

réalités



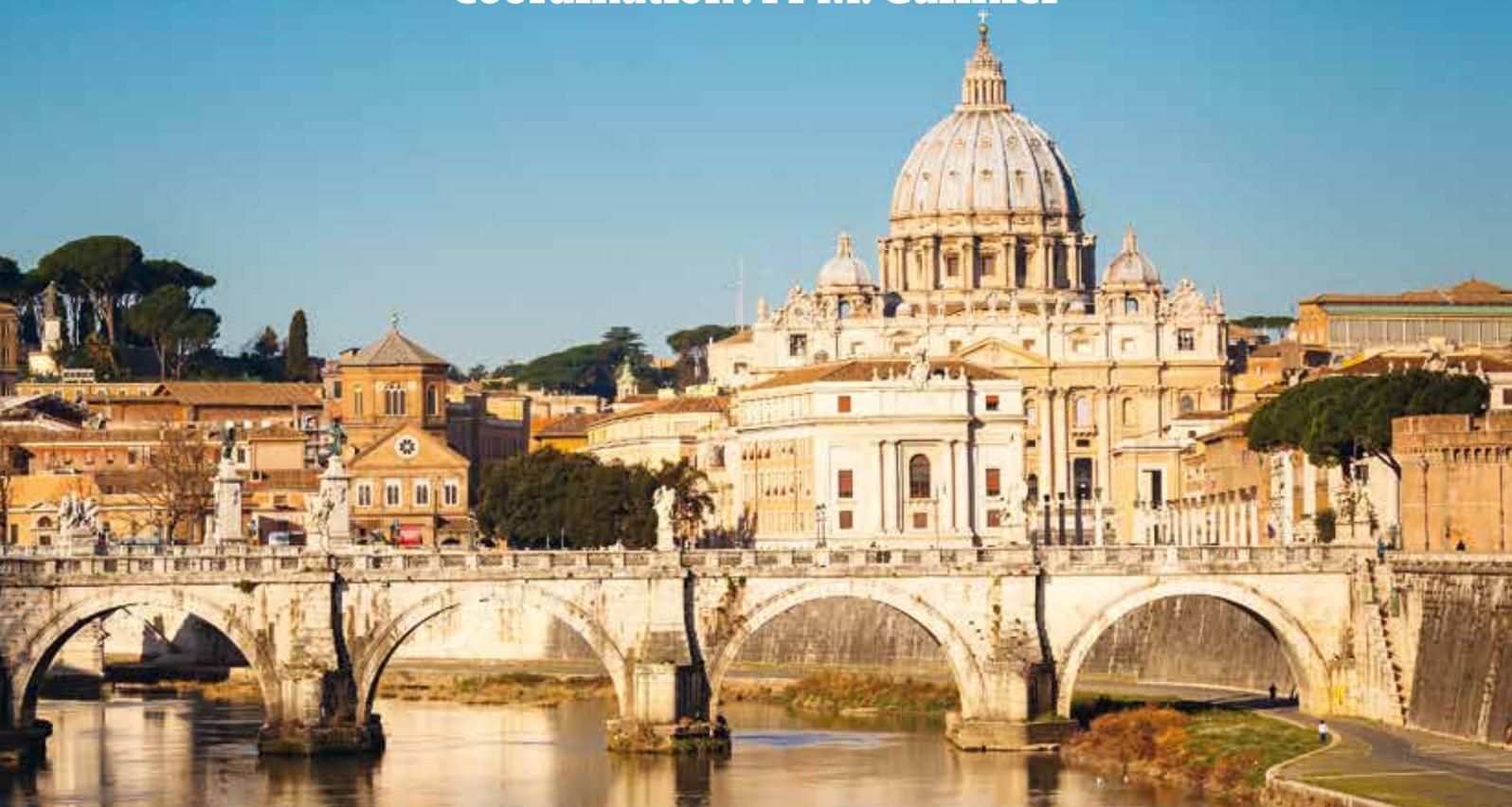
Mensuel # 321 • Octobre 2016
Cahier 2

CARDIOLOGIQUES

European Society of Cardiology 2016

Actualités dans l'insuffisance cardiaque

Coordination : Pr M. Galinier



Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien des laboratoires  NOVARTIS

réalités

CARDIOLOGIQUES

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières,
Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin,
Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret,
Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège,
Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2016

Sommaire

Des recommandations à la pratique	4
Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée	8
Fibrillation atriale et insuffisance cardiaque	9
Mort subite et insuffisance cardiaque	10
Télesurveillance et insuffisance cardiaque	11
Syndrome d'apnée du sommeil et insuffisance cardiaque	12
Oncologie et insuffisance cardiaque	13

Compte rendu coordonné par le Pr Michel Galinier
Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

Le Pr M. Galinier a déclaré les liens d'intérêts suivants : participation à des boards et conférences pour les laboratoires Novartis, Pfizer et Vifor. Les coauteurs de ce compte rendu n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans ce numéro.

Photo de couverture : ©S.Borisov@shutterstock

Actualités dans l'insuffisance cardiaque

M. GALINIER^{1,2,3}, O. LAIREZ^{1,4}, P. FOURNIER¹,
E. CARIOU¹, C. DELMAS^{1,3}, C. BIENDEL-PICQUET¹, J. RONCALLI^{1,3}

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III; Faculté de Médecine, TOULOUSE.

⁴ Service de Médecine nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie en constante évolution. En l'absence de nouveautés concernant son traitement médical, l'actualité est venue de sa prise en charge électrique avec une remise en cause des recommandations sur les indications du défibrillateur automatique au cours des cardiopathies non ischémiques par l'étude DANISH. La télésurveillance du signal électrique embarquée au sein des défibrillateurs et/ou stimulateurs multisites a également fait l'objet de deux essais négatifs : REM-HF et MORE-CARE.

Quant aux dernières recommandations sur l'insuffisance cardiaque, elles ont fait l'objet de nombreuses mises au point, notamment à partir des sous-analyses de l'étude PARADIGM-HF. Au cours de cet essai, une relation de type courbe en U a été retrouvée entre kaliémie et mortalité, la kaliémie idéale de l'insuffisant cardiaque se situant entre 4,5 et 4,9 mmol/L, et il a été montré que le LCZ696 diminuait les biomarqueurs de fibrose myocardique.

La prise en charge des apnées du sommeil au cours de l'insuffisance cardiaque reste un défi puisque, un an après les résultats négatifs de l'étude SERVE-HF évaluant le traitement des apnées centrales par ventilation auto-asservie, l'essai SAVE n'a pu démontrer de bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire de la PPC au cours des apnées obstructives chez les patients en situation de prévention secondaire.

Enfin, grâce aux récentes recommandations en oncocardiologie, les cardiologues possèdent maintenant des conduites à tenir précises pour prendre en charge la toxicité myocardique des chimiothérapies.

Des recommandations à la pratique

Trois mois après la présentation à Florence des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque [1], son congrès annuel tenu à Rome a été l'occasion d'analyser, parfois de critiquer, et surtout d'intégrer ces dernières, permettant de passer de la théorie à la pratique.

