



Traitement par bêtabloquants lors de décompensation cardiaque aiguë



Rev Med Suisse 2011; 7: 2035-40

D. Keller
D. Carballo
N. Garin
S. Carballo

Drs Damien Keller, Nicolas Garin
et Sebastian Carballo
Service de médecine interne générale
Dr David Carballo
Service de cardiologie
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
sebastian.carballo@hcuge.ch

Beta-blocker therapy during acutely decompensated heart failure

The well established benefits of beta-blocker therapy in chronic heart failure include improved survival and quality of life and decreased morbidity and hospitalizations. In acute heart failure, evidence supports early initiation of beta-blocker therapy within the same hospitalization. Beta-blocker therapy seldom has to be withdrawn if patients are already on this medication as maintaining beta-blockers throughout these episodes is not deleterious and increases ulterior therapeutic adhesion. Possible indications for temporarily discontinuing therapy are a worsening clinical condition or cardiogenic shock. Potential benefits of maintaining beta-blockers on mortality still have to be confirmed by larger prospective trials.

Le bénéfice des bêtabloquants chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable est clairement établi tant sur la mortalité que sur la qualité de vie, les symptômes et le nombre d'hospitalisations. Lors d'une admission pour une décompensation cardiaque aiguë, les bêtabloquants doivent être débutés après la phase de stabilisation, mais avant le retour à domicile. Si le patient est déjà sous bêtabloquants, ceux-ci doivent être poursuivis, car leur maintien n'est pas délétère et augmente l'adhérence thérapeutique. Les seules indications à les suspendre ou réduire leur dosage sont la détérioration clinique avec une mauvaise réponse au traitement initial et l'état de choc. Cependant, la preuve de leur bénéfice potentiel sur la mortalité en cas de décompensation cardiaque aiguë nécessite encore des études prospectives à plus large échelle.

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique en raison de sa forte prévalence, qui augmente parallèlement au vieillissement de la population, et de la survie prolongée des patients qui ont une cardiopathie ischémique. Deux à trois pour cent de la population générale et jusqu'à 10-20% des sujets de plus 70 ans souffrent de cette pathologie (plus de 100 000 en Suisse).¹ L'incidence s'élève à 10 000 nouveaux cas annuels en Suisse, avec d'importantes répercussions sur la

morbidity et la mortalité ainsi que sur les coûts. Les épisodes de décompensation aiguë sont associés à une mortalité de 4-8% lors du séjour hospitalier avec un taux de réadmission de 20-30%, et une mortalité de 10-20% dans les trois à six mois.^{1,2} Nous revoyons ici le rôle des bêtabloquants dans le traitement et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, particulièrement lors de décompensation aiguë.

INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DÉCOMPENSATION AIGUË

L'insuffisance cardiaque est un syndrome pour lequel il existe deux classifications de sa sévérité; celle de la New York Heart Association (NYHA) et celle de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association (ACC/AHA) (tableau 1).¹ La majorité des études randomisées effectuées à ce jour concernent l'insuffisance cardiaque à fonction systolique du ventricule gauche diminuée (fraction d'éjection < 45%). La plupart des recommandations concernent donc cette entité, les données sur l'insuffisance cardiaque à fonction conservée étant plus rares. L'insuffisance cardiaque aiguë se définit comme l'apparition ou le changement rapide de symptômes ou signes nécessitant un traitement en urgence.¹ Les causes en sont multiples, avec en premier lieu, dans les pays occidentaux, l'ischémie myocardique.¹

BÊTABLOQUANTS

L'utilisation des bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque a changé radicalement, il y a deux décennies. En effet, longtemps contre-indiqués

Tableau 1. Stades de l'insuffisance cardiaque

(Adapté de réf. 1).

Stades ACC/AHA		Classes NYHA	
Stade A	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque pour une insuffisance cardiaque Absence de symptôme, signe et anomalie structurelle 	Classe I	Activité physique non limitée
Stade B	Anomalie structurelle asymptomatique		
Stade C	Anomalie structurelle symptomatique	Classe II	Limitation physique légère
		Classe III	Limitation physique marquée
Stade D	Anomalie structurelle avancée symptomatique au repos malgré traitement médicamenteux maximal	Classe IV	Symptômes au repos

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; NYHA: New York Heart Association.

