant de suivre de façon prospective des patients atteints d'IC pour tenter d'identifier des caractéristiques qui pourraient prédire l'évolution de leur maladie, notamment les atteintes ventriculaires, la FEVG et la réponse au traitement.

Bibliographie

1. Mosterd, A. & Hoes, A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* **93**, 1137-46 (2007).
2. Bleumink, G.S. *et al.* Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* **25**, 1614-9 (2004).
3. Canada, A.d.l.s.p.d. Les maladies du cœur au Canada : Faits saillants du Système canadien de surveillance des maladies chroniques. (2017).
4. Go, A.S. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **127**, e6-e245 (2013).
5. Dickstein, K. *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* **10**, 933-89 (2008).
6. Yancy, C.W. *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **62**, e147-239 (2013).
7. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* **18**, 891-975 (2016).
8. santé, I.c.d.i.s.l. Base de données sur la morbidité hospitalière et Système d'information ontarien sur la santé mentale, 2015-2016. (2017).
9. Benjamin, E.J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **135**, e146-e603 (2017).

10. Samia El Hayek, M.M., Beydoun, M.F. & Azar, S. Diabetes mellitus and heart failure: a review of the use of antidiabetic medications in patients with heart failure. *Minerva Endocrinol* (2016).
11. McMurray, J.J. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* **362**, 228-38 (2010).
12. Ramachandran S Vasan, P.W.W. Epidemiology and causes of heart failure. in *UpToDate Cardiology* edn (ed. Wilson S Colucci, S.B.Y.) (2011).
13. McMurray, J.J. *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* **14**, 803-69 (2012).
14. McKee, P.A., Castelli, W.P., McNamara, P.M. & Kannel, W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* **285**, 1441-6 (1971).
15. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 253-256 (LittleBrown&Co 9th ed., 1994).
16. Muntwyler, J., Abetel, G., Gruner, C. & Follath, F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J* **23**, 1861-6 (2002).
17. Hunt, S.A. *et al.* 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* **53**, e1-e90 (2009).
18. Dennis L. Kasper, S.L.H., J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo (ed.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2770 (McGraw-Hill Education, 2015).
19. Jessup, M. & Brozena, S. Heart failure. *N Engl J Med* **348**, 2007-18 (2003).
20. Hein, S. *et al.* Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* **107**, 984-91 (2003).

21. Narula, J. *et al.* Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* **335**, 1182-9 (1996).
22. Olivetti, G. *et al.* Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* **336**, 1131-41 (1997).
23. Eghbali, M., Tomek, R., Woods, C. & Bhambi, B. Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype: specific effect of transforming growth factor beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* **88**, 795-9 (1991).
24. Porter, K.E. & Turner, N.A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther* **123**, 255-78 (2009).
25. Li, Y.Y., McTiernan, C.F. & Feldman, A.M. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells. *Cardiovasc Res* **42**, 162-72 (1999).
26. Alvarez, D. *et al.* A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J Biol Chem* **286**, 30444-54 (2011).
27. Sporn, M.B., Roberts, A.B., Wakefield, L.M. & Assoian, R.K. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure. *Science* **233**, 532-4 (1986).
28. Martin, M.L. & Blaxall, B.C. Cardiac intercellular communication: are myocytes and fibroblasts fair-weather friends? *J Cardiovasc Transl Res* **5**, 768-82 (2012).
29. D'Angelo, D.D. *et al.* Transgenic Galphaq overexpression induces cardiac contractile failure in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 8121-6 (1997).
30. Adams, J.W. *et al.* Enhanced Galphaq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 10140-5 (1998).
31. Kamal, F.A., Travers, J.G. & Blaxall, B.C. G protein-coupled receptor kinases in cardiovascular disease: why "where" matters. *Trends Cardiovasc Med* **22**, 213-9 (2012).
32. Skeggs, L.T., Dorer, F.E., Kahn, J.R., Lentz, K.E. & Levine, M. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *Am J Med* **60**, 737-48 (1976).

33. Suzuki, J., Matsubara, H., Urakami, M. & Inada, M. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ Res* **73**, 439-47 (1993).
34. Kojima, M. *et al.* Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 induces regression of hypertensive left ventricular hypertrophy in vivo and inhibits the intracellular signaling pathway of stretch-mediated cardiomyocyte hypertrophy in vitro. *Circulation* **89**, 2204-11 (1994).
35. Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, H.S. & Izumo, S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* **75**, 977-84 (1993).
36. Yamazaki, T. *et al.* Endothelin-1 is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem* **271**, 3221-8 (1996).
37. Yamazaki, T., Komuro, I. & Yazaki, Y. Role of the renin-angiotensin system in cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* **83**, 53H-57H (1999).
38. Yamazaki, T. *et al.* Role of ion channels and exchangers in mechanical stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Circ Res* **82**, 430-7 (1998).
39. Sutton, M.G. & Sharpe, N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* **101**, 2981-8 (2000).
40. Bristow, M.R. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* **101**, 558-69 (2000).
41. Hausdorff, W.P., Caron, M.G. & Lefkowitz, R.J. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. *FASEB J* **4**, 2881-9 (1990).
42. Bristow, M.R. *et al.* Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* **307**, 205-11 (1982).
43. Gavras, I. & Gavras, H. Role of alpha2-adrenergic receptors in hypertension. *Am J Hypertens* **14**, 171S-177S (2001).
44. Ichihara, A., Inscho, E.W., Imig, J.D., Michel, R.E. & Navar, L.G. Role of renal nerves in afferent arteriolar reactivity in angiotensin-induced hypertension. *Hypertension* **29**, 442-9 (1997).

45. Lal, A., Veinot, J.P. & Leenen, F.H. Critical role of CNS effects of aldosterone in cardiac remodeling post-myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res* **64**, 437-47 (2004).
46. Colucci, W.S. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* **80**, 15L-25L (1997).
47. White, C.M. Catecholamines and their blockade in congestive heart failure. *Am J Health Syst Pharm* **55**, 676-82 (1998).
48. Maeda, K., Tsutamoto, T., Wada, A., Hisanaga, T. & Kinoshita, M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* **135**, 825-32 (1998).
49. Nakamura, S. *et al.* Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* **4**, 909-12 (1991).
50. Yasue, H. *et al.* Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* **90**, 195-203 (1994).
51. Melo, L.G., Steinhilper, M.E., Pang, S.C., Tse, Y. & Ackermann, U. ANP in regulation of arterial pressure and fluid-electrolyte balance: lessons from genetic mouse models. *Physiol Genomics* **3**, 45-58 (2000).
52. Zeidel, M.L., Kikeri, D., Silva, P., Burrowes, M. & Brenner, B.M. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* **82**, 1067-74 (1988).
53. Tamura, N. *et al.* Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 4239-44 (2000).
54. Calderone, A., Thaik, C.M., Takahashi, N., Chang, D.L. & Colucci, W.S. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest* **101**, 812-8 (1998).
55. McCullough, P.A., Omland, T. & Maisel, A.S. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* **4**, 72-80 (2003).
56. Wang, T.J. *et al.* Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* **90**, 254-8 (2002).