>>> **La définition de l'insuffisance cardiaque** a été précisée par A.A. Voors *et al.* (2938). Il s'agit d'un syndrome clinique caractérisé par la présence de symptômes typiques pouvant être accompagnés ou non de signes cliniques et lié à une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle entraînant une diminution du débit cardiaque et/ou une élévation des pressions intracardiaques, au repos ou lors d'un stress. Donc, en l'absence de symptôme, il ne faut pas parler d'insuffisance cardiaque mais de dysfonction myocardique.

>>> **La nouvelle classification de l'insuffisance cardiaque** distingue maintenant, à côté des formes à fraction d'éjection réduite (ICFER) définies par une FE < 40 % et à fraction d'éjection préservée (ICFEp) définies par une FE ≥ 50 %, une forme à fraction d'éjection intermédiaire (ICFEi), comprise entre 40 et 50 %, qui représente environ 20 % des patients et qui, en l'absence de données spécifiques, se rapproche pour ses critères diagnostiques et sa prise en charge thérapeutique davantage de l'ICFEp que de l'ICFER (*tableau 1*).

>>> **Les valeurs seuils diagnostiques des peptides natriurétiques** ont été revues à la baisse afin d'obtenir la meilleure valeur prédictive négative, permettant essentiellement d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque si leur taux est < 35 pg/mL pour le BNP et à 125 pg/mL pour le NT-proBNP. Si un suivi biolo-

Types d'IC	ICFER	ICFEi	ICFEp	
Critère	1	Symptômes ± signes cliniques d'IC		
	2	FEVG < 40 %	FEVG 40-49 %	FEVG ≥ 50 %
	3	-	1. Taux de peptides natriurétiques élevés : BNP ≥ 35 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 125 pg/mL 2. Au moins un des facteurs additionnels : a. Une anomalie structurelle cardiaque : HVG, dilatation OG (> 34 mL/m ²) b. Une dysfonction diastolique : E/e' ≥ 13 ou e' < 9 cm/s	

TABLEAU 1 : Recommandations ESC 2016 : définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, intermédiaire et préservée (d'après [1]).

gique avec des biomarqueurs est utilisé – ce qui n'est toujours pas recommandé – il ne doit reposer, en cas de prescription d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 et de la néprilysine (IRAN), que sur le NT-proBNP, le BNP étant pharmacologiquement augmenté par le sacubitril qui empêche sa dégradation en bloquant l'endopeptidase neutre.

>>> **Le diagnostic des ICFEi et des ICFEi** repose sur la recherche à l'échocardiographie d'éléments en faveur d'une dysfonction diastolique par la présence d'anomalies structurelles et/ou fonctionnelles : masse ventriculaire gauche indexée élevée (> 115 g/m² chez l'homme et > 95 g/m² chez la femme) ou volume auriculaire gauche indexé augmenté (> 34 mL/m²) ; rapport E/e' élevé (≥ 13) ou onde e' diminuée (< 9 cm/s).

>>> L'importance de la prise en charge initiale de l'**insuffisance cardiaque aiguë** (ICA) a été soulignée par P. Ponikowski *et al.* (2992) afin de diminuer la mortalité précoce. S'inspirant de la prise en charge des syndromes coronariens aigus, la prise en charge de l'ICA doit comprendre deux phases successives :
 – une urgente, dès le premier contact médical, recherchant une menace vitale (choc cardiogénique et/ou détresse respiratoire)

devant conduire à la mise en œuvre immédiate d'un support circulatoire et/ou ventilatoire où la contreimpulsion par ballonnet intra-aortique n'a plus sa place ;
 – une immédiate durant les 60 à 120 premières minutes, au cours de laquelle il faut identifier les étiologies aiguës nécessitant une prise en charge spécifique et rapide, regroupées sous l'acronyme "CHAMP" : C pour syndrome Coronarien aigu, H pour urgence Hypertensive, A pour Arythmies, M pour causes Mécaniques aiguës et P pour embolie Pulmonaire (*fig. 1*).

Cette prise en charge repose ainsi sur la rapidité et la réactivité des intervenants, l'identification des situations d'urgence et des causes spécifiques à traiter immédiatement, et s'inscrit dans la perspective d'une amélioration de la sortie hospitalière avec une optimisation des traitements et du suivi afin d'éviter les réhospitalisations précoces.

>>> **Peu de progrès ont été réalisés sur le plan thérapeutique** mais, en attendant les résultats des études en cours avec la sérélaxine, la place des vasodilatateurs a été précisée, les dérivés nitrés intra-veineux pouvant être utilisés si la pression artérielle systolique est > 90 mmHg (et non 110 comme antérieurement) en

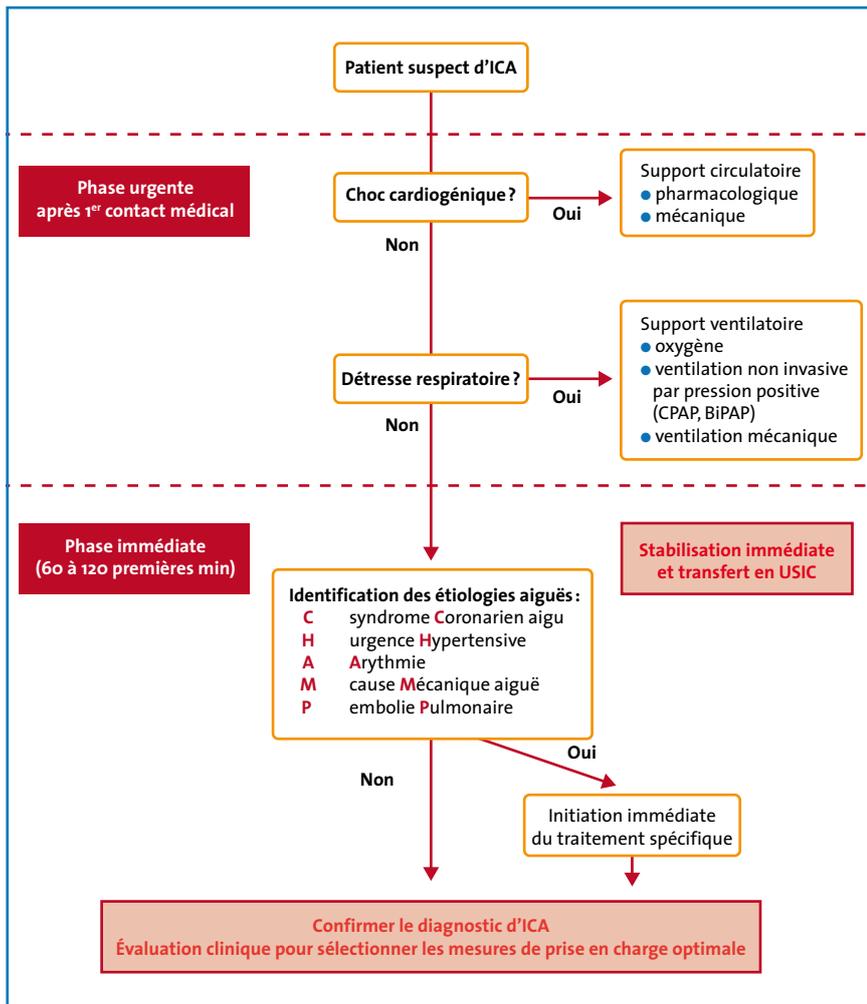


FIG. 1: Recommandations ESC 2016 pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë (d'après [1]).

l'absence de symptômes d'hypoperfusion [1]. Quant aux inotropes, ils se résument le plus souvent à la dobutamine, l'action vasodilatatrice du lévosimendan [2] limitant son indication, et sont contre-indiqués si la PAS est < 85 mmHg.

