

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN CARDIOLOGIE

V. LEGRAND (1), P. LANCELLOTTI (2), A. WALEFFE (3), L. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Les affections cardio-vasculaires représentent la cause principale de mortalité dans les pays dits industrialisés. Une prise en charge appropriée est donc requise et les modalités doivent être connues et appliquées par les médecins. Les recommandations officielles américaines et européennes sont régulièrement publiées et actualisées. Elles sont disponibles sur les sites de la Société Européenne de Cardiologie (www.escardio.org), de l'American Heart Association (www.aha.org) et de l'American College of Cardiology (www.acc.org). L'article envisage les actualités thérapeutiques récentes concernant certaines des pathologies cardio-vasculaires, en particulier l'insuffisance coronarienne, les cardiopathies valvulaires, la fibrillation auriculaire et les défibrillateurs implantables. Les éléments qui y figurent sont naturellement très loin d'être exhaustifs.

MOTS-CLÉS : *Insuffisance coronarienne - Valvulopathie - Fibrillation auriculaire - Défibrillateur implantable*

L'article présente les actualités thérapeutiques dans le domaine de la maladie coronarienne, des valvulopathies, de la fibrillation auriculaire et des défibrillateurs implantables.

MALADIE CORONARIENNE

LES ENDOPROTHÈSES

L'enthousiasme vis-à-vis des endoprothèses enrobées a connu, en 2006, un frein brutal suite aux révélations inquiétantes concernant un risque accru de thrombose tardive, voire de mortalité chez les patients traités par ces stents (prothèses Cypher® et Taxus®). Il est bien établi que l'usage de ces stents réduit de 60, voire de 70 %, le risque de resténose, ce qui était l'objectif poursuivi par les concepteurs de ces prothèses. Par contre, des cas de thrombose tardive, survenant plus d'un an après l'angioplastie, ont été rapportés, souvent (mais pas toujours) en relation avec l'interruption de tout traitement anti-agrégant. Dans la moitié des cas environ, ces thromboses tardives se sont compliquées d'un décès. On estime à 0,6 % le risque annuel de thrombose tardive après la première année suivant l'angioplastie (ce risque étant de 2 % la première année) (1). Les mécanismes responsables ne sont pas clairement élucidés, mais l'on évoque un défaut d'endothélialisation, une réaction

NEW THERAPEUTIC GUIDELINES IN CARDIOLOGY

SUMMARY : Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in the so-called industrial countries. An appropriate management is mandatory and its modalities should be known and applied by physicians. European and American recommendations are regularly published and updated. They are available on the web sites of the European Society of Cardiology (www.escardio.org), the American Heart Association (www.aha.org) and the American College of Cardiology (www.acc.org). This article describes the recent therapeutic options of some cardiovascular diseases, especially coronary artery disease, valvular diseases, atrial fibrillation and implantable defibrillator, but is far to be exhaustive.

KEYWORDS : *Coronary artery disease - Valvular disease - Atrial fibrillation - Defibrillator implantation*

allergique inflammatoire vis-à-vis du polymère ou une anomalie de la fonction endothéliale.

Que faut-il en retenir ?

a) L'implantation d'une prothèse enrobée est utile pour prévenir la resténose et est préférentiellement indiquée chez les patients à risque élevé de resténose (patients diabétiques, vaisseaux de petit calibre et longues sténoses).

b) Le danger d'une thrombose subaiguë ou tardive doit être évalué. Une bithérapie anti-agrégante associant l'aspirine et une thiénopyridine (ticlopidine, clopidogrel) est recommandée les premiers mois (2 mois à un an selon les circonstances). Si la compliance à ce traitement risque d'être aléatoire ou si ce traitement doit être interrompu (intervention chirurgicale programmée, par exemple), l'implantation d'une endoprothèse non enrobée sera préférée. Après un an, l'interruption de l'aspirine, pour quelque raison que ce soit, doit être évitée car elle pourrait exposer le patient à une thrombose aiguë du stent.

c) Vu les incertitudes soulevées plus haut, ces endoprothèses ne sont pas recommandées dans les situations qui n'ont pas encore été validées avec un recul suffisant (infarctus aigu, atteinte coronarienne multitrunculaire, lésions de pontage veineux, ...) et lorsque le risque de resténose est faible.

ANGOR STABLE

La prise en charge thérapeutique de l'angor stable n'a pas connu de bouleversement thérapeutique. De nouvelles molécules agissant sur le métabolisme cellulaire sont à l'étude et une

(1) Professeur de Clinique, Chef de Service associé, (2) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, (3) Chef de Clinique, (4) Professeur Ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU Sart-Tilman, Liège.

substance à action chronotrope pure sera prochainement commercialisée. Il s'agit de l'ivabradine (Procorolan®). Cette molécule a prouvé son efficacité pour réduire les épisodes angineux, particulièrement chez les patients intolérants ou réfractaires aux bêta-bloquants (2). Il est important de rappeler que le traitement par anti-agrégant peut se limiter à l'aspirine (100 à 160 mg par jour). L'étude CHARISMA a montré que l'association Plavix® + aspirine ne s'accompagne pas d'une réduction des complications cardio-vasculaires chez les patients coronariens stables (3).