57. Maisel, A. *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* **10**, 824-39 (2008).
58. Cleland, J.G. *et al.* Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* **14**, 487-94 (2012).
59. Dokainish, H. *et al.* Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* **45**, 1223-6 (2005).
60. Masson, S. *et al.* Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* **52**, 1528-38 (2006).
61. Drawnel, F.M., Archer, C.R. & Roderick, H.L. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth. *Br J Pharmacol* **168**, 296-317 (2013).
62. Shubeita, H.E. *et al.* Endothelin induction of inositol phospholipid hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes. A paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem* **265**, 20555-62 (1990).
63. Ishikawa, S.E. Arginine vasopressin in heart failure. *Circ J* **78**, 2159-61 (2014).
64. Sato, N. Awareness of the vasopressin system in heart failure. *Circ J* **78**, 2157-8 (2014).
65. Mene, P., Simonson, M.S. & Dunn, M.J. Physiology of the mesangial cell. *Physiol Rev* **69**, 1347-424 (1989).
66. Gheorghiade, M. *et al.* Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* **28**, 980-8 (2007).
67. Gheorghiade, M. *et al.* Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med* **167**, 1998-2005 (2007).

68. Rusinaru, D. *et al.* Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* **103**, 405-10 (2009).
69. Stanley, W.C., Recchia, F.A. & Lopaschuk, G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* **85**, 1093-129 (2005).
70. Neubauer, S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med* **356**, 1140-51 (2007).
71. Stanley, W.C. & Chandler, M.P. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev* **7**, 115-30 (2002).
72. Taegtmeyer, H. Switching metabolic genes to build a better heart. *Circulation* **106**, 2043-5 (2002).
73. Sorokina, N. *et al.* Recruitment of compensatory pathways to sustain oxidative flux with reduced carnitine palmitoyltransferase I activity characterizes inefficiency in energy metabolism in hypertrophied hearts. *Circulation* **115**, 2033-41 (2007).
74. Martonosi, A.N. Mechanisms of Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Physiol Rev* **64**, 1240-320 (1984).
75. Hasenfuss, G. Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure. *Cardiovasc Res* **37**, 279-89 (1998).
76. Schwinger, R.H. *et al.* Reduced Ca(2+)-sensitivity of SERCA 2a in failing human myocardium due to reduced serin-16 phospholamban phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol* **31**, 479-91 (1999).
77. Bers, D.M. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction. *Annu Rev Physiol* **76**, 107-27 (2014).
78. Keith, M. *et al.* Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* **31**, 1352-6 (1998).
79. Huynh, K., Bernardo, B.C., McMullen, J.R. & Ritchie, R.H. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther* **142**, 375-415 (2014).
80. Ide, T. *et al.* Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. *Circ Res* **86**, 152-7 (2000).

81. Guzy, R.D. & Schumacker, P.T. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol* **91**, 807-19 (2006).
82. Takimoto, E. & Kass, D.A. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension* **49**, 241-8 (2007).
83. Laskowski, A. *et al.* Antioxidant actions contribute to the antihypertrophic effects of atrial natriuretic peptide in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* **72**, 112-23 (2006).
84. Aukrust, P. *et al.* Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **83**, 376-82 (1999).
85. Torre-Amione, G. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* **93**, 704-11 (1996).
86. Ignarro, L.J. *et al.* Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* **218**, 739-49 (1981).
87. Pinsky, D.J. *et al.* The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonism or transforming growth factor beta. *J Clin Invest* **95**, 677-85 (1995).
88. Pickett, C.A., Cheezum, M.K., Kassop, D., Villines, T.C. & Hulten, E.A. Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **16**, 848-52 (2015).
89. Solomon, S.D. *et al.* Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* **112**, 3738-44 (2005).
90. Fonarow, G.C. *et al.* Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* **50**, 768-77 (2007).
91. Fukuta, H. & Little, W.C. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* **49**, 229-40 (2007).

92. Wang, J. & Nagueh, S.F. Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure. *Circulation* **119**, 1146-57 (2009).
93. Kosmala, W. *et al.* Contributions of Nondiastolic Factors to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **67**, 659-70 (2016).
94. Konstam, M.A., Kramer, D.G., Patel, A.R., Maron, M.S. & Udelson, J.E. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* **4**, 98-108 (2011).
95. Kitzman, D.W. *et al.* Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* **87**, 413-9 (2001).
96. Tsuchihashi-Makaya, M. *et al.* Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* **73**, 1893-900 (2009).
97. Butler, J. *et al.* Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* **2**, 97-112 (2014).
98. Yusuf, S. *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* **362**, 777-81 (2003).
99. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart, F. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* **33**, 1750-7 (2012).
100. Bahrami, H. *et al.* Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* **51**, 1775-83 (2008).
101. Zile, M.R., Baicu, C.F. & Gaasch, W.H. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* **350**, 1953-9 (2004).
102. Kitzman, D.W. *et al.* Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* **288**, 2144-50 (2002).

103. van Heerebeek, L. *et al.* Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* **113**, 1966-73 (2006).
104. Norton, G.R. *et al.* Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **39**, 664-71 (2002).
105. Parekh, N. & Maisel, A.S. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Curr Opin Cardiol* **24**, 155-60 (2009).
106. Shah, A.M. & Pfeffer, M.A. The many faces of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* **9**, 555-6 (2012).
107. Zile, M.R. *et al.* Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* **124**, 2491-501 (2011).
108. Lam, C.S. *et al.* Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* **115**, 1982-90 (2007).
109. Borlaug, B.A. & Paulus, W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* **32**, 670-9 (2011).
110. Zile, M.R. & Brutsaert, D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* **105**, 1503-8 (2002).
111. Aurigemma, G.P. & Gaasch, W.H. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* **351**, 1097-105 (2004).
112. De Keulenaer, G.W. & Brutsaert, D.L. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* **123**, 1996-2004; discussion 2005 (2011).
113. Borlaug, B.A. & Redfield, M.M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* **123**, 2006-13; discussion 2014 (2011).
114. Lee, D.S. *et al.* Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* **119**, 3070-7 (2009).

115. Borbely, A., van Heerebeek, L. & Paulus, W.J. Transcriptional and posttranslational modifications of titin: implications for diastole. *Circ Res* **104**, 12-4 (2009).
116. Makarenko, I. *et al.* Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res* **95**, 708-16 (2004).
117. Massie, B.M. *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **359**, 2456-67 (2008).
118. Cleland, J.G. *et al.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* **27**, 2338-45 (2006).
119. Pitt, B. *et al.* Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **370**, 1383-92 (2014).
120. Fukuta, H., Sane, D.C., Brucks, S. & Little, W.C. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* **112**, 357-63 (2005).
121. Cleland, J.G. *et al.* Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* **360**, 1631-9 (2002).
122. Farmakis, D. *et al.* Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol* **106**, 359-368 (2017).
123. Basuray, A. *et al.* Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation* **129**, 2380-7 (2014).
124. Nadruz, W., Jr. *et al.* Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail* **9**, e002826 (2016).
125. Kostis, J.B. *et al.* Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* **278**, 212-6 (1997).
126. Beckett, N.S. *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* **358**, 1887-98 (2008).

