

RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

A. ANCION (1), V. D'ORIO (1), P. LANCELLOTTI (2)

RÉSUMÉ : L'insuffisance cardiaque constitue un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés. Son pronostic reste mauvais. Les nouvelles recommandations européennes pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque permettent de valider les dernières avancées dans le domaine. Cet article se concentre sur la définition, la classification et le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. En effet, de nouvelles perspectives sont à prendre en considération telles que : une nouvelle classification, une nouvelle classe thérapeutique et de nouvelles solutions de télé-monitoring. Par contre, il n'y a pas de modification dans la prise en charge médicamenteuse initiale, l'intégration du patient dans un programme multidisciplinaire, et l'importance du traitement des comorbidités.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance cardiaque chronique - Traitement - Recommandations*

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

SUMMARY : Heart failure is a major public health problem in industrialized countries. Its prognosis remains poor. The new European recommendations for heart failure management allow validation of the latest advances in the field. This article focuses on the definition, classification and treatment of chronic heart failure. Indeed, there are new aspects to consider such as, a new classification, a new therapeutic class and new remote monitoring solutions. On the contrary, there is no change in initial drug therapy, integration of the patient in a multidisciplinary program and the importance of treatment of comorbidities.

KEYWORDS : *Chronic heart failure - Treatment - Guidelines*

INTRODUCTION

Depuis les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC) de 2012 (1), de nombreuses modifications, en termes de définition, de classification, de traitement, et de niveaux de preuves ont été avancées. L'IC est fréquente et qualifiée de véritable pandémie du monde occidental. Une personne sur 6 de plus de 65 ans se présentant aux urgences pour une dyspnée souffre d'IC méconnue (2). En considérant le vieillissement de la population, cela représente un nombre important de patients qui va s'accroître inévitablement dans les 20 prochaines années. L'IC est une pathologie grave. Selon les registres les plus récents (3), le taux de mortalité annuel, tous stades confondus, serait de 7 à 17 % selon que le patient ait été hospitalisé ou non. Ce taux de mortalité à 12 mois atteint 50 % pour les patients les plus graves (NYHA IV), ce qui est bien plus élevé que la plupart des maladies cancéreuses. De plus, cette pathologie a un impact économique majeur, en partie lié aux traitements mais surtout secondaire aux hospitalisations. Le risque annuel d'hospitalisation se situe entre 32

et 44 %, auquel s'ajoute le risque de ré-hospitalisation précoce (à 30 jours) qui est de 30 %. Le coût de ces séjours répétés représente environ 2 % du budget des soins de santé en Belgique. Ils sont, par ailleurs, associés à une dégradation fonctionnelle cardiaque et extra-cardiaque qui péjore inexorablement le pronostic des patients (4).

Ces éléments nous contraignent à être attentifs au dépistage et à une prise en charge pertinente de ces patients. La Société Européenne de Cardiologie nous propose une mise à jour de ses recommandations qui doivent nous aider dans cette tâche (5). Nous nous limiterons ici à la problématique de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC), sans aborder les aspects liés à une présentation aiguë d'IC. L'accent sera mis, plus particulièrement, sur les nouveautés de cette mise à jour.

DÉFINITION, DIAGNOSTIC, CLASSIFICATION

L'IC est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes et des signes secondaires à une anomalie cardiaque structurelle et/ou fonctionnelle, qui se traduit par un débit cardiaque diminué et/ou des pressions de remplissage élevées au repos ou à l'effort. La démarche diagnostique est schématisée dans la figure 1. Elle repose, en premier, sur une suspicion clinique qui nécessite le recueil des signes et symptômes (Tableau I), des antécédents du patient (maladie coronaire, hypertension artérielle, exposition à des substances cardio-toxiques [drogues, chimiothérapie, irradiation,...] ou utilisation de diurétiques) et de toute anomalie de l'électrocardiogramme. Si l'un de ces éléments est

(1) Chef de Clinique, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart-Tilman, Liège, Belgique.

(2) Professeur d'Imagerie Fonctionnelle en Echocardiographie, GIGA Cardiovascular Sciences, Heart Valve Clinic, Université de Liège. Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège Site Sart-Tilman, Liège, Belgique..