L'étude COURAGE, qui vient d'être publiée, est largement commentée et devrait probablement modifier la prise en charge de la maladie coronaire stable (4). Dans cette étude contrôlée, 2.287 patients coronariens stables chez qui une ischémie myocardique était démontrée ont été randomisés pour recevoir un traitement médical optimal avec ou sans intervention percutanée coronaire (IPC). Après un suivi moyen de 4,6 ans, le décès ou un infarctus myocardique aigu sont survenus chez 19 % des patients dans le groupe IPC et 18,5 % des patients traités médicalement. Le groupe IPC présentait moins souvent de l'angor ou la nécessité d'une nouvelle intervention de revascularisation. Le traitement médical était complet associant traitement anti-ischémique (métoprolol, amlodipine, isosorbide mononitrate seuls ou en association), lisinopril ou losartan en prévention secondaire, aspirine et/ou clopidogrel comme traitement anti-agrégant plaquettaire et simvastatine (seule ou en association avec l'ézétimibe) pour obtenir un taux de LDL cholestérol entre 60 et 85 mg/dl.

La prévention et le traitement de l'athérosclérose fait l'objet d'intenses recherches qui n'ont pas toujours abouti à la commercialisation de substances efficaces et/ou sûres. Rappelons que beaucoup d'espairs furent mis dans la mise au point d'un médicament visant à élever le taux de HDL cholestérol, en particulier un inhibiteur du cholesteryl ester transfer protein (CETP), le torcetrapib (5). L'étude ILLUSTRATE comparant chez plus de 15.000 sujets l'atorvastatine et l'association atorvastatine et torcetrapib a dû être stoppée en raison d'un excès de mortalité dans le bras torcetrapib (6). Un médicament comme le rimonabant, premier inhibiteur sélectif des récepteurs CB1, pourrait s'avérer utile pour mieux contrôler certains facteurs de risque chez les patients souffrant d'obésité abdominale (7). Cependant, aucune preuve objective de son impact clinique sur la réduction des événements cardio-vasculaires n'a été apportée à ce jour et cette protection cardio-vasculaire potentielle est

actuellement en cours d'évaluation dans l'étude prospective CRESCENDO.

SYNDROMES CORONARIENS AIGUS

Pour le traitement des syndromes coronariens instables, plusieurs études ont confirmé l'importance d'une inhibition optimale de la fonction plaquettaire pour réduire les événements coronariens, à la fois dans le décours des interventions de revascularisation percutanée et durant l'année suivant l'événement initial. Lors de l'initiation d'un traitement par clopidogrel (Plavix®) dans ces indications, une dose de charge de 300, voire de 600 mg (= 8 comprimés) est recommandée. De nouveaux médicaments anti-coagulants ont été évalués dans la phase aiguë des syndromes coronariens instables. Tant la bivaluridine (Angiomax®) que le fondaparinux (Arixtra®) ont révélé leur équivalence ou leur supériorité au traitement traditionnel alliant l'héparine ou dérivés à bas poids moléculaire aux inhibiteurs plaquettaires (8). Leur indication doit encore être précisée et relève d'un usage hospitalier.

CARDIOPATHIES VALVULAIRES

Les atteintes valvulaires du cœur gauche concernent des patients de plus en plus âgés. Les indications chirurgicales ou interventionnelles se sont élargies et l'on opère parfois aujourd'hui des patients atteints de valvulopathie sévère, au stade asymptotique. Les indications opératoires sont discutées au cas par cas, en tenant compte de la clinique, du rapport bénéfice/risque opératoire et du pronostic spontané de la maladie. Chez les patients asymptomatiques, les recommandations actuelles (européennes : ESC, américaines : ACC/AHA) proposent une stratification du risque individuel, le plus souvent par la réalisation d'une épreuve d'effort (9, 10). Les premières recommandations européennes ont été publiées en 2007. Les niveaux d'indication utilisés dans les recommandations officielles sont rappelés dans le tableau I.

STÉNOSE AORTIQUE

La sténose aortique, le plus souvent d'origine dégénérative, évolue progressivement. L'histoire naturelle de la forme symptomatique est bien connue. La chirurgie, dans cette situation, lorsqu'elle est possible, est formellement indiquée. A titre palliatif (comorbidités, tremplin à une chirurgie secondaire, nécessité d'une chirurgie extracardiaque urgente), la valvuloplastie percutanée peut être considérée (niveau de preuve IIb) chez certains patients. Le remplacement valvu-

TABLEAU I : CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS

Classe I	Situations pour lesquelles il existe une évidence et/ou un consensus qu'une procédure/thérapeutique donnée est bénéfique, utile et efficace.
Classe II	Situations pour lesquelles il existe une évidence incomplète et/ou une divergence d'opinion sur l'utilité/efficacité de la procédure/thérapeutique.
Classe II a	Situations pour lesquelles l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité de la procédure/thérapeutique.
Classe II b	Situations pour lesquelles l'utilité/efficacité est moins bien établie par l'évidence/opinion.
Classe III	Situations pour lesquelles il existe une évidence et/ou un consensus qu'une procédure/thérapeutique n'est pas utile, est inefficace et, dans certains cas, peut-être délétère.