127. Sciarretta, S., Palano, F., Tocci, G., Baldini, R. & Volpe, M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* **171**, 384-94 (2011).
128. Setoguchi, S., Stevenson, L.W. & Schneeweiss, S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* **154**, 260-6 (2007).
129. Solomon, S.D. *et al.* Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* **116**, 1482-7 (2007).
130. Kramer, D.G. *et al.* Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* **56**, 392-406 (2010).
131. Mordi, I., Mordi, N., Delles, C. & Tzemos, N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens* **34**, 1464-72 (2016).
132. Rhaleb, N.E., Yang, X.P. & Carretero, O.A. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. *Compr Physiol* **1**, 971-93 (2011).
133. Bas, M. *et al.* Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* **62**, 842-56 (2007).
134. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* **316**, 1429-35 (1987).
135. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* **325**, 293-302 (1991).
136. Greenberg, B. *et al.* Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* **91**, 2573-81 (1995).
137. Packer, M. *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* **100**, 2312-8 (1999).

138. Flather, M.D. *et al.* Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* **355**, 1575-81 (2000).
139. Garg, R. & Yusuf, S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* **273**, 1450-6 (1995).
140. Maggioni, A.P. *et al.* Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* **40**, 1414-21 (2002).
141. Israel, A., Cierco, M. & Sosa, B. Angiotensin AT(2) receptors mediate vasodepressor response to footshock in rats. Role of kinins, nitric oxide and prostaglandins. *Eur J Pharmacol* **394**, 103-8 (2000).
142. de Godoy, M.A., de Oliveira, A.M. & Rattan, S. Angiotensin II-induced relaxation of anococcygeus smooth muscle via desensitization of AT1 receptor, and activation of AT2 receptor associated with nitric-oxide synthase pathway. *J Pharmacol Exp Ther* **311**, 394-401 (2004).
143. Cohn, J.N., Tognoni, G. & Valsartan Heart Failure Trial, I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* **345**, 1667-75 (2001).
144. Pfeffer, M.A. *et al.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* **362**, 759-66 (2003).
145. Konstam, M.A. *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* **374**, 1840-8 (2009).
146. Burnier, M. & Wuerzner, G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **7**, 643-9 (2011).
147. Swedberg, K. *et al.* Candesartan in heart failure--assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. *J Card Fail* **5**, 276-82 (1999).
148. Ostergren, J.B. Angiotensin receptor blockade with candesartan in heart failure: findings from the Candesartan in Heart failure--assessment of

- reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *J Hypertens Suppl* **24**, S3-7 (2006).
149. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* **353**, 9-13 (1999).
 150. Packer, M. *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* **106**, 2194-9 (2002).
 151. Hjalmarson, A. *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* **283**, 1295-302 (2000).
 152. Bristow, M.R. *et al.* Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* **94**, 2807-16 (1996).
 153. Hall, S.A. *et al.* Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* **25**, 1154-61 (1995).
 154. Packer, M. *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* **334**, 1349-55 (1996).
 155. Packer, M. *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* **344**, 1651-8 (2001).
 156. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* **344**, 1659-67 (2001).
 157. Hoffmann, C., Leitz, M.R., Oberdorf-Maass, S., Lohse, M.J. & Klotz, K.N. Comparative pharmacology of human beta-adrenergic receptor subtypes--characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **369**, 151-9 (2004).
 158. Leopold, G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol [Abstract]. *J Cardiovasc Pharmacol* **8 Suppl 11**, S16-20 (1986).
 159. Corporation, N.P. LOPRESSOR (metoprolol tartrate) tablet. 10 (Food and Drug Administration, Drugs@FDA, 2008).

160. Hieble, J.P. Adrenoceptor subclassification: an approach to improved cardiovascular therapeutics. *Pharm Acta Helv* **74**, 163-71 (2000).
161. Harima, M. *et al.* Effect of carvedilol against myocardial injury due to ischemia-reperfusion of the brain in rats. *Exp Mol Pathol* **98**, 558-62 (2015).
162. GlaxoSmithKline. NDA 200297/S-013 Coreg (Carvedilol) Prescribing Information. (Food and Drug Administration, 2005).
163. Andreka, P. *et al.* Bucindolol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Circulation* **105**, 2429-34 (2002).
164. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial, I. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* **344**, 1659-67 (2001).
165. Liggett, S.B. *et al.* A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 11288-93 (2006).
166. Kao, D.P. *et al.* Effect of bucindolol on heart failure outcomes and heart rate response in patients with reduced ejection fraction heart failure and atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail* **15**, 324-33 (2013).
167. Singer, B. Effect of aldosterone-antagonist, SC 8109, on the secretion of aldosterone in normal rats. *Endocrinology* **65**, 512-4 (1959).
168. Bauersachs, J., Jaisser, F. & Toto, R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* **65**, 257-63 (2015).
169. Bene, N.C., Alcaide, P., Wortis, H.H. & Jaffe, I.Z. Mineralocorticoid receptors in immune cells: emerging role in cardiovascular disease. *Steroids* **91**, 38-45 (2014).
170. Hirata, A. *et al.* Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* **419**, 182-7 (2012).
171. Inc., P.C. Aldactone, product monograph. 29 (2012).
172. Bansal, S., Lindenfeld, J. & Schrier, R.W. Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ Heart Fail* **2**, 370-6 (2009).

173. Pitt, B. *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* **341**, 709-17 (1999).
174. Zannad, F. *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **364**, 11-21 (2011).
175. Pitt, B. *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* **348**, 1309-21 (2003).
176. von Lueder, T.G. *et al.* Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* **6**, 594-605 (2013).
177. Vardeny, O., Miller, R. & Solomon, S.D. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail* **2**, 663-70 (2014).
178. von Lueder, T.G. *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail* **8**, 71-8 (2015).
179. McMurray, J.J. *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* **371**, 993-1004 (2014).
180. Taylor, A.L. *et al.* Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* **351**, 2049-57 (2004).
181. Kjeldsen, K., Norgaard, A. & Gheorghiade, M. Myocardial Na,K-ATPase: the molecular basis for the hemodynamic effect of digoxin therapy in congestive heart failure. *Cardiovasc Res* **55**, 710-3 (2002).
182. Digitalis Investigation, G. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* **336**, 525-33 (1997).
183. Ferguson, D.W. *et al.* Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* **80**, 65-77 (1989).
184. Gheorghiade, M. & Ferguson, D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation* **84**, 2181-6 (1991).

185. Ma, G., Brady, W.J., Pollack, M. & Chan, T.C. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med* **20**, 145-52 (2001).
186. Hood, W.B., Jr., Dans, A.L., Guyatt, G.H., Jaeschke, R. & McMurray, J.J. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* **10**, 155-64 (2004).
187. Bois, P., Bescond, J., Renaudon, B. & Lenfant, J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* **118**, 1051-7 (1996).
188. DiFrancesco, D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* **53**, 399-406 (2006).
189. Swedberg, K. *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* **376**, 875-85 (2010).
190. Fox, K. *et al.* Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **372**, 807-16 (2008).
191. Stewart, J.H. & Edwards, K.D. Clinical comparison of frusemide with bendrofluazide, mersalyl, and ethacrynic acid. *Br Med J* **2**, 1277-81 (1965).
192. Kourouklis, C., Christensen, O. & Augoustakis, D. Bumetanide in congestive heart failure. *Curr Med Res Opin* **4**, 422-31 (1976).
193. Patterson, J.H., Adams, K.F., Jr., Applefeld, M.M., Corder, C.N. & Masse, B.R. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy* **14**, 514-21 (1994).
194. Wilson, J.R., Reichek, N., Dunkman, W.B. & Goldberg, S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* **70**, 234-9 (1981).
195. Parker, J.O. The effects of oral ibopamine in patients with mild heart failure--a double blind placebo controlled comparison to furosemide. The Ibopamine Study Group. *Int J Cardiol* **40**, 221-7 (1993).
196. Richardson, A. *et al.* Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* **2**, 709-11 (1987).