pour ce syndrome, ils font aujourd'hui partie intégrale de sa prise en charge. Les premières études physiologiques sur l'insuffisance cardiaque datant du début des années 60 prônaient qu'un cœur insuffisant avait besoin de support adrénergique.³ Malgré quelques travaux des années 70 laissant entrapercevoir un bénéfice des bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ces premières petites études démontrèrent peu de bénéfices cliniques et engendrèrent durablement des réticences quant à leur utilisation. Il faudra donc attendre l'élaboration du modèle physiopathologique neurohormonal pour modifier la compréhension de cette maladie et permettre le développement des fondements du traitement moderne actuel.⁴

CONCEPT D'ACTIVATION NEUROHORMONALE

Le mécanisme naturel d'adaptation du cœur insuffisant pour contrecarrer sa baisse de débit est l'activation compensatoire des systèmes sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone. Cette stimulation, présente déjà précocement au stade asymptomatique, est bénéfique dans un premier temps, permettant l'amélioration de la performance cardiaque et le maintien de la fonction et de la perfusion. A long terme par contre, elle engendre des modifications délétères du myocarde, contribuant à la progression de l'insuffisance cardiaque et au développement d'un cercle vicieux (figure 1).^{4,5} La stimulation adrénergique constante provoque un stress oxydatif et mécanique, elle a également un effet cardiotoxique direct sur les myocytes par l'exposition aux catécholamines, l'angiotensine II et l'aldostérone. Le remodelage cardiaque est un processus physiopathologique par lequel des facteurs mécaniques, neurohormonaux et possiblement génétiques altèrent la taille, la fonction et la géométrie du ventricule gauche, aboutissant éventuellement à une fibrose, une dilatation et une dysfonction myocardique progressive.⁶

Conçus initialement pour traiter l'hypertension, puis utilisés comme antiangineux et antiarythmiques, les bêtablo-

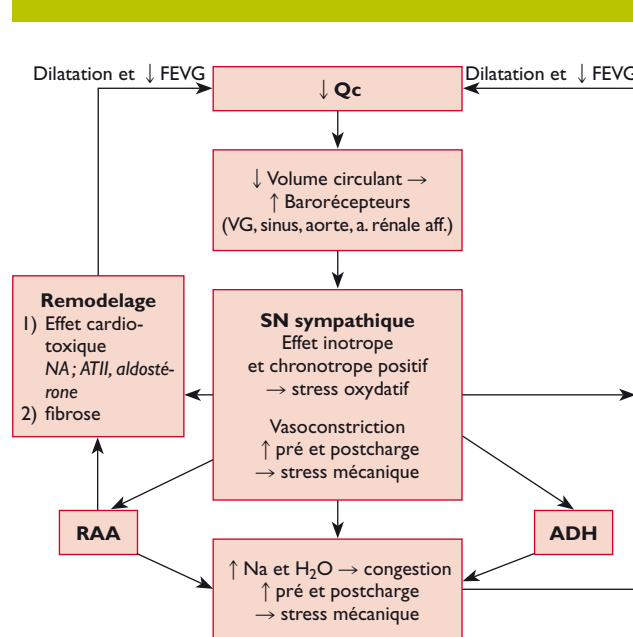


Figure 1. Modèle neuro-hormonal de l'insuffisance cardiaque

Qc: débit cardiaque; VG: ventricule gauche; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; ADH: hormone antidiurétique; RAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; Na: sodium; SN: système nerveux; NA: noradrénaline; ATII: angiotensine II.

quants feront l'objet d'un regain d'intérêt dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque suite à l'intégration du concept neurohormonal. De là est née l'idée de freiner cette stimulation maladaptative chronique par des substances antagonistes telles que les bêtabloquants, les IEC et les antagonistes de l'aldostérone.

BÊTABLOQUANTS ET INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

Entre 1996 et 2001, cinq essais prospectifs randomisés contrôlés ont démontré un bénéfice certain des bêtabloquants chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique systolique symptomatique, légère à modérée (NYHA II-III: CIBISII et MERIT-HF) et sévère (NYHA IV: Copernicus), que ce soit sur la mortalité, le nombre d'hospitalisations, la symptomatologie ou la qualité de vie.⁷⁻⁹ En 2001, une méta-analyse de 22 études randomisées contrôlées versus placebo, rassemblant plus de 10 000 patients, a confirmé ces résultats avec un *number needed to treat* (NNT) de 25 et 26 pendant un an pour éviter respectivement une hospitalisation ou un décès.¹⁰