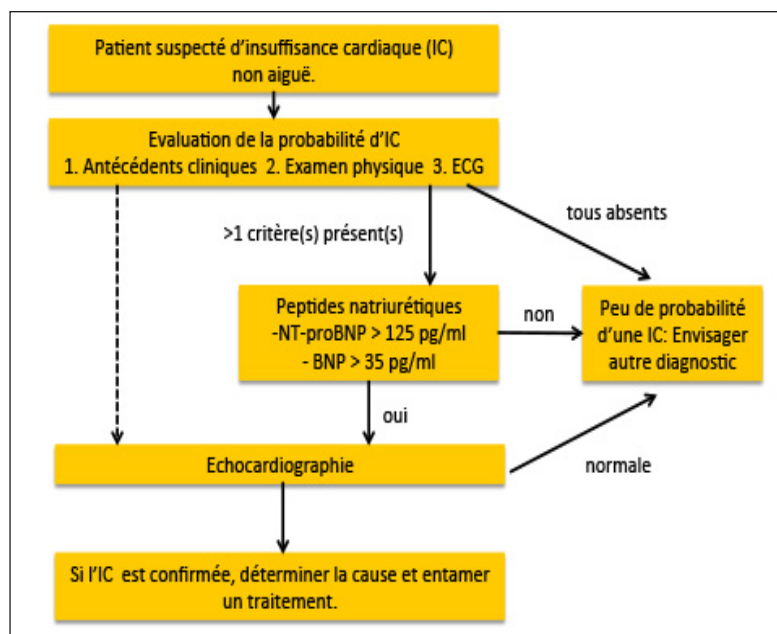


Figure 1. Démarche diagnostique de l'insuffisance cardiaque.

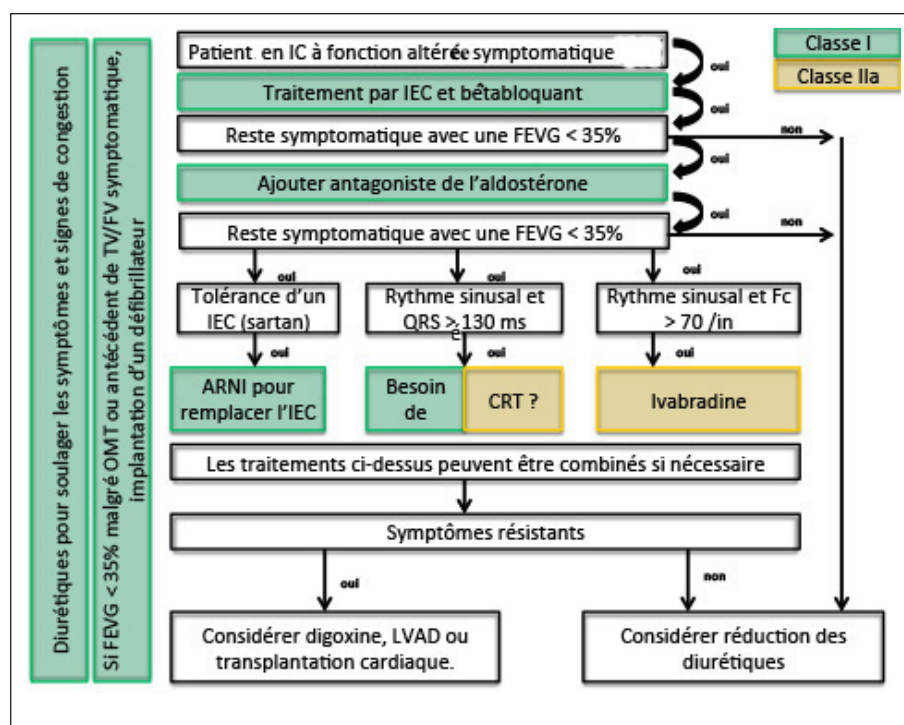


Figure 2. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique

ARNI : inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine 1 et de la néprilysine;
 IC : insuffisance cardiaque;
 CRT : thérapie de resynchronisation;
 FC : fréquence cardiaque;
 FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche;
 LVAD : assistance ventriculaire;
 OMT : traitement médical optimal.