197. Faris, R. *et al.* Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* **82**, 149-58 (2002).
198. Puschett, J.B. Sites and mechanisms of action of diuretics in the kidney. *J Clin Pharmacol* **21**, 564-74 (1981).
199. O'Connor, C.M. *et al.* Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* **301**, 1439-50 (2009).
200. Narang, R. *et al.* Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* **17**, 1390-403 (1996).
201. Saxon, L.A. *et al.* Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* **105**, 1304-10 (2002).
202. Stellbrink, C. *et al.* Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* **38**, 1957-65 (2001).
203. Gurunathan, S., Ahmed, A. & Senior, R. The benefits of revascularization in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* **12**, 112-9 (2015).
204. Bonow, R.O. *et al.* Reversal of left ventricular dysfunction after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation: influence of duration of preoperative left ventricular dysfunction. *Circulation* **70**, 570-9 (1984).
205. Carabello, B.A. Valvular Heart Disease and Heart Failure. in *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease* (ed. Mann, D.L.) 415-425 (Elsevier Saunders, 2004).
206. Patel, K. *et al.* Beta-blockers in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: class, dosage, and outcomes. *Int J Cardiol* **173**, 393-401 (2014).
207. Edelmann, F. *et al.* Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* **309**, 781-91 (2013).

208. Solomon, S.D. *et al.* The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **380**, 1387-95 (2012).
209. Setaro, J.F., Zaret, B.L., Schulman, D.S., Black, H.R. & Soufer, R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* **66**, 981-6 (1990).
210. Davis, B.R. *et al.* Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation* **118**, 2259-67 (2008).
211. Hillege, H.L. *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* **113**, 671-8 (2006).
212. Hillege, H.L. *et al.* Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* **102**, 203-10 (2000).
213. Damman, K., Kalra, P.R. & Hillege, H. Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure. *J Ren Care* **36 Suppl 1**, 18-26 (2010).
214. Sweitzer, N.K., Lopatin, M., Yancy, C.W., Mills, R.M. & Stevenson, L.W. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol* **101**, 1151-6 (2008).
215. van de Wal, R.M. *et al.* Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* **106**, 367-72 (2006).
216. MacFadyen, R.J., Lee, A.F., Morton, J.J., Pringle, S.D. & Struthers, A.D. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* **82**, 57-61 (1999).
217. Cicoira, M. *et al.* Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol* **37**, 1808-12 (2001).
218. Exner, D.V., Dries, D.L., Domanski, M.J. & Cohn, J.N. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with

- white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* **344**, 1351-7 (2001).
219. Mahoney, E.J. & Devaiah, A.K. Angioedema and angiotensin-converting enzyme inhibitors: are demographics a risk? *Otolaryngol Head Neck Surg* **139**, 105-8 (2008).
 220. Burkhart, D.G. *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: higher risk in blacks than whites. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **5**, 149-54 (1996).
 221. Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G. & Cohn, J.N. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail* **5**, 178-87 (1999).
 222. Cohn, J.N. *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* **325**, 303-10 (1991).
 223. Lee, D.S. *et al.* Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med* **355**, 138-47 (2006).
 224. Mestroni, L. & Taylor, M.R. Pharmacogenomics, personalized medicine, and heart failure. *Discov Med* **11**, 551-61 (2011).
 225. Singh, J.P. *et al.* Heritability of heart rate variability: the Framingham Heart Study. *Circulation* **99**, 2251-4 (1999).
 226. Post, W.S., Larson, M.G., Myers, R.H., Galderisi, M. & Levy, D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* **30**, 1025-8 (1997).
 227. Cheng, S. *et al.* Left ventricular mechanical function: clinical correlates, heritability, and association with parental heart failure. *Eur J Heart Fail* **17**, 44-50 (2015).
 228. Bella, J.N. *et al.* Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J Hypertens* **22**, 281-6 (2004).
 229. Abdel-Qadir, H.M. & Lee, D.S. The contribution of familial and heritable risks in heart failure. *Curr Opin Cardiol* **22**, 214-9 (2007).

230. Vinck, W.J., Fagard, R.H., Vlietinck, R. & Lijnen, P. Heritability of plasma renin activity and plasma concentration of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme. *J Hum Hypertens* **16**, 417-22 (2002).
231. Rossi, G.P. *et al.* Genetic determinants of plasma ACE and renin activity in young normotensive twins. *J Hypertens* **17**, 647-55 (1999).
232. Busjahn, A. *et al.* Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms, plasma levels, cardiac dimensions. A twin study. *Hypertension* **29**, 165-70 (1997).
233. Scurrah, K.J., Lamantia, A., Ellis, J.A. & Harrap, S.B. Familial Analysis of Epistatic and Sex-Dependent Association of Genes of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Blood Pressure. *Circ Cardiovasc Genet* **10**(2017).
234. Kotchen, T.A. *et al.* Genetic determinants of hypertension: identification of candidate phenotypes. *Hypertension* **36**, 7-13 (2000).
235. Wang, T.J. *et al.* Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* **108**, 13-6 (2003).
236. Richards, S. *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* **17**, 405-24 (2015).
237. Van Driest, S.L. *et al.* Association of Arrhythmia-Related Genetic Variants With Phenotypes Documented in Electronic Medical Records. *JAMA* **315**, 47-57 (2016).
238. Psaty, B.M. *et al.* Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: Design of prospective meta-analyses of genome-wide association studies from 5 cohorts. *Circ Cardiovasc Genet* **2**, 73-80 (2009).
239. Harris, T.B. *et al.* Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study: multidisciplinary applied phenomics. *Am J Epidemiol* **165**, 1076-87 (2007).
240. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol* **129**, 687-702 (1989).
241. Fried, L.P. *et al.* The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* **1**, 263-76 (1991).