>>> La stratégie afin d'éviter les réhospitalisations précoces a été précisée par les nouvelles recommandations, les patients à leur sortie devant être hémodynamiquement stables, avoir une volémie normale sous traitement oral et une fonction rénale stabilisée depuis au moins 24 heures. L'inclusion dans un programme d'éducation thérapeutique est hautement souhaitable et

les patients doivent revoir leur médecin généraliste dans la semaine qui suit, rejoignant ainsi les mesures du programme PRADO qui se met progressivement en place en France. Ces règles sont particulièrement importantes à l'issue de la première décompensation, après laquelle existe une phase de transition de quelques mois durant laquelle une optimisation rapide du traitement doit permettre d'éviter de nombreuses réhospitalisations.

>>> Les messages clés de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique ont été résumés par A.A. Voors

et al. (2942). Pour retarder la survenue d'une IC, il faut optimiser le contrôle de l'HTA, utiliser les statines chez les patients à haut risque de coronaropathie et chez ceux porteurs d'une cardiopathie ischémique, et prescrire des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des bêtabloquants chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique.

Le traitement de l'ICFEr peut être résumé en 10 points (fig. 2) :

1. **En première intention**, rester fidèle, d'une part, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) – en réservant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) en cas d'intolérance à ces derniers (toux, par exemple) – et, d'autre part, aux bêtabloquants qui peuvent être débutés simultanément (classe I, niveau A) en les augmentant progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée la plus proche possible des doses cibles validées.

2. Utiliser parallèlement les diurétiques pour contrôler les symptômes et les signes congestifs et en diminuer la posologie si le patient s'améliore (classe I, niveau B).

3. **En deuxième intention**, si le patient demeure symptomatique et la FE reste $\leq 35\%$, introduire un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM) à condition que la fonction rénale l'autorise (le débit de filtration glomérulaire estimé [DFG] devant être ≥ 30 mL/min/m²; classe I, niveau A).

4. **En troisième intention**, si le patient demeure symptomatique et la FE reste $\leq 35\%$, trois possibilités peuvent être proposées en fonction des situations cliniques; elles peuvent être combinées et ne s'excluent donc pas :

4.1. Si le patient tolère une pleine dose d'IEC (équivalente à 10 mg \times 2 d'énalapril) ou d'ARA2, il faut substituer ces médicaments par un IRAN – associant

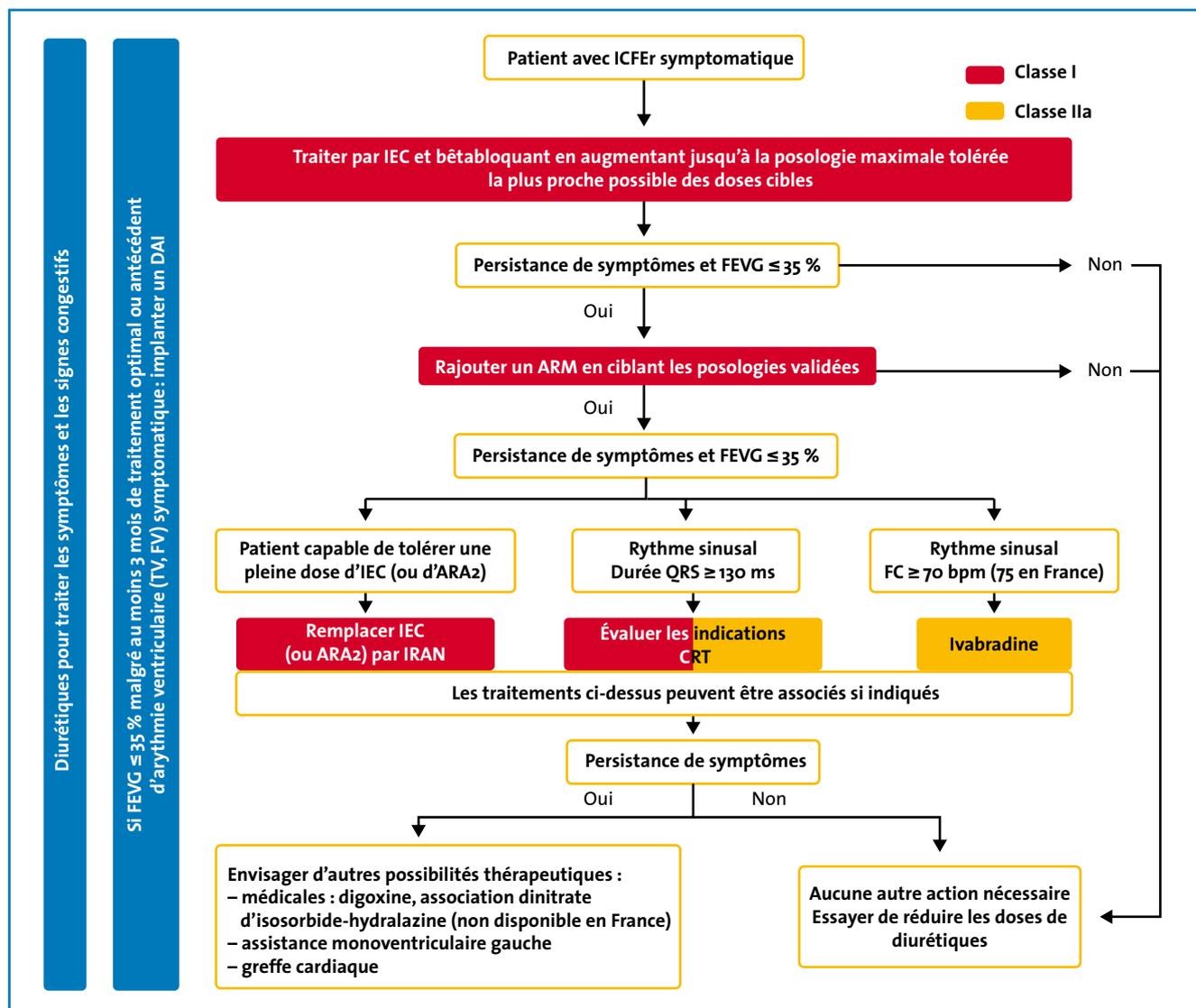


Fig. 2 : Algorithme de traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (Recommandations 2016) (d'après [1]).

un ARA2 (le valsartan) et un inhibiteur de la néprilysine (le sacubitril) (classe I, niveau B) – qui augmente les taux des peptides natriurétiques endogènes. On débutera à la posologie de 49/51 mg 2 fois par jour, en doublant la dose – à 97/103 mg 2 fois par jour – après 1 mois en l'absence d'hypotension symptomatique, d'altération de la fonction rénale ou d'hyperkaliémie.