Les bêtabloquants sont donc indiqués chez tous les patients qui ont une insuffisance cardiaque chronique avec une dysfonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche < 40%) symptomatique, de classe NYHA II ou davantage ou asymptomatique après un infarctus du myocarde (recommandation de classe I, niveau d'évidence A).¹ Les effets à long terme d'un traitement de bêtabloquants sont une augmentation de la fraction d'éjection et de l'index car-

diague, un abaissement de la pression diastolique, le freinage du remodelage cardiaque, la régulation de la fréquence cardiaque, la diminution des arythmies et des morts subites, ainsi qu'un effet anti-ischémique.^{11,12} Les bénéfices sur la fraction d'éjection sont avérés dès le troisième mois de traitement et sur le remodelage après 4-12 mois.¹²

BÊTABLOQUANTS ET DÉCOMPENSATION CARDIAQUE AIGÜE

Il existe moins de données sur l'utilisation de bêtabloquants lors d'un épisode de décompensation cardiaque aiguë. Historiquement, la pratique courante était d'interrompre les bêtabloquants par crainte d'une aggravation de la situation liée à leur action inotrope négative rapide.⁷ S'agissant de l'introduction des bêtabloquants, il est communément recommandé d'attendre la stabilisation de l'état clinique et la correction partielle de la surcharge hydrosodée pour initier le traitement, soit environ quatre jours. Les recommandations actuelles privilégient le maintien des bêtabloquants lors de décompensation aiguë, mais préconisent leur réduction temporaire ou leur suspension dans les cas de surcharge volémique importante ou d'instabilité avec des signes de bas débit (niveau C).^{1,13}

Plusieurs études rétrospectives ont montré un bénéfice à maintenir les bêtabloquants aux mêmes doses lors de décompensation. Une analyse dérivée de l'étude ESCAPE a montré une réduction significative du risque de réadmission ou de décès à six mois associée à l'utilisation de bêtabloquants avant et durant l'hospitalisation (OR: 0,27; IC 95%: 0,1-0,71; $p < 0,01$).¹⁴ En 2007, Metra et coll. ont étudié le rôle pronostique du changement de dose de bêtabloquants chez 752 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque dans une analyse post-hoc de l'étude COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial, suivi moyen de 58 mois).¹⁵ Ils ont mis en évidence un bénéfice significatif sur la mortalité à un et deux ans en faveur du groupe «maintien» après ajustement multivarié (HR: 1,3; IC 95%: 1,02-1,66; $p = 0,03$). Au vu du nombre plus élevé d'œdèmes aigus du poumon chez ceux dont le traitement de bêtabloquants avait été interrompu, un certain biais n'est pas exclu.

Une autre étude rétrospective du registre OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure), a étudié la mortalité et le taux de réadmission à 60 et 90 jours après une décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation, ceci auprès d'une cohorte de 2373 patients.¹⁶ La suspension des bêtabloquants augmentait le risque de mortalité (HR: 2,34; IC 95%: 1,2-4,55; $p = 0,013$) et plaçait même ces patients à un niveau de risque similaire à ceux qui n'avaient jamais été traités par bêtabloquants (HR: 1,41; IC 95%: 0,76-2,61; $p = 0,277$). Cette surmortalité a été attribuée à un risque augmenté d'arythmie, d'ischémie et d'hypertension artérielle. L'initiation d'un traitement après stabilisation et avant la sortie était au contraire protectrice (HR: 0,41; IC 95%: 0,22-0,78; $p = 0,006$).

Enfin, en 2009, Orso et coll. ont évalué le rôle des bêtabloquants dans la phase aiguë d'instabilité intrahospitalière au moyen de la base de données de l'«Italian survey

on AHF».¹⁷ Le critère de jugement primaire était l'association entre l'utilisation des bêtabloquants et la mortalité intrahospitalière. Les deux groupes avec le meilleur pronostic étaient ceux chez qui les bêtabloquants ont été maintenus ou initiés pendant le séjour (OR: 4,2; IC 95%: 1,59-11,1; $p = 0,004$ après ajustement).