242. Kannel, W.B., Feinleib, M., McNamara, P.M., Garrison, R.J. & Castelli, W.P. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* **110**, 281-90 (1979).
243. Hofman, A. *et al.* The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* **30**, 661-708 (2015).
244. Smith, N.L. *et al.* Association of genome-wide variation with the risk of incident heart failure in adults of European and African ancestry: a prospective meta-analysis from the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) consortium. *Circ Cardiovasc Genet* **3**, 256-66 (2010).
245. Nicassio, F. *et al.* Human USP3 is a chromatin modifier required for S phase progression and genome stability. *Curr Biol* **17**, 1972-7 (2007).
246. Yi, W. *et al.* Expression of leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains (LRIG) proteins in human ependymoma relates to tumor location, WHO grade, and patient age. *Clin Neuropathol* **28**, 21-7 (2009).
247. Morrison, A.C. *et al.* Genomic variation associated with mortality among adults of European and African ancestry with heart failure: the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium. *Circ Cardiovasc Genet* **3**, 248-55 (2010).
248. Cappuzzello, C. *et al.* Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients. *Physiol Genomics* **38**, 233-40 (2009).
249. Juo, L.Y. *et al.* HSPB7 interacts with dimerized FLNC and its absence results in progressive myopathy in skeletal muscles. *J Cell Sci* **129**, 1661-70 (2016).
250. Krief, S. *et al.* Identification and characterization of cvHsp. A novel human small stress protein selectively expressed in cardiovascular and insulin-sensitive tissues. *J Biol Chem* **274**, 36592-600 (1999).
251. Cappola, T.P. *et al.* Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. *Circ Cardiovasc Genet* **3**, 147-54 (2010).
252. Barlassina, C. *et al.* Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt-sensitive hypertension. *Hum Mol Genet* **16**, 1630-8 (2007).

253. Klarlund, J.K. *et al.* Signaling complexes of the FERM domain-containing protein GRSP1 bound to ARF exchange factor GRP1. *J Biol Chem* **276**, 40065-70 (2001).
254. McNally, E.M., Barefield, D.Y. & Puckelwartz, M.J. The genetic landscape of cardiomyopathy and its role in heart failure. *Cell Metab* **21**, 174-82 (2015).
255. Burkett, E.L. & Hershberger, R.E. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **45**, 969-81 (2005).
256. Araco, M., Merlo, M., Carr-White, G. & Sinagra, G. Genetic bases of dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* **18**, 123-130 (2017).
257. Norton, N. *et al.* Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* **88**, 273-82 (2011).
258. Chami, N. *et al.* Nonsense mutations in BAG3 are associated with early-onset dilated cardiomyopathy in French Canadians. *Can J Cardiol* **30**, 1655-61 (2014).
259. Villard, E. *et al.* A genome-wide association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* **32**, 1065-76 (2011).
260. Homma, S. *et al.* BAG3 deficiency results in fulminant myopathy and early lethality. *Am J Pathol* **169**, 761-73 (2006).
261. Meder, B. *et al.* A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* **35**, 1069-77 (2014).
262. Teekakirikul, P., Kelly, M.A., Rehm, H.L., Lakdawala, N.K. & Funke, B.H. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn* **15**, 158-70 (2013).
263. Dorn, G.W., 2nd. The genomic architecture of sporadic heart failure. *Circ Res* **108**, 1270-83 (2011).
264. Park, J.H. *et al.* Distribution of allele frequencies and effect sizes and their interrelationships for common genetic susceptibility variants. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 18026-31 (2011).
265. Esslinger, U. *et al.* Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy. *PLoS One* **12**, e0172995 (2017).

266. Goncalo Abecasis, D.A., Michael Boehnke, Mark Daly, Mark McCarthy, Debbie Nickerson, Steve Rich. Exome Chip Design. Vol. 2017 (MediaWiki, 2013).
267. Bristow, M.R. Pharmacogenetic targeting of drugs for heart failure. *Pharmacol Ther* **134**, 107-15 (2012).
268. Mottet, F., Vardeny, O. & de Denu, S. Pharmacogenomics of heart failure: a systematic review. *Pharmacogenomics* **17**, 1817-1858 (2016).
269. Matthaei, J. *et al.* Heritability of metoprolol and torsemide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* **98**, 611-21 (2015).
270. Terra, S.G. *et al.* beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* **77**, 127-37 (2005).
271. Batty, J.A. *et al.* An investigation of CYP2D6 genotype and response to metoprolol CR/XL during dose titration in patients with heart failure: a MERIT-HF substudy. *Clin Pharmacol Ther* **95**, 321-30 (2014).
272. Sharp, C.F. *et al.* CYP2D6 genotype and its relationship with metoprolol dose, concentrations and effect in patients with systolic heart failure. *Pharmacogenomics J* **9**, 175-84 (2009).
273. Baudhuin, L.M. *et al.* Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* **106**, 402-8 (2010).
274. Shihmanter, R. *et al.* Variation in the CYP2D6 genotype is not associated with carvedilol dose changes in patients with heart failure. *J Clin Pharm Ther* **39**, 432-8 (2014).
275. Mason, D.A., Moore, J.D., Green, S.A. & Liggett, S.B. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* **274**, 12670-4 (1999).
276. Miranda, S.M. *et al.* Heart failure patients with B1-adrenoreceptor polymorphisms have augmented carvedilol response as detected by cardiac I123-MIBG scintigraphy. *Int J Cardiol* **177**, 111-3 (2014).
277. Aleong, R.G. *et al.* Prevention of atrial fibrillation by bucindolol is dependent on the beta(1)389 Arg/Gly adrenergic receptor polymorphism. *JACC Heart Fail* **1**, 338-44 (2013).

278. Aleong, R.G., Sauer, W.H., Robertson, A.D., Liggett, S.B. & Bristow, M.R. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **6**, 137-43 (2013).
279. Sehnert, A.J. *et al.* Lack of association between adrenergic receptor genotypes and survival in heart failure patients treated with carvedilol or metoprolol. *J Am Coll Cardiol* **52**, 644-51 (2008).
280. Taylor, M.R. *et al.* Pharmacogenetic effect of an endothelin-1 haplotype on response to bucindolol therapy in chronic heart failure. *Pharmacogenet Genomics* **19**, 35-43 (2009).
281. Kohout, T.A. & Lefkowitz, R.J. Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. *Mol Pharmacol* **63**, 9-18 (2003).
282. Liggett, S.B. *et al.* A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* **14**, 510-7 (2008).
283. ICM. La Biobanque de la Cohorte hospitalière de l'ICM. (2017).
284. Khlal, M., Cazes, M.H., Genin, E. & Guiguet, M. Robustness of case-control studies of genetic factors to population stratification: magnitude of bias and type I error. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**, 1660-4 (2004).
285. Levey, A.S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **150**, 604-12 (2009).
286. Zakeri, R. & Mohammed, S.F. Epidemiology of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* **12**, 295-301 (2015).
287. Bursi, F. *et al.* Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* **59**, 222-31 (2012).
288. Gorter, T.M. *et al.* Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **18**, 1472-1487 (2016).
289. Shah, A.M. *et al.* Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail* **7**, 740-51 (2014).

290. He, J. *et al.* Risk Factors for Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *J Am Heart Assoc* **6**(2017).
291. Damman, K. *et al.* Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* **35**, 455-69 (2014).
292. Lang, R.M. *et al.* Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* **7**, 79-108 (2006).
293. Steinberg, B.A. *et al.* Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* **126**, 65-75 (2012).
294. Kajimoto, K., Minami, Y., Sato, N., Kasanuki, H. & Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes, R. Etiology of Heart Failure and Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* **118**, 1881-1887 (2016).
295. Otaki, Y. *et al.* Electrocardiographic left ventricular hypertrophy Cornell product is a feasible predictor of cardiac prognosis in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* **103**, 275-84 (2014).
296. Bosch, L. *et al.* Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* (2017).
297. Nielsen, O.W., Kober, L. & Torp-Pedersen, C. Heart failure with preserved ejection fraction: dangerous, elusive, and difficult. *Eur Heart J* **29**, 285-7 (2008).
298. Lam, C.S., Donal, E., Kraigher-Krainer, E. & Vasan, R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* **13**, 18-28 (2011).