Niveau de recommandations :
 de classe I : est recommandé/indiqué;
 de classe IIa : doit être considéré.

présent, la suspicion clinique doit être confirmée par un dosage de peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP). Un taux de BNP ou NT-proBNP dans les normes permet d'exclure une IC avec une haute valeur prédictive négative. En cas de valeur supérieure aux normes (BNP > 35 pg/ml, NTproBNP > 125 pg/ml) ou en l'absence de dosage (actuellement non remboursé en Belgique), la réalisation d'une échographie cardiaque confirmera ou non le diagnostic.

L'échographie permettra, également, de classer le patient en fonction de sa fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Trois catégories sont, à présent, identifiées : IC à FEVG abaissée (< 40 %) (HFrEF), IC à FEVG préservée (> 50 %) (HFpEF), et IC à fonction modérément altérée (FEVG 40 et 50 %) (HFmEF). Au niveau de l'imagerie cardiaque, le diagnostic d'HFpEF ou HFmEF repose sur des mesures structurales et fonctionnelles. Les données principales sont reprises dans le tableau II (5).

TRAITEMENT

La prise en charge de l'ICC suit un algorithme précis illustré dans la figure 2. Cette démarche ne s'adresse qu'aux patients qui souffrent d'une IC à fonction altérée (HFrEF). La prise en charge des patients à fonction conservée sera brièvement abordée par la suite.

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION ALTÉRÉE

On peut envisager deux lignes de traitements. La première ligne classique est constituée par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou, en cas d'intolérance, par l'usage des antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine (sartans), et les bêta-bloquants. La posologie doit être adaptée à la tolérance clinique (pression artérielle, fréquence cardiaque, effets secondaires) et nécessite, plus que jamais, d'être revue à la

TABLEAU I. PRINCIPAUX SIGNES ET SYMPTÔMES D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Symptômes	Signes cliniques
Souffle court	Turgescence jugulaire
Orthopnée	Reflux hépato-jugulaire
Dyspnée paroxystique nocturne	3 ^{ème} bruit cardiaque (galop)
Diminution de la capacité d'effort	Déplacement du choc de pointe
Fatigue, récupération après l'effort prolongée	Gain de poids (> 2 kg/semaine)
Gonflement des chevilles	Perte de poids (IC avancée)
Toux nocturne	Cachexie
Sensation de gonflement	Souffle cardiaque
Sifflements bronchiques	Œdèmes périphériques
Perte d'appétit	Crépitations pulmonaires
Confusion (surtout patients âgés)	Hypoventilation pulmonaire
Dépression	Tachycardie
Palpitations	Pouls irrégulier
Syncope	Tachypnée
Malaise	Cheyne Stokes
Bendopnée (dyspnée aggravée par l'antéflexion)	Hépatomégalie
	Ascite
	Extrémités froides
	Oligurie
	Onde de pouls pincée

hausse dès que possible afin d'essayer d'atteindre les dosages recommandés. Il faut envisager rapidement d'ajouter un antagoniste de l'aldostérone. La seconde ligne de prise en charge fait intervenir des médicaments récents et une technique de stimulation cardiaque. Pour les patients qui restent symptomatiques sous traitement de première ligne optimal, deux questions doivent se poser. Les réponses à ces questions conditionneront la deuxième ligne de traitement.

- La fréquence cardiaque au repos en rythme sinusal est-elle supérieure à 70/min ?

- La largeur du QRS en rythme sinusal est-elle supérieure à 130 msec ?

En cas de réponse positive à la première question, il convient d'envisager l'utilisation de l'ivabradine (Procoralan®). Toutefois, la recommandation est de classe IIa, compte tenu de l'absence de bénéfice franc sur la mortalité, avec cependant une amélioration du taux de ré-hospitalisation (6). En Belgique, le remboursement de l'ivabradine peut être obtenu pour des patients dont la fréquence cardiaque est supérieure à 75/min. En cas de réponse posi-