4.2. Si le patient est en rythme sinusal et la fréquence cardiaque ≥ 70 bpm (75 en France) malgré une dose maxi-

male tolérée de bêtabloquant, l'ivabradine peut être utilisée (classe IIa, niveau B), en débutant à la posologie de 5 mg 2 fois par jour et en l'augmentant en cas de persistance d'une tachycardie sinusale à 7,5 mg 2 fois par jour après 1 mois.

4.3. Si le patient est en rythme sinusal et la durée du QRS ≥ 130 ms, les possibilités de mise en place d'un stimulateur multisite (CRT) doivent être appréciées en tenant compte de la morphologie du QRS et de sa durée, les meilleures indi-

cations concernant les patients ayant un BBG (classe I, niveau A si QRS ≥ 150 ms ; classe IIa, niveau B si QRS entre 130 et 149 ms), alors que le CRT est contre-indiqué si la durée du QRS est < 130 ms (classe III, niveau A).

5. Un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiqué en prévention primaire chez les patients en stade II à III de la NYHA si la FE reste ≤ 35 % malgré un traitement optimal instauré depuis au moins 3 mois ou en prévention secon-

Comorbidités	Classe	Niveau
<p>Carence martiale</p> <p>Le fer carboxymaltose par voie IV peut être utilisé chez les patients symptomatiques avec une ICFE réduite et une carence martiale définie par une ferritinémie < 100 µg/L ou un CST < 20 % et une ferritinémie entre 100 et 299 µg/L, afin d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et les capacités à l'exercice.</p>	Ila	A
<p>Diabète</p> <p>La metformine peut être utilisée en 1^{re} ligne de traitement du contrôle glycémique chez les patients insuffisants cardiaques diabétiques en l'absence de contre-indication.</p>	Ila	C

TABLEAU II : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en IC (d'après [1]).

daire après une arythmie ventriculaire symptomatique (TV, FV), seul ou associé à un CRT (classe I, niveau A).

6. Ne pas rajouter à l'association IEC-ARM un ARA2 ou un inhibiteur de la rénine en raison du risque d'hyperkaliémie et/ou d'insuffisance rénale (classe III, niveau C), les ARA2 pouvant éventuellement être associés aux IEC chez les patients ne tolérant pas les ARM (classe IIb, niveau C), ce qui reste une situation rare.

7. Rechercher une carence martiale et la traiter par voie intraveineuse en utilisant le fer carboxymaltose (classe IIa, niveau A) afin d'améliorer les symptômes et la performance à l'effort, ce traitement ne pouvant être administré qu'en milieu hospitalier (tableau II).

8. En quatrième intention, en cas de persistance de symptômes malgré les mesures thérapeutiques ci-dessus, peuvent alors être envisagées, en fonction de l'âge du patient et des circonstances cliniques :

8.1. Une optimisation du traitement médical par l'adjonction de digoxine ou d'une association dinitrate d'isosorbide-hydralazine (médicament non disponible en France) (classe IIb, niveau B), cette dernière thérapeutique étant surtout utile chez les patients afro-américains en association avec les IEC et, en France, chez les insuffisants rénaux en cas de contre-indication aux IEC.

8.2. Une assistance circulatoire mono-ventriculaire gauche, soit en pont vers la transplantation (classe IIa, niveau C), soit en traitement définitif en cas de contre-indication à la greffe (classe IIa, niveau B) et à condition que la fonction systolique ventriculaire droite l'autorise.

8.3. Une transplantation cardiaque en l'absence de contre-indication.

9. Traiter par pression positive continue (PPC) les apnées du sommeil obstructives mais, en cas d'apnée du sommeil centrale prédominante, ne pas traiter par ventilation servo-assistée (classe III, niveau B) (tableau III).

10. Établir un plan de soins personnalisés pour chaque patient avec une

approche multidisciplinaire comportant une éducation thérapeutique (classe I, niveau A) et, si possible, une activité physique d'endurance (classe I, niveau A).

>>> **Les analyses post-hoc de l'étude PARADIGM-HF** continuent d'enrichir nos connaissances sur l'association sacubitril-valsartan. Ainsi, chez les patients aux antécédents d'infarctus du myocarde chez lesquels les IEC avaient démontré par le passé leur bénéfice en diminuant non seulement le risque de décès et d'hospitalisation, mais également en réduisant le risque d'un nouvel infarctus, L. Mogensen *et al.* (2818) ont démontré que le bénéfice du LCZ696, comparativement à l'énalapril, persistait sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque, décès cardiovasculaires et hospitalisations pour IC, mais qu'il n'avait pas d'effet spécifique significatif supplémentaire sur les événements coronariens, infarctus fatal ou non.

La controverse entre J.J.V. McMurray (148) et G.M.C Rosano (149) sur l'utilisation ou non en première intention du LCZ696, promu par les recommandations américaines (mais non européennes au même titre que les IEC ou les ARA2), a été l'occasion de revoir les

Comorbidités	Classe	Niveau
<p>Apnées du sommeil</p> <p>La ventilation auto-asservie est contre-indiquée chez les patients avec une ICFE réduite et une apnée du sommeil centrale prédominante en raison d'une augmentation de la mortalité toutes causes et cardiovasculaire.</p>	III	B
<p>Diabète</p> <p>Les thiazolidinediones (glitazones) sont contre-indiquées chez les patients avec une IC, en raison du risque d'aggravation de l'IC et d'augmentation des hospitalisations pour IC.</p>	III	A
<p>Pathologies rhumatologiques</p> <p>Les AINS et les inhibiteurs de la Cox-2 sont contre-indiqués chez les patients avec IC en raison du risque d'aggravation de l'IC et d'augmentation des hospitalisations pour IC.</p>	III	B

TABLEAU III : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des comorbidités des patients en IC (d'après [1]).

différences entre IRAN et IEC, issues le plus souvent des analyses en sous-groupe de PARADIGM-HF. Le bénéfice du LCZ696 est indépendant des caractéristiques des patients – âge, statut glycémique, fraction d'éjection (qui était toujours $\leq 40\%$), niveau tensionnel, traitement associé, dose de bêta-bloquant \geq ou $< 50\%$ de la posologie

maximale théorique, prescription ou non d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes – et de la posologie du produit.

Les effets du LCZ696 sur les biomarqueurs de fibrose myocardique ont été précisés par E.D. Meora (5126) à partir de l'évolution de sST2, TIMP-1 et de

l'aldostérone entre T0 et le 8^e mois de traitement. Par rapport à l'énalapril, on observe une diminution significative plus importante, respectivement de -7 %, -4 % et -6 %. Seules les valeurs sST2 apparaissent de manière indépendante reliées au pronostic, que ce soit à l'état de base ou sous traitement.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

A l'opposé de l'ICFEr, le traitement de l'ICFEp ainsi que celui de l'ICFEi ne reposent sur aucune stratégie validée par des preuves scientifiques, mais uniquement sur un consensus d'experts comme l'a rappelé P. Nihoyannopoulos (3251). En effet, les cinq grands essais thérapeutiques consacrés à l'ICFEp n'ont pu démontrer une diminution significative de la morbi-mortalité et les recommandations se limitent à la prescription de diurétiques pour contrôler les symptômes et les signes congestifs, au traitement étiologique et à la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires ou non, aboutissant à une médecine personnalisée (*tableau IV*).