Le niveau d'évidence est classé du plus haut (A) au plus bas (C) selon les éléments suivants :

- A : données tirées de multiples études cliniques contrôlées ou de plusieurs méta-analyses
- B : données tirées d'une seule étude contrôlée ou d'études non contrôlées
- C : consensus d'opinions d'experts, études de cas

TABLEAU II : EFFETS EN PRÉVENTION PRIMAIRE DU DÉFIBRILLATEUR VENTRICULAIRE AUTOMATIQUE IMPLANTABLE

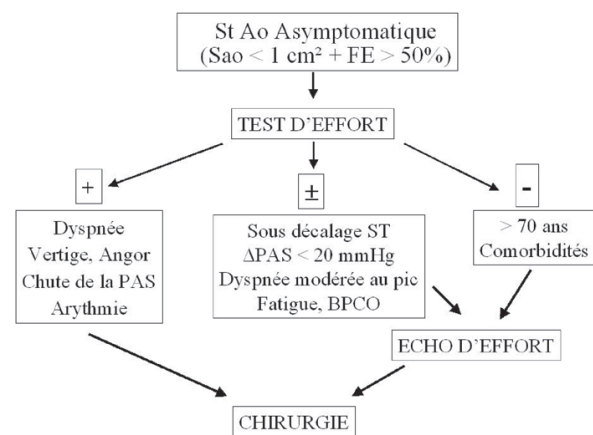
ETUDE	MADIT II	DEFINITE	SCD HeFT
Publication NEJM	mars 2002	mai 2004	janvier 2005
Nombre de patients	1232	458	2521
Substrat	IDM > 40 jours	CPDNI	IC
NYHA I/II/III/IV (% patients)	37/34,5/24/4,5	21,6/57,4/21/...	.../70/30/...
FE % (valeur moyenne)	<30 (23)	<35 (21)	<35 (25)
CPI % / CPDNI %	100/	.../100	52/48
"End-point" primaire	MT	MT	MT
Design	TPO/ TPO+DAI	TPO/ TPO+DAI	TPO/ TPO+DAI/ TPO +Amiodarone
Suivi (mois)	20	29	45,5

CPI : cardiopathie ischémique; CPDNI : cardiopathie dilatée non ischémique; DAI : défibrillateur automatique implantable; FE : fraction d'éjection; IDM : infarctus du myocarde; IC : insuffisance cardiaque; MT : mortalité totale; TPO : traitement pharmacologique optimal.

TABLEAU III : RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION PROPHYLACTIQUE D'UN DAI *

Classe I : Le DAI est recommandé pour réduire la mortalité totale (en réduisant la mort subite cardiaque) chez les patients en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA	(A)
• IDM > 40 jours avec une FE entre ≤ 30 % et 40 %	(A)
• CPDNI avec une FE entre ≤ 30 % et 35 %	(B)
Classe II a : Il est raisonnable d'implanter un DAI chez les patients en classe fonctionnelle I de la NYHA	(B)
• IDM > 40 jours avec une FE entre ≤ 30 % et 35 %	(B)
Classe II b : Le DAI peut être considéré chez les patients en classe fonctionnelle I de la NYHA	(B)
• CPDNI avec une FE entre ≤ 30 % et 35 %	(B)

* Il est présumé que les patients sont sous traitement pharmacologique optimal au long cours et qu'ils ont une espérance raisonnable de survie avec un bon status fonctionnel supérieur à un an.

Figure 1 : Stratification du risque immédiat dans la sténose aortique (St Ao) sévère (surface (Sao) < 1 cm²) asymptomatique avec fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche conservée. PAS : pression artérielle systolique, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, Δ : variations au cours du test.

laire aortique percutané fait l'objet de nombreux travaux et les premiers résultats sont encourageants (11).

Chez les patients asymptomatiques, la décision du remplacement valvulaire est plus difficile à poser. La stratification du risque se base essentiellement sur les résultats du test d'effort, la vitesse de progression de la maladie et les facteurs de comorbidité (âge supérieur à 75 ans, facteurs de risque coronarien, insuffisance rénale) (12-14). L'intérêt du test d'effort (niveau de preuve II b ACC/AHA et plutôt II a ESC) réside surtout dans la détection des patients ayant une forte probabilité de devenir symptomatiques à court terme et dans l'identification des patients faussement asymptomatiques, par auto-limita-

tion inconsciente ou délibérée des activités physiques. Chez les patients porteurs d'une sténose aortique sévère (surface valvulaire < 1 cm² ou < 0,6 cm²/m² surface corporelle), un remplacement valvulaire est indiqué lorsque le test d'effort est anormal en terme de symptômes (ESC IC, ACC/AHA niveau de preuve IIb), est raisonnable en cas de chute de la pression artérielle systolique au cours de l'examen (ESC IIa-C, ACC/AHA IIb) et peut être considéré lorsqu'il existe une arythmie ventriculaire complexe à l'effort (ESC IIb-C). Notre groupe a récemment rapporté, chez ces patients, la valeur pronostique incrémentielle de l'échocardiographie d'effort par rapport aux données échographiques de repos et aux résultats de l'électrocardiogramme d'effort (14) (Fig. 1). La stratification du risque de ces patients asymptomatiques englobe également le dosage du taux de peptides natriurétiques de type B (BNP) parce que son taux sérique semble augmenter avec l'apparition des symptômes (15, 16). La décision d'intervenir peut également se baser sur la vitesse d'évolution de la maladie. La combinaison d'une calcification aortique modérée ou sévère et de l'augmentation de la vitesse maximale aortique de plus de 0,3 m/s par an représente une indication raisonnable (ESC IIa, ACC/AHA IIb) de remplacement valvulaire en l'absence de comorbidités.