Annexe I. Tableau supplémentaire de l'article

Supplemental table. References on other β -blockers pharmacogenetics in heart failure (studies with surrogate endpoints)								
Source	Patients (n)	Population	Design*	Follow up	Investigated medication**	Outcome	Polymorphism	Results***
Kaye et al, 2003 [135]	80	Chronic HF (ischemic or IDC)	Retrospective Cohort	(Mean 7.6 \pm 4.2 months)	Carvedilol (mean dose: 37.1 \pm 14.8mg/d)	HR, BP Improvement of at least 10% in LVEF or 5% in LVFS	<i>ADRB2</i> : Arg16Gly, Gln27Glu	-Arg16Gly: no effect on the proportion of good responders or in the HR or BP response. -Glu27Gln: significantly greater frequency of the Glu27 allele in the patients with a good response compared to those with a poor response despite similar baseline (86% vs. 55%; P=0.003). Non-significant greater increase in LVEF or LVFS. -No genotype was associated with carvedilol dose or response.
Mialet-Perez et al, 2003 [108]	224	HF (ischemic or IDC) LVEF <35%	Retrospective Cohort	6 months	Carvedilol	Ventricular function LVEF	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly	-Carvedilol final, stable dose wasn't different between genotypes. -Homozygous patients for the Arg389 allele showed a greater improvement in LVEF after carvedilol treatment (8.7 \pm 1.1% vs. Gly389 homozygotes 0.93 \pm 1.7%, P<0.02). Heterozygotes were similar to Arg389 homozygotes (7.02 \pm 1.5%).
de Groote et al, 2004 [163]	199	Stable HF LVEF \leq 45% Outpatient	Prospective Cohort	933 days	Bisoprolol or Carvedilol	Response to therapy (no cardiac event during titration and an increase in LVEF >5%)	<i>ACE</i> : I/D	-No evidence of pharmacogenetic interaction between the <i>ACE</i> I/D polymorphism and any endpoint.
de Groote et al, 2005 [111]	199	Stable HF LVEF \leq 45% Outpatient	Prospective Cohort	3 months	Bisoprolol or Carvedilol (MTD)	LVEF HR	<i>ADRB1</i> : Gly389Arg, Ser49Gly <i>ADRB2</i> : Gly16Arg, Gln27Glu, Thr164Ile	No association between the five polymorphisms and HR or LVEF, either before or after β -blockade.
Terra, Pauly et al, 2005 [122]	61	HF 69% Caucasians, 30% Blacks and 1 Hispanic LVEF \leq 40% NYHA II-III β -blocker naïve	Prospective Multicenter	8-10 weeks	Metoprolol CR/XL: (200mg/d)	Poor tolerability (discontinuation or inability to reach target dose) Decompensation (death, HF hospitalization, increase in HF medication or need to discontinue metoprolol)	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly <i>ADRB2</i> <i>CYP2D6</i> <i>GNAS1</i>	-No significant difference for poor tolerability between Arg389Arg patients and Gly389 carriers, and between Ser49Ser patients and Gly49 carriers. -A greater proportion of Gly389 allele carriers required increases in HF medication as compared with Arg389 homozygotes (48% vs. 14%, respectively; P=0.006). This was also observable with haplotypes (52% of patients SR/SG and 42% SG/GR, P=0.01). -Ser49Ser patients were more likely to require increases in concomitant HF therapy as compared with Gly49 carriers (41% vs. 11%, respectively; P=0.03). - <i>ADRB2</i> and <i>GNAS1</i> polymorphisms were not associated with the

								endpoints. -S-metoprolol plasma concentrations differed significantly between <i>CYP2D6</i> genotype-determined phenotypes. - <i>CYP2D6</i> genotype did not affect the risk of decompensation event.
Terra, Hamilton et al, 2005 [109]	54	Stable HF 69% Caucasians LVEF ≤40% NYHA II-III β-blocker naïve Stable dose of ACEi or ARB for ≥4 weeks	Prospective Single arm	3 months	Metoprolol CR/XL: (200mg/d)	HR LVEF LVEDD LVESD	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly	-LVEF increased more after treatment with metoprolol in Arg389Arg patients than Gly389-carriers (23±5 to 29±10%, 22±9 to 23±11%, respectively; P=0.04). -Homozygous Arg389 patients had a greater reduction in LVEDD than Gly389 carriers (62±11 to 60±11mm, 63±9 to 65±9mm, respectively; P=0.03). The same observation was made for LVESD (Arg389Arg: 53±11 to 50±13mm, Gly389-carriers: 55±10 to 56±12mm, P=0.03). -LVEDD significantly decreased for Gly49 carriers (65±13 to 63±12mm, P=0.02) and increased for Ser49 homozygotes (61±9 to 63±9mm, P=0.01). Difference between genotypes: P=0.003. -Significant difference between <i>ADRB1</i> diplotypes for LVEDD (P=0.0084), but not for LVEF, LVESD or HR.
Iwata et al, 2006 [221]	27	Symptomatic HF NYHA II-IV	Non-randomized, retrospective observational study	Duration of the patients' hospitalization	ARB (candesartan 5 mg/d, valsartan 52 mg/d or losartan 33 mg/d) added to carvedilol	BP, Heart rate LVEF, BNP, Carvedilol dose	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly	-In Arg389Arg homozygotes receiving an ARB, improvement in LVEF correlated with the maintenance dose of carvedilol.
Chen et al, 2007 [106]	135	Chronic stable HF Non-ischemic CMP Caucasians LVEF ≤35% NYHA II-III Target dose of carvedilol ≥1 year	Prospective and retrospective Cohort	1.57 year	Carvedilol (50 mg/d if <85 kg or 100 mg/d if ≥85 kg)	LVEF LVEDD HR SBP DBP	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly <i>ADRB2</i> : Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile	-Arg389 allele carriers had the most improvement in LVEF after treatment with carvedilol (Arg389Arg: Δ 18.8±12.6%; Arg389Gly: Δ 9.4±11.9%; Gly389Gly: Δ 6.0±12.8%, P<0.001). -81% of Arg389Arg patients responded (increase in LVEF≥5%) to carvedilol compared with only 45% of Gly389Gly patients (P=0.003). -The Ser49/Arg389 haplotype was associated to carvedilol response (P<0.001), whereas the Ser49/Gly389 patients were less likely to respond to carvedilol (P<0.001). -No other interaction was seen for all other genotypes.
Hu et al, 2007 [112]	34	HF (ischemic or IDC) Taiwanese LVEF ≤40%	Prospective Open-label	25 months	Carvedilol (Mean stable dose: 12±8 mg/d) Metoprolol	LVEF	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly	-No significant association.
Lobmeyer et al, 2007	54	HF Caucasians	Prospective Blinded	5-5.5 months	Metoprolol CR/XL (200	HR LV remodeling	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly	-HR did not differ when comparing <i>ADRA2C</i> D allele carriers with II individuals (P=0.245) and Arg389Arg with Gly389 carriers

