

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

Prise en charge de l'hypertension pulmonaire fondée sur des données probantes

Par DOUGLAS NG, M.D. et GORDON MOE, M.D., FRCPC

La prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) de toute cause est plus élevée que l'on croyait antérieurement et des incertitudes importantes demeurent quant à son diagnostic et à son traitement optimal. On reconnaît actuellement qu'un traitement efficace d'une cause d'HAP peut ne pas être nécessairement efficace pour une autre cause. Ce numéro de *Cardiologie – Conférences Scientifiques* examine la définition, la classification et le diagnostic contemporains de l'HAP, et plus particulièrement les progrès récents réalisés dans son traitement.

Définition, épidémiologie et histoire naturelle

L'HAP est une maladie dévastatrice, caractérisée par une augmentation progressive de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) et de la pression artérielle pulmonaire (PAP)¹. Initialement décrite par Dresdale et ses collaborateurs², la PAP est définie comme la présence d'une TAP systolique au repos ≥ 30 mm Hg ou d'une PAP moyenne ≥ 25 mm Hg (tableau 1). On pensait que l'HAP était une maladie relativement rare ayant une incidence globale de 1 à 2 cas/million¹. Cependant, des données plus récentes provenant des *Centres for Disease Control* suggèrent que la prévalence de l'HAP de toute cause est plus élevée que l'on pensait antérieurement³. Affectant surtout les femmes (rapport femmes-hommes 2:1), l'HAP a une incidence qui semble suivre une distribution bimodale, touchant les femmes jeunes en âge de procréer ainsi que les femmes dans la cinquantaine et la soixantaine. La survie médiane après le diagnostic est de 2,8 ans sans traitement⁴.

Classification

En 2003, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classifié l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) en 5 grandes catégories selon l'étiologie. HAP, HP secondaire à une maladie du cœur gauche, HP secondaire à une maladie pulmonaire, HP secondaire à une maladie thromboembolique chronique et à diverses affections. L'HAP est également subdivisée en HAP idiopathique (HAPI), HAP associée (HAPA ; p. ex. lorsqu'elle est associée à l'hypertension portale, à la sclérodémie ou au virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), HAP familiale (HAPF), l'HP persistante du nouveau-né (HPPN) et l'HAP secondaire à une maladie veino-occlusive (MVOP)⁵. Cette méthode de classification est particulièrement utile car elle rend compte des étiologies différentes de l'HAP qui peuvent aider le clinicien à mieux orienter le traitement. En outre, elle fournit des informations pronostiques, par exemple, le pronostic des patients atteints d'HAP varie, l'HAP associée au VIH et à la sclérodémie étant associée à une survie significativement réduite, alors que l'HAP secondaire à un shunt congénital est associée à un meilleur pronostic⁶.

Pathophysiologie

La pathogenèse de l'HAP est encore mal comprise et, étant donné qu'un certain nombre d'affections sont associées à l'HAP, il est probable que la pathophysiologie est multifactorielle. Un certain nombre de voies différentes liées possiblement à la pathophysiologie ont été examinées⁷, telles que les mutations du récepteur de type II de la protéine morphogénétique de l'os (BMPR II) présentes dans 50 % des cas d'HAPF^{8,9}; la dysrégulation de la sérotonine (associant possiblement les coupe-faim et l'HAP) ; la dysfonction des canaux potassiques K⁺ voltage-porte dépendants des cellules musculaires lisses (CML) ; la suractivité de l'élastase/métalloprotéinase de matrice (MPM) causant la prolifération non contrôlée des CML et l'apoptose des cellules endothéliales (CE) entraînant la sélection d'une population cellulaire résistante à l'apoptose et causant paradoxalement la prolifération et l'occlusion des artérioles pulmonaires^{10,11}.

Malgré une multitude de facteurs contribuant à l'HAP, la voie finale commune dans l'HAP est l'élévation de la RVP. Par la synthèse et la libération de facteurs vaso-actifs, le revêtement des CE du système vasculaire pulmonaire joue un rôle essentiel dans le maintien d'un équilibre délicat entre la vasoconstriction (thromboxane A₂, endothéline-1) et la vasodilatation (prostaglandine I₂, monoxyde d'azote [NO]). Ainsi, les lésions et/ou la dysfonction des CE perturbent cette homéostasie, faisant pencher la balance en faveur de la vasoconstriction.

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Kamran Ahmad, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
Neil Fam, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
John J. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqbal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Andrew Yan, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



Tableau 1 : Définitions hémodynamiques de l'HAP

PAP systolique	≥30 mm Hg (au repos) ≥35 mm Hg (à l'effort)
PAP moyenne	≥25 mm Hg (au repos) ≥30 mm Hg (à l'effort)
PCB	≤15 mm Hg
RVP	≥3 unités de Woods (après l'exclusion d'un flux pulmonaire accru en raison d'une pression pulmonaire élevée)

HAP = hypertension artérielle pulmonaire; PAP = pression artérielle pulmonaire;
PCB = pression capillaire bloquée; RVP = résistance vasculaire pulmonaire

Signes et symptômes

L'apparition de l'HAP est souvent insidieuse, les symptômes ne se manifestant que lorsque la maladie est bien établie. Le symptôme cardinal de l'HAP est la dyspnée, principalement due à la vasoconstriction pulmonaire causant une hypoxémie. D'autres symptômes reflètent une insuffisance ventriculaire droite (VD), incluant la fatigue, la syncope, l'œdème périphérique et la distension abdominale. D'autres tableaux cliniques tels que le phénomène de Raynaud (p. ex. le syndrome CREST, une maladie du tissu conjonctif comprenant la calcinose, le phénomène de Raynaud, la dysfonction œsophagienne, la sclérodactylie et la tétanogectasie), des signes d'une maladie hépatique chronique (hypertension porto-pulmonaire) ou des infections opportunistes (HAP associée au VIH), peuvent également se manifester selon la cause associée de l'HAP.