La chirurgie, par contre, est déconseillée (niveau de preuve III) (risque de mort subite < 1% /an) pour les sténoses aortiques sévères asymptomatiques sans dysfonction ventriculaire gauche avec épreuve d'effort normale.

La pathogénie de la sténose aortique dégénérative est proche de celle de l'athérosclérose. Plusieurs études évaluent l'utilité d'une statine pour ralentir la vitesse d'évolution de la sténose. Les études rétrospectives ont suggéré un ralentissement de l'évolution de la sténose aortique (17). Une étude prospective randomisée (SALTIRE) montre, par contre, l'absence de bénéfice de la prescription de 80 mg d'atorvastatine chez les patients asymptomatiques porteurs d'une sténose aortique sévère très calcifiée (18). Une autre étude prospective non randomisée, incluant des patients avec sténose aortique plus modérée (= 1 cm²) et hypercholestérolémie modérée, démontre un effet bénéfique de la prescription de 20 mg de rosuvastatine (19). Les résultats de l'étude SEAS (simvastatine + ézétimibe) ne seront connus qu'en 2008.

Dans la sténose aortique sévère avec dysfonction ventriculaire gauche, l'échocardiographie de stress à la dobutamine (ESC IIa, ACC/AHA IIb) permet une stratification du risque opératoire - risque élevé en l'absence de réserve contrac-

tile. Elle ne permet, par contre, pas de prédire le status fonctionnel et l'évolution de la fraction d'éjection après chirurgie (20, 21).

INSUFFISANCE MITRALE ORGANIQUE

L'insuffisance mitrale dystrophique (dégénérative) est la première cause de régurgitation mitrale organique. Le traitement chirurgical concerne les fuites volumineuses et repose préférentiellement sur la plastie mitrale ou, si la réparation est impossible, sur le remplacement valvulaire avec conservation de l'appareil sous-valvulaire. L'échocardiographie est l'examen de choix pour répondre à la question : une réparation valvulaire est-elle possible ? Il en est de même pour la quantification de la régurgitation et pour l'évaluation des répercussions de la fuite (22). Le cathétérisme cardiaque est requis pour l'évaluation préopératoire de l'état coronaire.

Le traitement chirurgical est indiqué chez les patients symptomatiques (niveau de preuve I) et recommandé chez les patients asymptomatiques présentant des signes de dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection = 60 %, diamètre télésystolique = 40-45 mm) (niveau de preuve I). La chirurgie est également légitime s'il existe une fibrillation auriculaire ou une hypertension artérielle pulmonaire au repos > 50 mm Hg (niveau de preuve IIa) ou > 60 mm Hg à l'effort (ACC/AHA IIa). Attendre ces valeurs semble raisonnable (23). Toutefois, lorsque la probabilité de réparation valvulaire est > 90 %, le traitement chirurgical est raisonnable (ESC IIb, ACC/AHA IIa) en présence d'une insuffisance mitrale dont la surface de l'orifice régurgitant est > 40 mm², sous-groupe de patients à plus haut risque (24). En raison du risque opératoire, la chirurgie ne sera pas proposée, sauf exception, chez les patients asymptomatiques de plus de 75 ans ou en cas de comorbidités. L'échocardiographie d'effort (test d'effort ACC/AHA IIa) apporte des éléments nouveaux de stratification du risque. L'absence de réserve contractile, élément associé à un mauvais pronostic postopératoire, peut justifier une chirurgie plus précoce. Le dosage du BNP semble également intéressant puisque son taux sérique augmente avec la classe fonctionnelle, et traduit les répercussions auriculaire et ventriculaire de la régurgitation (25). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les vasodilatateurs ne sont pas recommandés en l'absence de dysfonction ventriculaire gauche, puisqu'ils n'ont pas démontré d'effets bénéfiques.

Dans cette pathologie, l'approche percutanée représente peut-être une technique d'avenir.

L'étude randomisée EVEREST (clipage des 2 feuillets mitraux) montre des résultats encourageants (26).

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET INSUFFISANCE MITRALE FONCTIONNELLE

L'insuffisance mitrale fonctionnelle est une complication fréquente de l'insuffisance cardiaque et grève lourdement le pronostic. L'échocardiographie d'effort émerge comme un outil intéressant. Nous avons validé, dans notre laboratoire, les méthodes de quantification de cette régurgitation au repos et à l'effort. La présence d'une insuffisance mitrale à caractère dynamique – augmentation de la fuite au cours du test – prédit un mauvais pronostic à moyen et long termes (27-29).

La prise en charge de la régurgitation mitrale fonctionnelle reste difficile. Le traitement médical doit être maximal comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II (sartan), un bêtabloquant, de la spironolactone (NYHA III/IV), un diurétique de l'anse en cas de rétention hydrosodée et des nitrés à la demande en cas de dyspnée aiguë. Lorsqu'il existe des critères d'implantation d'un pacemaker biventriculaire (ESC I) chez l'insuffisant cardiaque symptomatique (classe NYHA III ou IV, durée de QRS > 120 ms, traitement médical optimal), la resynchronisation ventriculaire permet de diminuer l'importance de la fuite au repos et à l'effort. Dans les autres cas, la chirurgie mitrale est indiquée lorsque la fuite est sévère et qu'une chirurgie de pontage aortocoronaire est programmée (ESC I). En l'absence d'indication de pontage, un geste mitral est raisonnable chez les patients demeurant très symptomatiques malgré un traitement médical adapté (ESC IIb). L'approche percutanée par implantation d'un système métallique dans le sinus coronaire, ce qui rapproche le feuillet postérieur mitral du feuillet antérieur, est une technique prometteuse. Elle est toujours à ses prémices. Les deux premières implantations au monde du système VIACOR ont été effectuées à Liège, dans notre service de Cardiologie avec des résultats spectaculaires. Notre équipe va également participer à l'étude EVOLUTION II avec le système EDWARDS.