Ces données soutiennent le rôle pronostique favorable des bêtabloquants dès la phase aiguë précoce. Leur maintien ou leur introduction n'est notamment pas corrélé à une augmentation des événements indésirables et ne prolonge pas le séjour. Enfin, le maintien ou l'introduction des bêtabloquants lors de l'hospitalisation double presque la probabilité que les patients soient traités par ces médicaments un mois après la sortie de l'hôpital.¹⁶

ÉTUDES PROSPECTIVES

Le caractère rétrospectif ne permet toutefois pas de distinguer si le moins bon pronostic est attribuable à l'arrêt du traitement ou s'il est dû par exemple à l'état de santé systématiquement plus précaire des malades chez qui il a été suspendu. Bien que les résultats restent significatifs après ajustements pour les marqueurs de sévérité, et que toutes les études s'orientent vers la même tendance, ces ajustements peuvent être incomplets et une relation causale rester donc non prouvée. Il faut attendre 2009 pour voir la première étude prospective randomisée contrôlée.¹⁸ Une équipe française a enrôlé 147 patients avec dysfonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche $< 40\%$), sous bêtabloquants depuis plus d'un mois, lors d'une décompensation avec œdème pulmonaire. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité, comparant le maintien à l'arrêt des bêtabloquants. L'étude a conclu à la non-infériorité de la poursuite du traitement concernant l'amélioration des symptômes au troisième jour (critère de jugement principal), l'amélioration clinique à J3 et J8, la durée du séjour, la mortalité et le risque de réadmission à trois mois. Le taux de prescription de bêtabloquants à trois mois était clairement en faveur de la continuation du traitement (90% vs 76%, $p = 0,04$). En conclusion, le maintien ne paraît pas délétère et ne retarde ni l'amélioration clinique ni la sortie. Les réadmissions ou la mortalité à trois mois ne sont pas augmentées. Par contre, le maintien augmente de manière importante la prescription à la sortie (seulement 29% de represcription si suspendu) et à trois mois. Cette étude a toutefois été critiquée en raison du faible dosage des bêtabloquants et la clinique peu sévère des patients inclus.

CHOC CARDIOGÈNE

Lors d'une décompensation cardiaque aiguë avec état de choc, le choix de l'inotrope positif peut être critique si le patient est sous bêtabloquants car l'effet hémodynamique peut être modifié par l'imprégnation anti-bêta-adrénergique. Récemment, une analyse post-hoc de l'étude SURVIVE¹⁹ suggère un bénéfice sur la mortalité à 30 et 180 jours chez des insuffisants cardiaques sévères (fraction d'éjection du ventricule gauche 21-29%) sous bêtabloquants à l'entrée et à la sortie et nécessitant un traitement inotrope positif. Cela suggère qu'il y aurait un bénéfice à être sous bêta-



Tableau 2. Résumé de quelques études ayant étudié l'utilisation de bêtabloquants lors de décompensation cardiaque aiguë

BB: bêtabloquants; FE: fraction d'éjection du ventricule gauche; FR: fréquence respiratoire; IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion; STEMI: infarctus du myocarde avec élévation du segment ST; SCA: syndrome coronarien aigu; AVC: accident vasculaire cérébral; IR: insuffisance rénale.

	OPTIME 2003 ²⁰	ESCAPE 2006 ¹⁴	COMET 2007 ¹⁵	OPTIMIZE-HF 2008 ¹⁶	Italian Survey 2009 ¹⁷	B-CONVINCED 2009 ¹⁸
Type d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective post-hoc	Rétrospective	Rétrospective	Prospective de non-infériorité
Nombre de patients	212	432	752	2373	1572	147
Critères d'inclusion	FEVG < 40%	Insuffisance cardiaque sévère = 3 mois symptomatique malgré IEC et diurétique, FE < 30%, > 1 signe et symptômes de congestion	NYHA II-IV FEVG < 35% > 1 hospitalisation cardiovasculaire dans les 2 ans, traitement optimal	FEVG < 40% décompensation cardiaque aiguë	Décompensation cardiaque aiguë, traitement IV nécessaire	FEVG < 40% BB stable > 1 mois œdème pulmonaire (dyspnée+ râles ou signes radiologiques, FR > 24)
Critères d'exclusion	Ischémie active, traitement inotrope, IR sévère, arythmie instable	Traitement inotrope, IR sévère	Traitement inotrope, changement traitement récent, syndrome coronarien aigu, AVC	Contre-indications à BB à la sortie	Aucun	STEMI, dobutamine, contre-indications à bêtabloquants
Caractéristiques	69 ans NYHA III-IV FEVG 26%	56 ans FEVG 19%	64 ans NYHA II-III(-IV) FEVG 25%	69 ans FEVG 23%	72 ans NYHA III-IV FEVG < 40%	72 ans FEVG 32%
Critères de jugement	Mortalité à 60 jours	Réadmission ou mort à 180 jours Durée séjour	Mortalité cumulée à 1 et 2 ans	Mortalité à 60-90 jours	Mortalité en phase aiguë	Amélioration clinique à J3 et J8, mortalité, réadmission et taux de prescription de bêtabloquants à 3 mois
Résultats et conclusions chez patient avec maintien ou initiation précoce des bêtabloquants	Diminution de la mortalité à 60 jours	Diminution de la mortalité et réadmissions à 180 jours	Diminution de la mortalité à 1 et 2 ans	Diminution de la mortalité à 60-90 jours et augmentation de la prescription des bêtabloquants	Diminution de la mortalité intra-hospitalière	Non inférieur et augmente le taux de prescription des bêtabloquants