TABLEAU II. PRINCIPALES ALTÉRATIONS STRUCTURELLES ET FONCTIONNELLES CARDIAQUES RETROUVÉES EN CAS D'HFpEF ET HFmEF

Mesure	Valeur seuil
Volume de l'oreillette gauche indexé	> 34 ml/m ²
Masse ventriculaire gauche indexée	H > 115 g/m ² , F > 95 g/m ²
E/e'	≥ 13
e' moyen (latéral et septal)	< 9 cm/s

H : homme; F : femme; E/e' : estimation des pressions de remplissage ventriculaire gauche; e' : paramètre Doppler tissulaire à l'anneau mitral témoignant de la fonction de relaxation ventriculaire gauche

tive à la seconde question, l'implantation d'un stimulateur cardiaque de type resynchronisant doit être envisagée. Il s'agit d'une recommandation de classe I pour les QRS > 130 msec avec un bloc de branche gauche et de classe IIa pour les QRS > 130 msec sans bloc de branche gauche. On notera qu'aucun critère échocardiographique n'est retenu dans l'indication de ce traitement. L'évaluation échocardiographique garde, cependant, tout son intérêt dans l'évaluation du patient et ne doit pas être abandonnée. Un QRS < 130 msec représente, par contre, une contre-indication à l'implantation (classe IIIA). Ces recommandations s'adressent aux patients en rythme sinusal. Les patients en fibrillation auriculaire peuvent aussi bénéficier d'une procédure de resynchronisation sous certaines conditions.

Au-delà de ces deux questions, il faudra aussi considérer le remplacement de l'IEC ou du sartan par l'association sacubitril/valsartan (ARNI). Il s'agit de l'association d'un antagoniste des récepteurs de type 1 de l'angiotensine avec un inhibiteur de la néprilysine. La néprilysine est responsable de la dégradation des peptides vaso-actifs dans l'organisme (ANP, BNP, CNP). En inhibant cette dégradation, un effet favorable sur l'IC est obtenu et se manifeste par une diminution de la pression artérielle, du tonus sympathique, du niveau d'aldostérone, de la fibrose myocardique et de l'hypertrophie myocardique, et par une augmentation de la natriurèse et de la diurèse. Le blocage de la dégradation des peptides vaso-actifs est une voie d'action complémentaire au blocage traditionnel du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces bénéfices ont été démontrés dans l'étude PARADIGM-HF (7) qui a mis en évidence une réduction significative de la mor-

talité cardiovasculaire et des hospitalisations pour IC. Il s'agit d'un progrès majeur dans le traitement de l'ICC. Cette association est commercialisée sous le nom d'Entresto®.

Les trois éléments de cette «deuxième» ligne de traitement peuvent être combinés et ne sont pas obligatoires chez chaque patient. Une évaluation personnalisée est donc nécessaire. Si les symptômes persistent, il reste une petite place, dans certaines situations, pour la digoxine. Il faut toutefois surtout envisager une prise en charge de l'ICC terminale et discuter la possibilité d'une transplantation cardiaque, avec ou sans équipement préalable par une assistance circulatoire ventriculaire. Cette orientation doit être discutée sans tarder dans la prise en charge du patient, car les résultats n'en seront que meilleurs. La possibilité d'une transplantation doit être évoquée plus précocement avant que les complications au niveau d'autres organes ne s'installent et que les éventuelles comorbidités ne progressent.

Tout le long de ce processus, il faut évaluer la nécessité d'implanter un défibrillateur à ces patients à haut risque de mort subite. L'utilisation des diurétiques doit aussi être évaluée en permanence et adaptée en fonction des signes et symptômes de congestion. Il s'agit de la partie la plus variable et adaptable du traitement. En fonction de l'évolution, les diurétiques devront être majorés ou diminués, peut-être même arrêtés, et cela avant d'envisager de modifier (le plus souvent arrêter) un autre médicament du traitement chronique (IEC/bêtabloquant,...). Il faut également insister sur les traitements interdits et dangereux pour les patients en ICC sévère. Les médicaments de la famille des glitazones (Actos®), utilisés comme antidiabétiques oraux, sont responsables d'une aggravation de l'IC et d'une augmentation des hospitalisations. Il en est de même pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la COX-2, le diltiazem ou le vérapamil. Pour d'autres raisons, l'association d'un inhibiteur de la rénine ou d'un sartan avec un IEC et un antagoniste de l'aldostérone n'est pas recommandée.