STÉNOSE MITRALE

La prise en charge de cette valvulopathie est basée sur la présence ou non de symptômes, le degré de sévérité du rétrécissement mitral, l'apparition d'une hypertension pulmonaire (> 50 mm Hg) au repos et l'évolution des valeurs

du gradient transmitral moyen et de la pression artérielle pulmonaire à l'effort. En présence d'une sténose significative (< 1,5 cm²) symptomatique, la valvuloplastie percutanée (niveau de preuve I) est le traitement de choix lorsque la morphologie valvulaire est favorable. La chirurgie n'est recommandée que dans les situations défavorables à l'approche percutanée (calcification des feuillets valvulaires, insuffisance mitrale significative ou thrombus auriculaire). Chez les patients asymptomatiques porteurs d'une sténose sévère, l'évolution à l'effort aide à la décision thérapeutique (niveau de preuve IIa).

Le traitement médical comprend des diurétiques ou des dérivés nitrés, ce qui améliore la dyspnée. Les bêtabloquants améliorent la capacité à l'effort en allongeant la période diastolique. L'anticoagulation est indiquée (niveau de preuve I) (INR 2-3) chez les patients en fibrillation auriculaire, même dans sa forme paroxystique, lorsqu'il existe un antécédent d'embolie systémique ou lorsque l'oreillette gauche est dilatée (> 50 mm) et/ou contient du contraste spontané qui traduit une stase sanguine. A l'inverse, le risque embolique étant faible chez les patients en rythme sinusal, l'anticoagulation systématique n'est pas recommandée. La prévention de l'endocardite est nécessaire.

INSUFFISANCE AORTIQUE

Le pronostic de l'insuffisance aortique est lié au retentissement ventriculaire gauche de la régurgitation (cause de dysfonction) et à la présence d'une pathologie pariétale aortique associée (risque de dissection ou de rupture aortique).

Le traitement chirurgical est indiqué chez les patients symptomatiques et recommandé, même en l'absence de symptômes, lorsqu'il existe une dysfonction (fraction d'éjection ≤ 50 %) (niveau de preuve I) ou une dilatation (diamètre télésystolique > 50 mm) (niveau de preuve II) ventriculaire gauche significative et une fuite sévère. Un geste complémentaire au niveau de la racine aortique est indiqué lorsque le diamètre de la racine aortique est ≥ 55 mm ou ≥ 50 mm en cas de bicuspidie ou ≥ 45 mm dans le syndrome de Marfan.

Dès l'apparition d'une dysfonction ventriculaire gauche, la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être envisagée. Chez les patients asymptomatiques hypertendus, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les dihydropyridines sont recommandés. En l'absence d'hypertension, le rôle des vasodilatateurs pour retarder la nécessité d'une chirurgie

est controversé (ESC III, ACC/AHA Iib) (30). Dans le syndrome de Marfan, les bêtabloquants semblent retarder la progression de la dilatation aortique; ils doivent être poursuivis en postopératoire. La prévention de l'endocardite aortique est systématique. Dans cette valvulopathie, l'échocardiographie d'effort (ACC/AHA IIa) permet aussi une stratification du risque en identifiant les patients qui n'ont pas de réserve contractile. Ce test est raisonnable chez les patients dont la fraction d'éjection est supérieure à 50 % ou dont la dilatation ventriculaire est modeste.

VALVULOPATHIES TOXIQUES

Le pergolide est un agoniste dopaminergique très utilisé dans la maladie de Parkinson. Deux études observationnelles ont récemment suggéré que ce médicament pouvait être responsable de valvulopathies fibrosantes qui ressemblent à celles décrites précédemment après traitement par fenfluramine, un anorexigène retiré du marché, ou utilisation chronique de dérivés de l'ergot tels l'ergotamine et le méthysergide (antimigraigneux). Il s'agit de valvulopathies régurgitantes dont le mécanisme est une restriction valvulaire (31). Les lésions siègent, par ordre de fréquence décroissante, sur les valves mitrale, aortique et tricuspide. La prévalence de régurgitation à l'échocardiographie est estimée à 20 % ou plus (32). L'analyse de ces patients semble évoquer un risque dose-dépendant.

Avant de débiter un traitement par pergolide, il est donc recommandé de réaliser un bilan cardio-vasculaire. Une surveillance périodique par échocardiographie est conseillée. Des antécédents de valvulopathie cardiaque contre-indiquent son utilisation. L'arrêt du pergolide est nécessaire en cas de valvulopathie symptomatique.

FIBRILLATION AURICULAIRE

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente (33). La prévalence est en constante augmentation. Elle concerne surtout les personnes âgées (34). La FA est un facteur de risque d'événements cardio-vasculaires et en particulier, d'accident vasculaire cérébral (35, 36). Dans sa genèse, il existe des remodelages électrique, structurel et anatomique. Le système rénine - angiotensine - aldostérone joue un rôle dans la genèse et la perpétuation de la FA (37).