Du débat entre A.G. Fraser, Z. Perisie et E. Donal (3252) consacré à ce sujet, il ressort que l'ICFEp n'est pas une maladie unique et homogène mais un syndrome protéiforme, à la physiopathologie complexe, dépendant de l'étiologie dominante et associé à diverses comorbidités [3]. Si l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche est le dénominateur commun de ce syndrome, responsable de la dyspnée et de la rétention hydrosodée et rendant compte de

Recommandations	Classe	Niveau
Les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires doivent être systématiquement recherchées et traitées par des interventions efficaces et sûres pour améliorer les symptômes, la qualité de vie et/ou le pronostic.	I	C
Les diurétiques doivent être utilisés chez les patients congestifs pour améliorer les symptômes et les signes.	II	B

TABLEAU IV : Recommandations ESC 2016 pour le traitement des insuffisances cardiaques à fraction d'éjection préservée ou intermédiaire (d'après [1]).

la nécessité de contrôler la volémie, le traitement de fond des ICFEp est avant tout étiologique. Ainsi, il n'existe probablement pas de traitement uniforme de l'ICFEp, les choix des thérapeutiques devant se faire au cas par cas, en fonction de l'étiologie et donc du processus physiopathologique dominant. Une analyse phénotypique précise – prenant en compte les données cliniques, étiologiques, biologiques, échocardiographiques et les comorbidités, voire les résultats de l'IRM myocardique et de la scintigraphie au diphosphonate – est donc nécessaire afin d'aboutir à une classification physiopathologique des différentes formes d'ICFEp et de proposer un traitement adapté [3, 4]. Les principales étiopathogénies sont :

- les formes par surcharge barométrique (dominées par la cardiopathie hypertensive);
- les formes par surcharge volumétrique, avec l'obésité morbide et l'insuffisance rénale;
- les formes par atteinte myocardique avec, d'une part, la cardiomyopathie propre au syndrome métabolique et au diabète et, d'autre part, les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives, sans oublier la cardiopathie ischémique.

Une place de plus en plus importante au sein des étiologies des ICFEp est occupée par l'amylose sénile, ou amylose à transthyrétine sauvage, par opposition à l'amylose à transthyrétine mutée, maladie familiale de transmission autosom-

mique dominante, qui est une pathologie sporadique d'expression quasi exclusivement cardiaque, à l'exception du syndrome du canal carpien qui prédomine chez l'homme de plus de 60 ans [5]. Tout comme l'ICFEP, sa prévalence augmente avec le vieillissement de la population [6] et une récente série autopsique retrouvait 17 % d'amyloses à transthyrétine sauvage dans une population de patients avec ICFEP, taux pouvant dépasser 60 % chez les patients de 90 ans et plus. En l'absence de biomarqueur diagnostique et du fait d'une localisation quasi exclusive au niveau du cœur, son diagnostic a longtemps été méconnu devant la réticence légitime des cardiologues à obtenir, à cet âge, la preuve histologique de l'amylose par la réalisation de biopsies myocardiques. La découverte récente et fortuite que les cœurs atteints d'amylose à transthyrétine fixaient les diphospho-

nates technétiés lors des scintigraphies osseuses a permis de développer un outil diagnostique non invasif complétant les données de l'IRM myocardique. Ce nouvel outil a ouvert la voie à de nouveaux travaux dans le domaine de l'exploration étiologique de l'ICFEP, confirmant que, dans une population de patients de plus de 60 ans, 13 à 18 % avaient une fixation myocardique de traceurs osseux compatible avec la présence de dépôts amyloïdes [7, 8].

Pour les patients les plus gravement atteints, un dispositif mis en place par voie percutanée, créant une petite communication interauriculaire afin de faire baisser les pressions auriculaires gauches à l'effort par ce *shunt* gauche-droit, a été testé chez 66 patients au cours de l'étude REDUCE-HF [9]. Cet essai a démontré la faisabilité et la sécurité de

cette technique avec 97 % de succès d'implantation, sans aucune complication périprocédurale. Une réduction des pressions capillaires au repos et à l'effort a été observée chez 71 % des patients, avec une amélioration de la classe de la NYHA ainsi que de la distance de marche au test de 6 minutes et une dilatation modérée des cavités droites, sans qu'il y ait cependant de variation du NT-proBNP.

En attendant des éventuels progrès, il faut, comme l'a souligné Z. Vered (3253), se contenter de contrôler les symptômes et les signes congestifs par les diurétiques et de prendre en charge les étiologies et les comorbidités, qui y sont particulièrement fréquentes, par des interventions efficaces et sûres. En cas d'apnée du sommeil centrale prédominante, la ventilation servo-assistée est utilisable.

Fibrillation atriale et insuffisance cardiaque

Une controverse a opposé H. Holnloser (150) et J. Bauersachs (151) sur la place de la digoxine dans le traitement de la fibrillation atriale permanente.

Selon les recommandations 2016, en cas d'échec des seuls bêtabloquants à ralentir la fréquence ventriculaire, la digoxine peut leur être associée (classe IIa, niveau B). La cible de la fréquence cardiaque est alors située entre 70 et 90 bpm, bien qu'une valeur < 100 bpm reste acceptable, un contrôle trop strict de la fréquence cardiaque < 70 bpm pouvant être délétère.

En effet, alors qu'en rythme sinusal une fréquence cardiaque > 80 bpm

est associée à une mortalité accrue, en cas de fibrillation atriale cela n'est vrai que si la fréquence ventriculaire est > 100 bpm [10, 11].

Ainsi la digoxine, qui est plus active sur le contrôle de la fréquence cardiaque au repos qu'à l'effort, peut être recommandée pour contrôler la fréquence ventriculaire des patients sédentaires ou quand les bêtabloquants sont mal tolérés (notamment en cas d'hypotension artérielle) ou contre-indiqués.

Quant à l'ablation par radiofréquence, qui fait son apparition dans les recommandations 2016 (classe IIb, niveau B), elle est indiquée lorsqu'il persiste des symptômes ou des signes cliniques

d'insuffisance cardiaque malgré un traitement médical optimal et une fréquence cardiaque contrôlée.

Une méta-analyse de 15 études regroupant 1464 patients a montré que l'ablation permettait de maintenir le rythme sinusal chez 66 % d'entre eux.

Par ailleurs, les patients insuffisants cardiaques ayant une fibrillation atriale non valvulaire et éligibles à un traitement anticoagulant doivent plutôt être traités par un anticoagulant oral direct que par un antivitamine K (classe IIa, niveau B), du fait de la réduction des hémorragies cérébrales et de la mortalité sous l'effet de ces nouveaux anticoagulants.