bloquants à l'admission et à la sortie quelle que soit la sévérité de la décompensation.

CONCLUSIONS

Le bénéfice des bêtabloquants sur la mortalité, la qualité de vie, les symptômes et le risque d'hospitalisation dans l'insuffisance cardiaque chronique stable d'origine ischémique ou non est clairement établi. Lors d'un épisode de décompensation aiguë chez un patient ne bénéficiant pas de bêtabloquants au préalable, ceux-ci devraient être débutés après la phase de stabilisation mais avant la sortie. Si au contraire, le patient est déjà sous traitement de bêtabloquants, ceux-ci peuvent être continués. Le maintien n'est pas délétère, augmente l'adhérence thérapeutique et suggère une baisse de la mortalité (tableau 2).

Les indications à suspendre ou réduire les bêtabloquants se limitent à la détérioration clinique avec une mauvaise réponse au traitement initial et l'état de choc, bien que ce dernier argument semble de plus en plus discuté. Si l'arrêt est nécessaire, le bêtabloquant devrait être réintroduit avant le retour à domicile, sa prescription à la sortie étant

le meilleur prédicteur d'adhérence à long terme. L'avenir consistera peut-être à identifier des critères objectifs pour piloter le dosage des bêtabloquants en s'aidant par exemple de paramètres cliniques, biologiques ou échographiques. Cependant, la preuve de leur bénéfice potentiel sur la mortalité en cas de décompensation cardiaque aiguë nécessite encore des études prospectives à plus large échelle.¹⁹ ■

Implications pratiques

- L'insuffisance cardiaque est un problème majeur de santé publique en raison de sa forte prévalence qui ne cesse d'augmenter parallèlement au vieillissement de la population et à la survie prolongée des patients présentant une cardiopathie ischémique
- Les épisodes de décompensation aiguë sont associés à une importante mortalité lors du séjour hospitalier, avec un taux élevé de réadmission
- Le bénéfice des bêtabloquants sur la mortalité, la qualité de vie, les symptômes et le nombre d'hospitalisations dans l'insuffisance cardiaque chronique stable d'origine ischémique ou non est clairement établi
- Dans la décompensation cardiaque aiguë, les bêtabloquants sont à débiter après la phase de stabilisation mais avant la sortie
- Si le malade est déjà sous bêtabloquants, la suspension systématique de routine doit être évitée, son maintien n'étant pas délétère et augmentant l'adhérence thérapeutique
- Les indications à suspendre ou réduire les bêtabloquants se limitent à la détérioration clinique avec mauvaise réponse au traitement initial et l'état de choc

Bibliographie

- 1 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the Heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European society of intensive care medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- 2 Meyer P, White M, Keller RF, Lerch R, Hullin R. What is new in the medical management of acute heart failure? *Rev Med Suisse* 2010;6:1211-7.
- 3 Gaffney TE, Braunwald E. Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963;34:320-4.
- 4 Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
- 5 Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
- 6 Cohn JN, Ferreri R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
- 7 Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, et al. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:924-31.
- 8 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000;283:1295-302.
- 9 Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
- 10 * Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.
- 11 Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: Scientific review. *JAMA* 2002;287:883-9.
- 12 Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
- 13 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the International society for heart and lung transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-479.
- 14 Butler J, Young JB, Abraham WT, et al. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2462-9.
- 15 * Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JG, et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007;9:901-9.
- 16 Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: Findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:190-9.
- 17 Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, et al. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: Data from the Italian survey on acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:77-84.
- 18 Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker continuation Vs. interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009;30:2186-92.
- 19 Bohm M, Link A, Cai D, et al. Beneficial association of beta-blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: Data from the Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support trial. *Crit Care Med* 2011;39:940-4.
- 20 * Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:169-74.

* à lire

** à lire absolument