CLASSIFICATION

Le clinicien doit distinguer les différentes formes de FA : premier épisode détecté, fibrillation paroxystique, persistante ou permanente. La FA paroxystique s'arrête spontanément en moins de 7 jours, habituellement en moins de 48 heures, mais présente un risque élevé de récurrence. Elle a fréquemment une origine focale, le foyer étant situé préférentiellement au niveau des veines pulmonaires (38). La FA persistante ne s'arrête pas spontanément en moins de 7 jours. La FA permanente résiste aux tentatives de retour en rythme sinusal et est donc, en d'autres termes, consacrée. La FA peut être associée à diverses cardiopathies ou survenir sur cœur sain (lone FA des anglo-saxons).

PRISE EN CHARGE

Après avoir reconnu le type de FA et apprécié son retentissement, le clinicien doit identifier l'étiologie et les facteurs prédisposants ou déclenchants.

L'évaluation clinique minimale inclut une anamnèse (présence et nature des symptômes, type clinique de FA, fréquence, durée et mode d'arrêt de la FA, réponse aux agents pharmacologiques, diagnostic de la cardiopathie sous-jacente ou d'autres facteurs déclenchants). Seront également réalisés un ECG, un échocardiogramme par voie transthoracique et une biologie incluant les paramètres de fonction thyroïdienne, rénale et hépatique.

TRAITEMENTS

FA paroxystique

Un traitement anti-arythmique n'est pas indispensable après un premier épisode détecté. Si la FA est récidivante, un anti-arythmique est prescrit (classe IC ou sotalol sur cœur sain, amiodarone en cas de cardiopathie sous-jacente).

L'ablation par cathéter, traitement exceptionnel jusqu'il y a peu, est une alternative thérapeutique dans la FA paroxystique mal tolérée et non contrôlée par un anti-arythmique. Elle consiste en une isolation électrique systématique des 4 veines pulmonaires ainsi que l'ablation d'autres foyers identifiés.

FA persistante

La stratégie initiale vise au rétablissement et au maintien du rythme sinusal. La cardioversion peut être pharmacologique ou électrique. Si l'ancienneté de la FA n'est pas connue ou si l'épisode dure depuis plus de 48 heures, une anti-coagu-

lation efficace est requise au moins 3 semaines avant la cardioversion et 4 semaines après celle-ci, quelle que soit la méthode utilisée. De plus en plus fréquemment, la cardioversion est effectuée sous héparine après avoir exclu par échographie transoesophagienne la présence d'un thrombus auriculaire gauche (39).

L'efficacité des anti-arythmiques dans le maintien d'un rythme sinusal est relativement faible que l'on utilise l'amiodarone, un anti-arythmique de classe I ou le sotalol. Les effets secondaires sont fréquents. Plusieurs études n'ont pas montré une amélioration de la survie par une stratégie de maintien d'un rythme sinusal par rapport à une stratégie de contrôle de la fréquence cardiaque (40-42). L'anti-coagulation est indispensable dans tous les cas.

FA permanente

Dans cette forme de FA, l'aspect le plus important est la prévention de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ainsi que le contrôle de la fréquence cardiaque aussi bien au repos qu'à l'effort. Les méta-analyses ont montré une réduction du risque d'AVC de 62 % sous anti-vitamine K par rapport à un placebo et une réduction de seulement 22 % sous aspirine par rapport à un placebo. Chez les patients à haut risque, l'anti-vitamine K est meilleur que l'aspirine dans la prévention de l'AVC (réduction du risque relatif de 36 %) avec, logiquement, une augmentation de l'incidence d'hémorragies significatives.

Le traitement chirurgical de la FA est essentiellement proposé en association à une autre intervention chirurgicale, le plus souvent un geste sur la valve mitrale. L'intervention classique est appelée Maze («labyrinthe») et consiste en la réalisation de lignes d'ablation intra-auriculaires selon diverses modalités (43).

RECOMMANDATIONS 2006 DE L'ACC/AHA/ESC (44)

Les recommandations détaillées sortent du cadre de cet article. Seules les principales sont indiquées.

Contrôle du rythme cardiaque

- En phase aiguë, si la tachyarythmie est très symptomatique, en l'absence d'hypotension ou d'insuffisance cardiaque sévère, administration intraveineuse d'un bêta-bloquant ou d'un antagoniste calcique non-dihydropyridine (vérapamil, diltiazem) (classe I, niveau d'évidence B).
- L'injection IV de digoxine ou d'amiodarone est une alternative en l'absence d'un faisceau accessoire (IB).

- La prise orale de digoxine contrôle la fréquence cardiaque au repos (IC).

- L'association de digoxine et d'un bêta-bloquant ou d'un antagoniste calcique non-dihydropyridine contrôle la fréquence cardiaque au repos et à l'effort (IIa-B).

Cardioversion d'une FA

a. Cardioversion pharmacologique

- Administration d'un anti-arythmique de classe IC (flécaïnide ou propafénone) (IA).

- Alternative raisonnable : administration d'amiodarone (IIa-A).

- Bolus par voie orale de propafénone ou de flécaïnide en dehors de l'hôpital, si cette modalité thérapeutique a été efficace et n'a pas entraîné d'effet indésirable lors d'un épisode précédent en milieu hospitalier (stratégie «pill in the pocket») (IIa-C).

b. Cardioversion électrique

- Cardioversion immédiate si la FA à réponse ventriculaire très rapide est mal tolérée (ischémie, hypotension, angor ou insuffisance cardiaque) (IC).