Mort subite et insuffisance cardiaque

La mort subite représente l'une des principales causes de décès au cours de l'insuffisance cardiaque. Elle est essentiellement liée aux troubles du rythme ventriculaire. Le défibrillateur automatique implantable devrait ainsi constituer sa meilleure prévention, ce qui est effectivement le cas au cours des cardiopathies ischémiques.

Cependant, d'une part, le DAI ne prévient environ que 50 % des cas de mort subite et, d'autre part, malgré une recommandation de classe I et de niveau B, son niveau de preuve en prévention primaire au cours des cardiomyopathies dilatées non ischémiques est faible, provenant essentiellement de l'analyse en sous-groupe des essais SCD-HeFT et COMPANION, déjà anciens et dans lesquels le traitement médicamenteux n'était pas optimal. Ses critères d'indication prophylactique sont calqués sur ceux de la cardiopathie ischémique où la recommandation est I/A : patients insuffisants cardiaques symptomatiques présentant une FE < 35 % après 3 mois de traitement médical. C'est dire tout l'intérêt de l'étude DANISH rapportée par L. Køber (1220).

Réalisé au Danemark, cet essai contrôlé, conduit en ouvert selon la méthode PROBE [12], a inclus 1 116 patients porteurs d'une cardiopathie dilatée non ischémique, primitive pour 76 %, post-hypertensive, valvulaire ou autre pour 24 %, en classe II/III de la NYHA. Leur FE était < 35 % avec un NT-proBNP > 200 pg/mL. Les patients inclus étaient traités de manière optimale avec notamment 92 % de bêtabloquants et 52 % d'antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM), stratifiés en fonction d'un traitement électrique associé par multisite (60 % des cas), ayant ou non été implantés d'un défibrillateur automatique implantable. Au terme

d'un suivi moyen de 68 mois, cette étude n'a retrouvé aucun effet du DAI sur la mortalité totale – qui était le critère primaire – et la mortalité cardiovasculaire malgré une diminution de 50 % du risque de mort subite (fig. 3). Les résultats sont homogènes dans les différents sous-groupes, sauf pour l'âge, les sujets les plus jeunes (< 68 ans) semblant tirer un bénéfice du DAI avec une diminution significative de 36 % de la mortalité totale.

Les effets secondaires liés aux DAI – infections, chocs inappropriés – ne peuvent expliquer à eux seuls ces résultats par une augmentation de la mortalité non subite. Il est ainsi possible qu'au cours des cardiomyopathies dilatées non ischémiques, les arythmies ventriculaires sévères ne soient qu'un témoin de la déchéance myocardique et annoncent un décès hémodynamique proche.

En attendant une éventuelle modification des recommandations européennes (qui n'ont que 3 mois d'existence, ce qui témoigne du caractère éphémère de nos connaissances), il faut, selon

C. Leclercq (1221), améliorer la sélection des patients porteurs de cardiomyopathie dilatée non ischémique auxquels proposer un DAI : âge < 70 ans, absence de comorbidité sévère.

Quant à la détermination des patients à haut risque rythmique, elle reste un exercice délicat, les paramètres électriques – arythmies ventriculaires au Holter, potentiels tardifs ventriculaires – s'étant par le passé révélés inefficaces et l'étude de l'activation du système nerveux sympathique par la scintigraphie myocardique au MIBG ayant donné des résultats divergents. Actuellement, l'attention se porte sur l'étude d'un substrat comme la fibrose focale ou diffuse recherchée par l'IRM.

Ainsi, A. Lilli (1015) – à partir d'une série de 62 patients insuffisants cardiaques dont 21 ischémiques, d'âge moyen 64 ans, avec une FE moyenne de 33 %, tous appareillés par un défibrillateur après réalisation d'une IRM – a montré que la fibrose myocardique, appréciée par un défaut de clairance du gadolinium, était un marqueur puissant

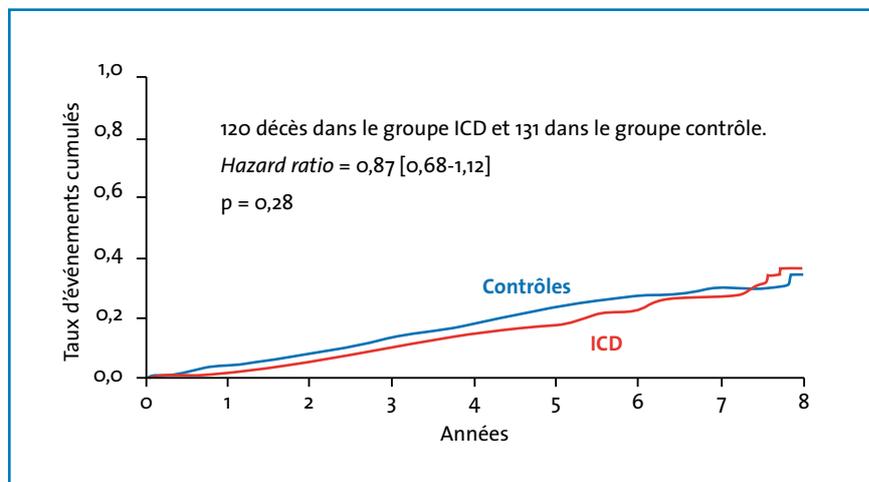


Fig. 3 : Étude DANISH : effet du défibrillateur implantable sur la survie au cours des cardiopathies dilatées non ischémiques (d'après [12]).

de décès et d'arythmies ventriculaires. Tous les patients indemnes de fibrose sont vivants, sans choc approprié, après un suivi de 5,5 ans.

Ainsi, le plus simple en pratique reste d'optimiser le traitement médical capable de réduire le risque de mort subite. À côté des bêtabloquants et des ARM, l'association de sacubitril et de valsartan paraît efficace, ayant dimi-

nué par rapport aux IEC à pleine dose le risque de mort subite.

Un contrôle strict de la kaliémie est également nécessaire. Un travail mené par U.M. Mogensen (220), réalisé à partir des patients de l'étude PARADIGM-HF, a retrouvé une relation de type courbe en U entre kaliémie et mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque. Autant que l'hyperkaliémie, c'est l'hypokaliémie induite

par les diurétiques qui est à craindre car elle augmente le risque d'arythmie. Ainsi, la kaliémie idéale de l'insuffisant cardiaque à ICFer est relativement haute, située entre 4,5 et 4,9 mmol/L. Enfin, en cas de survenue de choc approprié, il faut se poser la question de l'indication éventuelle d'un traitement chirurgical apte à s'opposer à la déchéance myocardique terminale : greffe ou assistance circulatoire définitive.

Télesurveillance et insuffisance cardiaque

Améliorer la surveillance des insuffisants cardiaques pour prévenir les décompensations, et donc réduire le risque d'hospitalisation, s'apparente toujours à la recherche du Graal. La télésurveillance permettant une appréciation à distance de l'état des patients apparaît comme un outil séduisant. Elle peut être réalisée soit de manière non invasive, soit être "embarquée" dans le patient à l'aide d'un appareil ou incorporée à un défibrillateur et/ou un stimulateur.