[110]		and African-Americans β-blocker naïve NYHA II-III LVEF <40% ACEi or ARB (stable dose ≥4 weeks)			mg/d)		<i>ADRA2C</i> : 322-325 I/D	(P=0.811). -D allele carriers had a significantly greater negative chronotropic response when compared with II patients (P=0.003). -D allele carriers' LVEF improved more than II homozygotes' (six units increase vs. one unit, P=0.045). - <i>ADRA2C</i> polymorphism was associated with change in LVEF in a univariate regression model (P=0.025) but not with change in LVEDD or LVESD. -LVEF change in the Arg389Arg/D carrier group was significantly greater than the changes in all other groups (12% vs. Arg389Arg/II: 2%; P=0.0136; Gly389 carrier/D carrier: 2%; P=0.0136; Gly389 carrier/II: 0%; P=0.0021).
Luo et al, 2007 [107]	156	HF Chinese Han LVEF <45% NYHA II-III	Prospective Interventional cohort	3 months	Metoprolol (50 mg BID)	BP, 6-min walking distance, LVESD, LVEDD, LVEF	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly	-Arg398Arg and Arg389Gly: No significant difference in changes of BP, LVESD and 6-min walking distance. - LVEF improved more significantly in Arg389Arg when compared to Arg389Gly (Change in LVEF (%), 4.60±2.98 vs. 1.91±2.04; P=0.027). -Changes in LVEF and 6-min walking distance were non-significant for both SNPs, but higher for the Arg389Arg /Ser49Gly diplotype compared to others (P<0.05). -After multiple regression analysis, post-treatment LVEF was associated with baseline LVEF and genotypes.
Horiuchi et al, 2008 [160]	24	HF Japanese Routinely treated	Prospective Pharmacokinetic	3.6 hours	Carvedilol (20 mg/d)	Mean oral clearance (CL/F)	<i>CYP2D6</i> : *1, *2, *5, *10, *14 <i>UGT2B7</i> : *1, *2, *3	-CL/F of R- and S-carvedilol was not affected by <i>CYP2D6</i> *10 and <i>UGT2B7</i> *3.
Nonen et al, 2008 [114]	80	HF (IDC)	Prospective	>6 months	Carvedilol (n = 65) Metoprolol (n = 10) Other β- blockers (bisoprolol, betaxolol, acebutolol, n = 5)	LVFS	<i>NET</i> : T182C <i>ADRA1D</i> : T1848A, A1905G <i>ADRB1</i> <i>ADRB2</i> <i>ADRA2C</i> <i>CYP2D6</i>	-LVFS improved significantly more with the <i>NET</i> 182T allele than the <i>NET</i> 182CC genotype (CC: 3.7±7.1; TT+TC: 9.9±7.9%; P=0.019). -LVFS change was lower in patients with the <i>ADRA1D</i> 1848TT genotype (TT: 6.7±7.0%; AA+AT: 10.9±8.5%; P=0.023) and <i>ADRA1D</i> 1905AA genotype (AA: 6.7±7.0%; GG+GA: 10.8±8.4%; P=0.029). - <i>ADRA1D</i> A1848 carrier/ <i>NET</i> T182 carrier haplotype had a significantly greater increase in LVFS (-12.0±8.1) than <i>ADRA1D</i> T1848T/ <i>NET</i> C182C (-1.9±3.8; P=0.022). This difference was not observable with the two other haplotypes evaluated, T1848T/T182 carrier (P=0.065) and A1848 carrier/C182C (P=0.136). -No other significant association between response to β-blockers and all other genotypes evaluated (including <i>ADRB1</i> , <i>ADRB2</i> , <i>ADRA2C</i> and <i>CYP2D6</i> variants).
Troncoso et	33	Chronic HF	Prospective	6	Carvedilol	6-min walk test	<i>ADRB2</i> :	-An improved clinical response was associated with the Glu27

al, 2008 [134]		LV dilatation LVEF <40% NYHA II-III		months	(50 mg/d)	LVEF Heart rate Plasma NE	Gln27Glu	allele for the LVEF (Glu27: 23.6±7.5 to 30.6±11.0%, P<0.01 vs. Gln27: 21.9±9.7 to 27.0±12.0%, P=0.052), and heart rate (Glu27: 83.5±18.0 to 65.6±9.8 bpm, P<0.001 vs. Gln27: 71.7±13.0 to 62.7±9.2 bpm, P=0.092). No direct comparison between genotype groups. -Increases in the 6-min walk test were not statistically significant for homozygous Gln27 patients, but it was for the Glu27 carriers (503±70 m to 525±83 m; P<0.035). -The groups did not differ for plasma NE concentrations.
Vardeny et al, 2008 [137]	30	Stable HF 27 Whites, 1 Black and 2 Hispanics History of LVEF <40% Nondiabetic NYHA II-III	Prospective cohort Non-randomized	Baseline assessment (after ≥30 days HF therapy)	Metoprolol succinate (200mg/d) Carvedilol (25mg BID)	Fasting glucose, insulin, insulin resistance	<i>ADRB2</i> : Glu27Gln, Arg16Gly	-Gln27 patients taking carvedilol had a non-significant trend for lower insulin resistance than Glu27 homozygotes (HOMA-IR: 2.4±2.7 vs. 5.1±0.6, P=0.074). -Patients treated with metoprolol succinate had high insulin resistance regardless of genotype.
Sharp et al, 2009 [156]	52	HF 92% New Zealand Europeans, 8% Maoris or New Zealand Europeans/Maoris LVEF ≤45% NYHA II-IV	Prospective Pharmacokinetic	6 months	Metoprolol at MTD (mean dose 95 mg/d)	Dose HR BP LVEF NT-proBNP NYHA	<i>CYP2D6</i>	-Dose-adjusted concentrations were 3.7 and 10.7-fold higher in subjects with one or zero functional <i>CYP2D6</i> allele compared with the subjects with two functional alleles (P=0.003 and P=0.013, respectively). -S/R enantiomer concentration ratio was associated with genotype groups, (median ratios, 2 functional alleles: 1.6, 1 functional allele: 1.3, and zero functional allele: ~1.0, P=0.0008) -Genotype groups did not differ in the metoprolol-induced changes for any endpoints.
Chen et al, 2009 [242]	959	HF 70% White 30% Black NYHA II-IV	Prospective cohort	10 years	β-blockers	LVEF, LVFS, LVESD, LVEDD, wall thickness	<i>PPP1R1A</i> : Gly147Asp	Genotype did not modulate heart function or wall thickness response to β-blockers.
Baudhuin et al, 2010 [121]	93	HF ≥6 months LVEF ≤45%	Retrospective cohort	14 months	Carvedilol (n=74) or Metoprolol tartrate (n=19)	Response to β-blocker defined as 3 of the following criteria: -Duration of drug titration regimen to achieve target dose vs. standard protocol -Tolerability without exacerbation of HF symptoms -Increase of one class NYHA functional status ≥10% LVEF increase	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly <i>CYP2D6</i> <i>UGT1A1</i>	-No association with β-blockers response or nonresponse. -Significant relation between the carvedilol (but not metoprolol) dose and the <i>ADRB1</i> and <i>CYP2D6</i> genotypes: <i>ADRB1</i> Gly389 homozygotes and <i>CYP2D6</i> poor metabolizers achieved a significantly higher dose of carvedilol (P=0.01 and P=0.02, respectively).