INSUFFISANCE CARDIAQUE À FONCTION NON ALTÉRÉE

Les patients porteurs d'une IC à fonction peu ou pas altérée (HFpEF et HFmEF) doivent être considérés un peu différemment. Leur profil phénotypique est sensiblement différent et peut être varié : cardiopathie hypertensive, rythmique (fibrillation auriculaire), maladie coro-

naire, hypertension artérielle pulmonaire,.... Dans cette population, généralement plus âgée, l'importance des pathologies associées et des comorbidités est plus grande et plus souvent génératrice de complications mortelles ainsi que d'hospitalisations. Encore actuellement, aucun traitement classique n'a démontré d'efficacité sur la mortalité cardio-vasculaire. Le candésartan pourrait apporter quelques bénéfices en termes de symptômes. Les diurétiques restent le seul traitement proposé pour la prise en charge des symptômes (classe IB).

APPROCHE NON MÉDICAMENTEUSE

La prise en charge des patients dans un programme global et multidisciplinaire fait partie intégrante du traitement. Idéalement, le patient devrait pouvoir bénéficier des services d'une clinique de l'IC et des intervenants complémentaires (diététique, psychologie, tabacologie, groupe de patients) dans le cadre d'un programme de revalidation. L'utilisation des technologies relatives à la télémédecine, plus spécifiquement le télé-monitoring, doit encore complètement démontrer ses preuves, mais des essais encourageants ont eu lieu avec la technologie CardioMemes® (8). Le dépistage et la prise en charge des comorbidités sont également essentiels, surtout chez les patients à fonction peu ou pas altérée.

COMORBIDITÉS

Il existe un lien très clair entre le nombre de comorbidités et le risque d'hospitalisation pour IC (9). Le rôle de ces comorbidités sur le deve-

TABLEAU III. LISTE DES COMORBIDITÉS PRINCIPALES CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT CARDIAQUE

Maladie coronaire	Dyslipidémie
Cachexie et sarcopénie	Hypertension artérielle
Cancer	Carence martiale et anémie
Troubles du système nerveux central (dépression, accident vasculaire, troubles du SN autonome)	Dysfonction rénale
Diabète	Maladies pulmonaires
Troubles érectiles	Obésité
Goutte	Troubles du sommeil
Troubles de la kaliémie	Valvulopathie

nir du patient IC est multiple. On peut citer: l'interférence avec le diagnostic, l'aggravation des symptômes, l'augmentation de mortalité, et l'influence sur le traitement (impossibilité de recevoir le traitement, traitement toxique, interactions médicamenteuses,...).

Le tableau III reprend la liste des principales comorbidités. Nous évoquons, ci-dessous, certaines d'entre elles qui ont connu des nouveautés au cours des dernières années ou font l'objet d'une attention plus particulière actuellement.

CANCER

Les progrès thérapeutiques en cancérologie ont permis d'améliorer significativement la survie des patients. Les traitements utilisés pour améliorer cette survie ne sont pas sans conséquence sur le système cardiovasculaire. Certains produits sont responsables d'une toxicité directe sur le myocarde, d'autres favorisent le développement de maladies coronaires. Les maladies cardiovasculaires, dont principalement l'IC, sont à l'origine du décès de ces patients survivants du cancer, parfois à distance de la maladie initiale. Il s'agit d'une population en forte augmentation.

DIABÈTE

On connaît bien le lien entre le diabète et l'IC, essentiellement par le biais de la maladie coronaire (10). Comme déjà cité, certains traitements (glitazones) sont contre-indiqués chez le patient diabétique et IC. À l'inverse, l'empagliflozine (Jardiance®), un inhibiteur d'un co-transporteur sodium-glucose au niveau rénal, pourrait être bénéfique dans l'IC. Une étude chez les patients diabétiques à haut risque, dont un certain nombre étaient IC, a démontré un bénéfice «inattendu» en termes d'hospitalisation et de mortalité liées à l'IC (11). Les résultats de cette étude EMPA-REG OUTCOME ont déjà été commentés dans la revue (12). Actuellement, le bénéfice rapporté ne peut être considéré comme un effet de classe, dans l'attente des résultats des études en cours avec la canagliflozine et la dapagliflozine.