La télésurveillance non invasive qui permet la mesure de l'état congestif des patients, élément majeur de la progression de la maladie, a été analysée par J. Cleveland (5848). Elle peut être basée sur la surveillance des paramètres cliniques (comme le poids, les symptômes, les œdèmes, la fréquence cardiaque et/ou respiratoire, la pression artérielle et/ou veineuse), des paramètres biologiques (comme l'hématocrite appréciant l'hémoconcentration, les peptides natriurétiques), des outils paracliniques (comme la pléthysmographie veineuse, l'échographie cardiaque – volume auriculaire, veine cave – ou pulmonaire, la bio-impédance thoracique ou de la composition corporelle). Les résultats

sont divergents mais les méta-analyses Cochrane suggèrent son efficacité, à condition que cette surveillance ne soit pas purement automatique mais qu'elle puisse inclure des personnels de santé susceptibles d'assurer parallèlement un "coaching" des patients et d'améliorer ainsi leur prise en charge éducative.

La télésurveillance embarquée au sein des défibrillateurs et/ou stimulateurs multisites – qui permettent une surveillance permanente du signal électrique avec une analyse de la fréquence cardiaque et de sa variabilité, des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire ainsi que l'appréciation de l'activité – a fait l'objet de la présentation en *hotline* de deux études négatives :

>>> L'étude REM-HF, présentée par M.R. Cowie (1223), multicentrique et non aveugle [13], a testé l'intérêt d'une surveillance hebdomadaire de ces paramètres *versus* un groupe contrôle non télésuivi, chez 1 650 patients présentant une ICFer, parfaitement bien traités. Elle n'a retrouvé aucun effet de la télésurveillance, l'*odd ratio* étant de 1 aussi bien pour le critère primaire associant mortalité et hospitalisation cardiovasculaire que pour les critères secondaires

malgré une bonne observance et un suivi excellent. De même, elle n'a identifié aucun sous-groupe qui aurait pu tirer bénéfice de la télésurveillance.

>>> L'étude MORE-CARE, présentée par G. Boriani (1226), est à peu près similaire [14]. Elle a inclus 917 patients présentant une ICEFr, implantés d'un défibrillateur biventriculaire, sous traitement médical optimal, randomisés entre télésurveillance et surveillance classique en centre d'implantation. Après un suivi moyen de 24 mois, aucune différence significative n'a été observée sur le critère primaire, associant mortalité et hospitalisation liée au dispositif. En revanche, pour les critères secondaires, incluant les coûts et l'utilisation des ressources, la télésurveillance est supérieure à la surveillance effectuée en centre, en raison de la réduction des consultations.

Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer ces résultats négatifs qui pourraient être liés :

- soit aux patients, dont le traitement médical et électrique était optimal et ne pouvait donc être amélioré à l'issue de la télésurveillance ;
- soit au paramètre biologique télésuivi, le signal électrique étant probablement

peu intéressant car ne renseignant pas sur l'état hémodynamique, en particulier la rétention hydrosodée;

– soit à l'absence de réactivité du système et/ou des professionnels de santé; ainsi, dans l'étude REM-HF, la survenue d'une alarme n'a abouti que dans seulement 16 % des cas à une modification du traitement.

Des solutions ont été avancées au cours du congrès par F. Kochler (370) pour améliorer la télésurveillance :

– sélectionner les patients nécessitant une optimisation de leur surveillance car à haut risque comme en post-hospitalisation;

– trouver les meilleurs paramètres biologiques à télésurveiller, renseignant sur l'état hémodynamique et, pour le matériel embarqué, la télésurveillance de la pression artérielle pulmonaire est supérieure à celle de l'impédance pulmonaire, source de nombreux faux positifs;

– améliorer la gestion du signal en utilisant des algorithmes diagnostiques inté-

grés, triant les alarmes et stratifiant leur interprétation;

– programmer la stratégie du suivi de la réponse aux alarmes, car rien ne sert de surveiller si cela n'aboutit pas à une action thérapeutique éducative ou médicamenteuse.

Ainsi, l'avenir de la télésurveillance passe probablement par le triptyque suivant : meilleure information, meilleure interprétation, plus d'action et de coopération avec les médecins généralistes.

Syndrome d'apnée du sommeil et insuffisance cardiaque

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est une comorbidité particulièrement fréquente au cours de l'IC dont elle aggrave le pronostic, notamment en stimulant l'activité du système nerveux sympathique, en favorisant l'insulinorésistance, en générant une dysfonction endothéliale, en majorant les conditions de charge cardiaque et en étant source d'arythmie.

Au cours de l'ICFEr, les SAS centraux dominant. Leur prise en charge par ventilation auto-asservie, qui paraissait logique, a cependant conduit à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, notamment subite. Des précisions ont été apportées sur l'étude SERVE-HF [15], qui a conduit à contre-indiquer la ventilation auto-asservie chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques dont la FE est < 45 %, critère d'inclusion de l'essai. Ainsi, il existe une relation entre la diminution de la FE et la majoration de la mortalité cardiovasculaire pour des valeurs de FE < 37 %, laissant espérer une action non défavorable au cours de l'ICFEp.

Cependant, dans cette dernière forme d'IC, ce sont les SAS obstructifs qui sont les plus fréquents. L'étude SAVE présentée par D. McEvoy (2225) en *hotline* avait pour but de déterminer les effets sur le pronostic

cardiovasculaire de la PPC chez des patients présentant un SAS obstructif en situation de prévention secondaire, avec des antécédents de maladie coronarienne ou d'AVC, dont 20 % environ présentaient

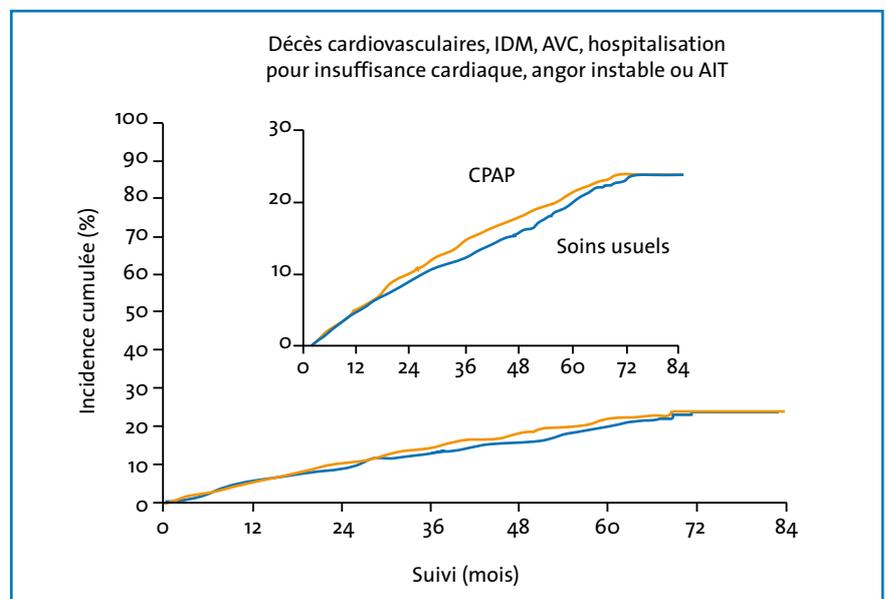


Fig. 4 : Étude SAVE : prévention des événements cardiovasculaires par PPC au cours des apnées du sommeil obstructives (d'après [17]).

une insuffisance cardiaque modérée, correspondant probablement le plus souvent à une IC FEp. Cette étude contrôlée randomisée, réalisée en ouvert, après avoir éliminé par une courte phase de “*run in*” les patients intolérants au masque appliqué avec une basse pression, a inclus 2717 patients âgés de 45 à 75 ans, présentant un SAS obstructif à sévère et traités ou non en sus des soins usuels par PPC.