						≥10% distance increase in the 6-minute walking test		
Metra et al, 2010 [113]	183	Chronic HF due to LVEF≤35% Caucasians β-blocker naïve	Prospective Randomized	12 months	Carvedilol (12.5-100 mg/d, mean 36 ± 21 mg/d)	LVEF LVEDD LVESD	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly <i>ADRB2</i> : Arg16Gly, Gln27Glu	-Gly389 homozygotes tended to receive lower doses of carvedilol. -Arg389Gly and Arg16Gly were not related to carvedilol response. -Glu27 homozygotes showed a greater increase in the LVEF, compared to the other patients (Glu27Glu: Δ 13.0±12.2%, Gln27Glu: Δ8.3±11.4%, Gln27Gln: Δ7.1±8.1%, P=0.022 by ANOVA). -No significant difference for LVEDD and LVESD between SNPs after treatment. -A multivariable analysis showed that LVEF changes after long-term carvedilol therapy were determined by the cause of HF (P<0.0001), baseline SBP (P<0.0001), carvedilol dose (P=0.001), and codon 27 genotype (P=0.055).
Saito et al, 2010 [157]	58	Chronic HF Japanese	Retrospective 2 protocols Pharmacokinetic	6-12 months	Carvedilol (20 mg/d)	Oral clearance (CL/F)/Body Weight	<i>CYP2D6</i> : *1/*1, *1/*10, *10/*10, *1/*5, *5/*10, *5/*5	-R- and S-carvedilol oral clearance for the *1/*1 and *1/*10 tended to be the highest. -Two patients with the *5/*10 genotype presented suspected adverse effects related to initial high exposure to carvedilol.
Truijen et al, 2011 [136]	22	Stable HF for ≥3 months LVEF<40% NYHA I-III	Prospective Randomized Crossover	2x 6 weeks	Carvedilol (12.5-37.5mg/d median 12.5mg/d) Metoprolol (50-125mg/d median 75 mg/d)	CV variables in supine and standing positions (HR, BP, mean artery pressure, baroreflex sensitivity...)	<i>ADRB2</i> : [Gly16/Glu27 and Arg16/Gln27] haplotypes	-Supine position: no difference between <i>ADRB2</i> haplotypes or β-blockers. -Postural decline in baroreflex sensitivity with metoprolol was less evident with carvedilol, particularly in the Gly16/Glu27 patients (Gly16/Glu27: P=0.76, Arg16/Gln27: P=0.06 vs. supine). -Upright position: baroreflex sensitivity tended to be higher in Gly16/Glu27 compared to Arg16/Gln27 patients after carvedilol treatment (10.2±7.1 vs. 5.5±3.5 ms/mmHg; P=0.06).
Rau et al, 2012 [120]	528	HF Elderly (≥65 years) LVEF ≤45% NYHA II-IV β-blocker naïve or ≤25% of target dose	Retrospective Sub-study of CIBIS-ELD (double-blind, randomized)	12 weeks	Bisoprolol or carvedilol	Heart rate	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly Ser49Gly <i>CYP2D6</i>	-Interaction between <i>ADRB1</i> genotype and the β-blocker allocated (P<0.0001). -The differences between genotypes were not apparent in the sinus rhythm patients. -AF patients homozygous for Arg389 had a lower carvedilol-induced heart rate reduction than carriers of at least one Gly389 allele (mean difference, 12 bpm; P<0.0001). -Immediate response to carvedilol did not differ between genotypes. -No significant interaction between the responses to β-blockers and Ser49Gly or <i>CYP2D6</i> polymorphisms.
de Peuter et al, 2013 [80]	21	Stable HF LVEF ≤40% NYHA I-III Sinus rhythm	Prospective Randomized Open-label Crossover	2x 6 weeks	Carvedilol (25 mg BID) or Metoprolol succinate (200	Primary outcome: sympathetic activity as measured by 123I-MIBG myocardial	<i>ADRB2</i> : Arg16Gly, Gln27Glu	-Arg16/Gln27 patients had a significant difference of I-MIBG washout between treatment with carvedilol (11.0±5.6%) and metoprolol (21.8±3.6%) after 6 weeks (P=0.04). The same happened for Gly16/Glu27 patients (carvedilol: 16.1±4.8%,

		ACEi or ARB and β -blocker >3 months	Masked outcome assessments		mg/d)	washout.		metoprolol: 22.6 \pm 4.6%, P=0.02).
Miranda et al, 2014 [105]	28	HF LVEF <45% NYHA II-III Outpatient β -blocker naïve Medication stable \geq 4 weeks	Prospective	3 months	Carvedilol	Sympathetic neuronal integrity estimated by heart/mediastinum uptake ratio (H/M) Sympathetic activation estimated by washout rate (WR)	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly, Ser49Gly	-Arg389 homozygotes had a worse initial adrenergic profile but a greater improvement after therapy in late (4 h) H/M MIBG uptake (before: +1.54 vs. after: +1.66, P=0.035). -Gly49 carriers had a better initial adrenergic profile (early (30 min) H/M MIBG uptake). -Gly49 carriers had a better response in WR during carvedilol therapy compared to the Ser49Ser group (Gly49: -0.094 vs. Ser49Ser: +0.691, P=0.039).
Nikolic et al, 2013 [243]	52	Stable chronic HF \geq 4 weeks Caucasians NYHA II-III LV systolic or/and diastolic dysfunction	Prospective Cross-sectional study Pharmacokinetic	\geq 3 months	Carvedilol (6.25–50 mg)	Clearance	<i>CYP2D6</i> *4	- <i>CYP2D6</i> genotype did not influence carvedilol clearance.
Shihmanter et al, 2014 [158]	93	Stable HF NYHA II-III	Retrospective chart review	4.2 \pm 2.1 years	Carvedilol (22.7 \pm 13.2 mg/d)	BP Heart rate LVEF NYHA functional class	<i>CYP2D6</i> : *1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *9, *10, *17, *41	-Carvedilol dose, heart rate and BP did not differ between phenotype groups. -No significant association with carvedilol dose, number of adverse events or any endpoint.
Lee et al, 2016 [116]	82	Stable HF Korean NYHA II-III LVEF \leq 45%	Prospective Interventional cohort	52 weeks	Bisoprolol (5mg/d)	LVEF Heart rate 6-min walk distance	<i>ADRB1</i> : Arg389Gly	- <i>ADRB1</i> Arg389Arg patients received significantly larger doses of bisoprolol than Gly389 carriers (5.26 \pm 2.62 mg vs. 3.96 \pm 2.05 mg, P=0.022). -No significant difference in heart rate reduction between the two groups (-8.9 \pm 14.8 bpm vs. -11.9 \pm 15.1 bpm, P=0.43). -No significant difference in baseline or final LVEF or change in 6-min walk distance between the <i>ADRB1</i> Arg389Arg and Gly389 carrier patients.