- Cardioversion immédiate d'une FA chez un patient présentant une pré-excitation, en présence d'une tachycardie importante et d'une instabilité hémodynamique (IB).

- En l'absence d'instabilité hémodynamique, si les symptômes sont importants. En cas de récurrence immédiate, de nouveaux chocs peuvent être délivrés après administration d'un anti-arythmique (IC).

Prévention d'accident thrombo-embolique chez les patients traités par cardioversion

- Pour une FA supérieure à 48 heures ou dont la durée est inconnue : anti-vitamine K, 3 semaines avant et 4 semaines après cardioversion avec un INR entre 2 et 3 (IB).

- Alternative : écho transoesophagien avant la cardioversion. En l'absence de thrombus, anti-coagulation par héparine non fractionnée (bolus puis perfusion à dose efficace), suivie d'un relais par anti-vitamine K pendant au moins 4 semaines (IIa-B). L'utilisation d'une héparine à bas poids moléculaire par voie sous-cutanée est possible, mais peu validée (IIa-C). En présence d'un thrombus, anti-coagulation orale au moins 3 semaines avant et 4 semaines après restauration du rythme sinusal.

Maintien du rythme sinusal

- Traitement des causes réversibles et des facteurs déclenchants (IC).

- FA sans cardiopathie : propafénone ou flécaïnide. Des récidives peu fréquentes et bien tolérées suggèrent une efficacité de cette thérapeutique.
- Le sotalol est une alternative en l'absence d'anomalie électrolytique et d'un QT allongé (IIa-C). L'ablation par cathéter est une alternative raisonnable (IIa-C).

Prévention des accidents thrombo-emboliques

- Un traitement anti-thrombotique est recommandé pour tout patient avec FA à l'exception des patients présentant une FA sans cardiopathie ou chez qui il existe une contre-indication.
- Chez les patients à haut risque d'AVC, anticoagulation chronique par voie orale avec un anti-vitamine K (INR entre 2 et 3) (IA). Les facteurs de risque sont : âge supérieur à 75 ans, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire systolique et diabète (IA).
- L'aspirine (81-325 mg par jour) est une alternative aux anti-vitamines K chez les patients à faible risque ou ceux qui ont une contre-indication au traitement anti-coagulant.
- Les patients en FA porteurs d'une valve cardiaque mécanique doivent atteindre un taux d'INR d'au moins 2,5.

Les prises en charge spécifiques figurent dans les recommandations ACC/AHA/ESC (44) : FA postopératoire, infarctus aigu du myocarde, FA associé au syndrome de Wolff-Parkinson-White, hyperthyroïdie, FA pendant la grossesse, FA chez le patient porteur d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'une maladie pulmonaire.

INDICATIONS DU DÉFIBRILLATEUR AUTOMATIQUE IMPLANTABLE VENTRICULAIRE : PRÉVENTION PRIMAIRE

LES ÉTUDES CLÉS

En matière de défibrillateurs automatiques implantables (DAI), outre les indications reconnues en prévention secondaire (patient ayant déjà présenté un épisode de mort subite), de nombreuses études ont été réalisées afin d'analyser leur utilité en prévention primaire (45). Trois d'entre elles ont démontré un effet bénéfique : MADIT II (46), DEFINITE (47) et SCD-HeFT (48) (Tableau II); contrairement aux études MADIT I et MUSTT, une stratification du risque par une étude électrophysiologique n'était pas requise. Ces essais diffèrent toutefois par les critères d'inclusion selon l'étiologie, la fraction

d'éjection, la classe fonctionnelle NYHA et la durée du suivi.

PRÉVENTION DE LA MORT SUBITE DANS LE POST-INFARCTUS

Dans MADIT II («Multicenter Automatic Defibrillator Trial II») (46), l'efficacité du DAI était similaire quelles que soient la fraction d'éjection et la classe NYHA. Il faut toutefois noter une incidence de l'insuffisance cardiaque plus élevée dans le groupe DAI (19,9 % contre 14,9 %). Les résultats de MADIT II suggèrent que le DAI est indiqué pour prévenir la mortalité globale chez les patients ayant présenté un infarctus myocardique datant au minimum d'un mois et dont la fraction d'éjection est ≤ 30 %. Dans cette population, 11 patients à haut risque doivent être traités pendant trois ans pour obtenir le gain d'une vie.

PRÉVENTION DE LA MORT SUBITE DANS LA CARDIOMYOPATHIE DILATÉE NON ISCHÉMIQUE

Dans l'étude DEFINITE «Defibrillators In Non Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation») (47), incluant des patients atteints d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique sévère, l'implantation d'un DAI réduit de façon non significative le risque de mortalité globale, mais réduit de façon significative le risque de mort subite arythmique. L'analyse des sous-groupes a démontré que les patients en classe III de la NYHA avaient un risque relatif de décès supérieur à ceux en classe I après DAI.

INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'étude SCD HeFT («Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial») (48) confirme, avec un long suivi, l'efficacité du DAI dans la prévention de la mort subite, surtout quand la fraction d'éjection est < 30 %, quelle que soit l'étiologie. Le gain relatif de 23 % est moins important que lors des études portant sur des patients avec des arythmies documentées (gain relatif de 40 %). Il est aussi plus faible que dans celles portant sur des cardiopathies ischémiques, comme MADIT II (gain relatif de 31 %). Le bénéfice du DAI est, dans SCD HeFT, similaire chez les patients ischémiques ou non. Cette étude confirme, par ailleurs, l'effet neutre de l'amiodarone sur la mortalité globale dans l'insuffisance cardiaque. Dans SCD HeFT, la mortalité globale observée est plus faible que prévu (de 7 % au lieu de 10 % par an) et les courbes ne divergent qu'après 2 ans de suivi. Cela peut s'expliquer par le plus jeune âge des patients (âge moyen de 60 ans) que dans la population générale des insuffisants cardiaques. Cela s'explique aussi par un traitement

médicamenteux efficace et bien suivi avec plus de 80 % de patients traités par IEC, bêta-bloquant et diurétique, et peut-être par une majorité de patients en insuffisance modérée à l'inclusion (70 % en classe II). Elle ne montre pas de populations nettement favorisées par le DAI, mais le bénéfice semble plus important lorsque la fraction d'éjection est inférieure à 30 %.

Le tableau III résume les recommandations internationales des indications des DAI en prévention primaire. Notons qu'au moment de la rédaction de cet article, ces nouvelles indications ne sont pas encore remboursées par le système belge de sécurité sociale. Ces recommandations reflètent l'état actuel de nos connaissances basées sur la littérature publiée. Il faut toutefois garder à l'esprit que chaque cas doit être évalué individuellement dans son contexte clinique spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al.— Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice : data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*, 2007, **369**, 667-678.
- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al.— Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris : a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*, 2007, **67**, 393-405.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.— Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1706-1717.
- Boden WA, O'Rourke RA, Teo KK, et al for the COURAGE Trial Research Group.— Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1503- 1516.
- Barter PJ, Kastelein JJ.— Targeting cholesteryl ester transfer protein for the prevention and management of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **47**, 492-499.
- Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al.— Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1304-1316.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al.— Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes : a randomised controlled study. *Lancet*, 2006, **368**, 1660-1672.
- Gibbons RJ, Fuster V.— Therapy for patients with acute coronary syndromes - New opportunities. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1524-1527.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al.— Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 230-268.
- ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**, 1-148.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al.— Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: technical advances, clinical results and future strategies. *J Interv Cardiol*, 2006, **19**, S87-96.
- Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al.— Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*, 2005, **111**, 3290-3295.
- Das P, Rimington H, Chambers J.— Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 1309-1313.
- Lancellotti P, Lebois F, Simon M, et al.— Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation*, 2005, **112**, 1377-1382.
- Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al.— Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*, 2004, **109**, 2302-2308.
- Lim P, Monin JL, Monchi M, et al.— Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*, 2004, **25**, 2048-2053.
- Kearney PM, Baigent C.— Statins : are any questions unanswered ? *Curr Opin Lipidol*, 2006, **17**, 418-425.
- Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ and Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators.— A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 2389-2397.
- Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al.— Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **49**, 554-561.
- Monin JL, Quere JP, Monchi M et al.— Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*, 2003, **108**, 319-324.
- Quere JP, Monin JL, Levy F, et al.— Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. *Circulation*, 2006, **113**, 1738-1744.
- Monin JL, Dehant P, Roiron C, et al.— Functional assessment of mitral regurgitation by transthoracic echocardiography using standardized imaging planes diagnostic accuracy and outcome implications. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **46**, 302-309.
- Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al.— Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*, 2006, **113**, 2238-2244.
- Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al.— Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 875-883.
- Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, et al.— B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*, 2005, **111**, 2391-2397.

26. Herrmann HC, Rohatgi S, Wasserman HS, et al.— Mitral valve hemodynamic effects of percutaneous edge-to-edge repair with the MitraClip device for mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, **68**, 821-828.
27. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al.— Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 2003, **108**, 1713-1717.
28. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA.— Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 1528-1532.
29. Pierard LA, Lancellotti P.— The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1627-1634.
30. Evangelista A, Tornos P, Sambola A, et al.— Long-term vasodilator therapy in patients with severe aortic regurgitation. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1342-1349.
31. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al.— Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*, 2004, **363**, 1179-1183.
32. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al.— Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 39-46.
33. Go AS, Hylek EM, Phillips Ka, et al.— Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults : national implications for rhythm management and stroke prevention : the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, **285**, 2370-2375.
34. Furberg CD, Psaty BM, Manolio, et al.— Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 1994, **74**, 236-241.
35. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al.— A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation : 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002, **113**, 359-364.
36. Hart RG, Halperin JL.— Atrial fibrillation and thromboembolism : a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med*, 1999, **131**, 688-695.
37. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al.— Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45**, 1832-1839.
38. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al.— Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 659-666.
39. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, et al.— Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. Embolism in Left Atrial Thrombi. *Ann Intern Med*, 1998, **128**, 630-638.
40. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.— A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl Med*, 2002, **347**, 1834-1840.
41. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.— Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation : the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41**, 1690-1696.
42. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.— A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1825-1833.
43. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al.— The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, **101**, 406-426.
44. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al.— ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**, 854-906.
45. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al.— ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death : Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**, 1064-1108, *Circulation*, 2006, **114**, 1088-1132 and *Eur Heart J*, 2006, **27**, 2099-2140.
46. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.— Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 877-883.
47. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.— for the defibrillators in non-ischemic cardiomyopathy treatment evaluation (DEFINITE). Prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2151-2158.
48. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.— Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 225-237.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.