ANÉMIE ET CARENCE MARTIALE

La carence martiale est connue de longue date dans l'IC comme dans d'autres maladies chroniques. Elle peut conduire à l'anémie, mais aussi entraîner des dysfonctions musculo-squelettiques sans anémie associée. Le pronostic des patients IC avec une carence martiale (ferritine

< 100 µg/l ou saturation de la transferrine < 20 %), avec ou sans anémie, est beaucoup moins bon. Les bénéfices de l'administration intraveineuse de fer, déjà démontrés en 2009, ont été confirmés par l'étude CONFIRM-HF (13) en 2015. Ce traitement améliore la qualité de vie des patients, leur capacité d'effort, les symptômes, et diminue le taux d'hospitalisation.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Il s'agit clairement d'une comorbidité importante qui est, à la fois, responsable de la survenue d'une IC, mais également un élément déclencheur d'une poussée de la maladie. La prise en charge médicamenteuse de l'HFrEF fait intervenir les traitements antihypertenseurs recommandés : IEC, bêtabloquant, et diurétique. Il convient surtout d'insister sur deux points : premièrement, le contrôle de l'hypertension artérielle est encore plus important pour les patients atteints d'une IC à fonction peu ou pas altérée; deuxièmement, l'utilisation du diltiazem, du vérapamil, et de la moxonidine est contre-indiquée dans cette population en raison d'un risque de majoration de l'IC et d'une augmentation de la mortalité pour la moxonidine (IIIB) (14).

VALVULOPATHIES

La présence d'une maladie valvulaire cardiaque peut être la cause ou aggraver l'IC. Les patients avec valvulopathie constituent une population à haut risque. La prise en charge des valvulopathies fait l'objet de recommandations particulières (15). L'émergence et le développement des techniques de prise en charge percutanée des valvulopathies (TAVI, MitraClip,...) imposent d'aborder la prise en charge d'une valvulopathie chez un patient IC de manière multidisciplinaire. La mise en place d'une «Heart (valvular) Team» est donc devenue essentielle.

CONCLUSION

Les nouvelles recommandations de la prise en charge de l'ICC ont permis d'introduire le concept de fonction modérément altérée, d'envisager de nouveaux traitements et technologies, et d'insister sur la prise en charge des comorbidités de ces patients. La prise en charge de l'ICC actualisée repose encore sur l'association des IEC, bêtabloquants et antagonistes de l'aldostérone. Une deuxième ligne de traitement peut être envisagée avec l'ivabradine,

la thérapie de resynchronisation, et le nouvel inhibiteur du récepteur de la néprilysine. La prise en charge globale du patient au sein d'une clinique de l'IC et d'un programme de révalidation est plus que jamais nécessaire. Cette évolution doit maintenant se confronter aux réalités du terrain, comme l'accès au remboursement des médicaments et des nouvelles technologies, ou encore à l'adhésion du corps médical à ce que certains appellent le nouveau paradigme de l'IC (16).

BIBLIOGRAPHIE

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, 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*, 2012, **33**, 1787-1847.
- van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, et al.— Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*, 2014, **16**, 772-777.
- Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al.— EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 2013, **15**, 808-817.
- Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al.— Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*, 2005, **96**, 11G-17G.
- 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.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al.— Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, **376**, 875-885.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.— Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*, 2014, **16**, 817-825.
- Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al.— Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*, 2016, **387**, 453-461.
- van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al.— Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*, 2014, **16**, 103-111.
- Ancion A, Lancellotti P, Pierard LA.— Insuffisance cardiaque et diabète. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 536-540.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.— Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 2117-2128.
- Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.— Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency dagger. *Eur Heart J*, 2015, **36**, 657-668.
- Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al.— Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail*, 2003, **5**, 659-667.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).— Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, **33**, 2451-2496.
- Filippatos G, Farmakis D, Parissis J, et al.— Drug therapy for patients with systolic heart failure after the PARADIGM-HF trial: in need of a new paradigm of LCZ696 implementation in clinical practice. *BMC Med*, 2015, **13**, 35.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Lancellotti, Université de Liège, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be