Après un suivi moyen de 3,7 ans, aucun effet de la PPC, qui était en moyenne appliquée 4 h/nuit, n’a été observé sur le critère primaire composite (**fig. 4**) comportant infarctus, AVC, hospitalisation pour SCA, AIT ou IC et décès cardiovasculaires (HR : 1,10 ; IC 95 % : 0,91-1,32 ; p = 0,34). Aucun événement clinique majeur n’a différé entre les deux groupes : décès cardiovasculaires, morta-

lité toutes causes, infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne. Il n’y a pas eu non plus de diminution de l’incidence de nouveaux cas de diabète de type 2. En revanche, les patients traités par CPAP ont eu une meilleure qualité de vie et moins de symptômes en rapport avec les apnées du sommeil (ronflements, somnolence diurne) que ceux du groupe contrôle, ainsi qu’une réduction des heures de travail perdues du fait des maladies. Ces résultats neutres sont homogènes dans l’analyse en sous-groupes, seuls les patients observant plus de 4 h/nuit la PPC voient leur risque d’AVC diminuer significativement.

Deux lectures de cet essai sont possibles :
– une optimiste, la PPC améliorant les symptômes et la qualité de vie sans effet adverse sérieux et donc en toute sécu-

rité, à la différence de la ventilation auto-asservie dans l’IC FEr ;

– une pessimiste, soulignant l’absence de réduction des événements cardiovasculaires.

Ainsi, au cours de l’insuffisance cardiaque, la recherche d’un SAS doit rester basée sur la clinique et non être systématique, et le traitement des formes obstructives par PPC doit être mis en œuvre uniquement pour améliorer les symptômes, comme l’endormissement diurne, sans promettre aux patients une amélioration de leur pronostic cardiovasculaire. Il reste cependant possible qu’une plus longue durée de ventilation pendant le sommeil, notamment en deuxième partie de nuit, grâce à une meilleure observance, améliorerait le pronostic cardiovasculaire.

Oncologie et insuffisance cardiaque

Plusieurs sessions ont été consacrées aux complications cardiaques des chimiothérapies, dont la prévention et le traitement viennent de faire l’objet de recommandations de la part de la Société Européenne de Cardiologie [16]. Plus qu’une nouvelle spécialité, par sa richesse l’oncologie fait intervenir les surspécialités de notre discipline : insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, rythmologie, HTA...

Selon J. Butler (2009), il existe deux types de toxicité myocardique : une irréversible, comme les complications tardives des anthracyclines, et une réversible, essentiellement secondaire à la prise d’anticorps monoclonaux anti-HER2, notamment le trastuzumab. Ce risque de cardiotoxicité augmente en présence de facteurs prédisposants :

âge > 65 ans, IMC élevé (> 30 kg/m²), HTA, radiothérapie antérieure ou concomitante, traitement antérieur par anthracyclines pour les anti-HER2...

La surveillance cardiologique doit être réalisée, pour chaque patient, selon les mêmes modalités et l’échocardiographie, qui permet à la fois une étude fonctionnelle et morphologique sans irradiation, est l’examen de choix.

Pour les patients traités par anthracyclines, un examen doit être réalisé avant et à la fin du traitement, ainsi qu’en cours de chimiothérapie à partir d’une dose cumulative totale de doxorubicine (ou équivalent) de 240 mg/m² ou chez les patients à haut risque. Pour les patients traités par anti-HER2, un examen doit être réalisé tous les 3 mois durant le traitement et une fois après la fin du

traitement. Une toxicité myocardique est définie par une diminution de plus de 10 % de la FE ventriculaire gauche au-dessous d’une valeur considérée comme normale (50 %) à deux examens séparés de 2 à 3 semaines. Une diminution supérieure à 15 % du stress longitudinal global par rapport à l’état de base est un marqueur précoce de dysfonction ventriculaire gauche. L’utilisation des biomarqueurs afin de détecter une atteinte myocardique précoce durant les chimiothérapies peut être utile mais elle reste discutée. En cas de toxicité myocardique, un traitement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine, IEC ou ARA2 en cas d’intolérance à ces derniers, associé à un bêtabloquant est recommandé en l’absence de contre-indication pour prévenir une aggravation de la dysfonction ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque symptomatique.

Conclusion

Si en matière d'insuffisance cardiaque, ce congrès n'a pas été marqué par la présentation d'essai majeur, il a permis l'assimilation par le monde cardiologique des recommandations les plus récentes, œuvrant à l'amélioration de nos pratiques.

Bibliographie

1. PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016;37:2129-2200.
2. GONG B, LI Z, YAT WONG PC. Levosimendan treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015;29:1415-1425.
3. SHAH SJ, KATZ DH, SELVARAJ S *et al.* Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 2015;131:269-279.
4. SHAH SJ, KATZ DH, DEO RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*, 2014;10:407-418.
5. GERTZ MA, BENSON MD, DYCK PJ *et al.* Diagnosis, prognosis and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015;66:2451-2466.
6. OWAN TE, HODGE DO, HERGES RM *et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2006;355:251-259.
7. GONZÁLEZ-LÓPEZ E, GALLEGU-DELGADO M, GUZZO-MERELLO G *et al.* Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2015;36:2585-2594.
8. BENNANI-SMIREN Y, VICTOR G, RIBES D *et al.* Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016;32:1403-1413.
9. HASENFUSS G, HAYWARD C, BURKHOF D *et al.* A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet*, 2016;387:1298-1304.
10. LI SJ, SARTIPY U, LUND LH *et al.* Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction : findings from the Swedish heart failure registry. *Circ Heart Fail*, 2015;8:871-879.
11. FAUCHIER L, GRIMARD C, PIERRE B *et al.* Comparison of betablocker and digocin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol*, 2009;103:248-254.
12. KÖBER L, THUNE JJ, NIELSEN JC *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2016;375:1221-1230.
13. MORGAN JM, DIMITROV BD, GILL J *et al.* Rationale and study design of the REM-HF study : remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1039-1045.
14. BORIANI G, DA COSTA A, QUESADA A *et al.* Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2016 Aug 28. doi:10.1002/ehj.626
15. COWIE MR, WOHRLE H, WEGSCHEIDER K *et al.* Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*, 2015;373:1095-2105.
16. The task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines. *Eur Heart J*, 2016; 37:2768-2801.
17. McEvoy RD, ANTIC NA, HEELEY E *et al.* CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*, 2016;375:919-931.