Évaluation de l'HAP

L'HAP est un diagnostic d'exclusion. Par conséquent, les patients présentant une HAP doivent tout d'abord être évalués afin que l'on examine les diverses causes. Une anamnèse dirigée et un examen physique visant à déterminer les causes et la gravité de l'HP sont importants ainsi qu'un bilan hématologique de routine, un électrocardiogramme (ECG) de base, une radiographie thoracique et un échocardiogramme. Une tomodensitométrie (TDM) thoracique, une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et une scintigraphie de ventilation et de perfusion peuvent aider à évaluer la présence d'une maladie pulmonaire ou d'une embolie pulmonaire. En outre, des études du sommeil sont utiles pour envisager un diagnostic d'apnée du sommeil et des échocardiogrammes peuvent évaluer une dysfonction ventriculaire gauche (VG)/des anomalies valvulaires et un shunt, de même qu'ils peuvent quantifier le degré d'HP. Bien que l'échocardiographie Doppler soit devenue un outil de dépistage populaire dans le diagnostic de l'HP et que certaines études cliniques l'utilisent comme l'unique mesure de la sévérité de l'HP en réponse au traitement, des données suggèrent qu'elle est relativement imprécise¹². Cependant, il existe une relation statistiquement significative entre la pression systolique du VD déterminée par Doppler et par cathétérisme¹³. Pourtant, lorsqu'elles sont soumises à des analyses précises, ces mesures sont souvent imprécises dans une proportion allant jusqu'à 38 mm Hg¹⁴. Par conséquent, l'examen Doppler ne doit pas être utilisé pour déterminer quand traiter un patient sur la base de la PAP et il ne doit pas être utilisé comme l'unique mesure d'efficacité pour surveiller le traitement.

Il est important d'effectuer une étude de l'auto-immunité (HAP associée à des maladies du tissu conjonctif), la sérologie du VIH et un examen d'imagerie du foie (HAP associée à l'hypertension portale) pour examiner les causes de l'HAPA. En présence d'antécédents familiaux, un test génétique pour rechercher des

Tableau 2 : Stratification du risque chez les patients atteints d'HP

Faible	Déterminants du risque	Élevé
Non	Signe clinique d'insuffisance du VD	Oui
Graduelle	Progression	Rapide
II, III	Classe de l'OMS	IV
Plus longue (>400 m)	Distance de marche de 6 minutes	Plus courte (<300 m)
Minimalement élevé	BNP	Très élevé
Minime Dysfonction du VD	Signes échographiques	Épanchement péricardique Dysfonction du VD
PAD et IC normaux/ quasi normaux	Paramètres hémodynamiques	PAD élevé, IC bas

BNP = peptide natriurétique de type B; VD = ventricule droit;
PAD = pression auriculaire droite; IC = index cardiaque

mutations du BMPR II peut être indiqué. Si le bilan est négatif, un diagnostic d'HAPI peut alors être établi.

Le cathétérisme du cœur droit est l'examen de référence pour établir un diagnostic. Un examen avec des vasodilatateurs, le plus fréquemment avec du NO (10-80 parties/min), permet d'identifier les patients qui pourraient répondre favorablement au blocage des canaux calciques (BCC). Une diminution de 10 mm Hg de la PAP moyenne à <40 mm Hg constitue une réponse positive. L'hémodynamique pulmonaire peut également fournir des informations pronostiques.

Traitement

Un traitement efficace de l'HAP devrait améliorer la qualité de vie ainsi que l'espérance de vie du patient. Pour les patients dont l'HP est due à des causes secondaires, le traitement doit être orienté vers la cause sous-jacente, p. ex. l'anticoagulation pour les maladies thrombo-emboliques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)/β-bloquants pour la dysfonction du VG. Les patients atteints d'HAP doivent être classifiés sur la base du statut fonctionnel attribué par l'OMS¹⁵ ainsi que sur la stratification des risques (tableau 2), afin de déterminer le traitement optimal.

Les mesures générales de soutien incluent la restriction du sel, les diurétiques et la supplémentation en oxygène, au besoin. L'anticoagulation avec la warfarine est généralement réservée aux patients atteints d'HAPI et d'HP thrombo-embolique chronique des principaux vaisseaux (HPTEC). Il existe peu de données¹ concernant l'efficacité de la warfarine dans ces cas. Le rapport international normalisé (INR) cible varie de 1,5 à 3,0 et est principalement fondé sur l'opinion d'experts. L'instauration d'un traitement vasodilatateur était généralement limitée uniquement à ceux présentant des symptômes III ou IV de l'OMS^{16,17}. Cependant, les recommandations qui sont fondées sur les données émergentes indiquent que les décisions thérapeutiques doivent être basées sur un processus de stratification du risque plus complet plutôt que sur une classe fonctionnelle uniquement⁶. Actuellement, la greffe pulmonaire est l'unique traitement curatif pour l'HAP. La septostomie auriculaire, qui permet la décharge du VD, peut être utilisée comme une mesure palliative ou comme une mesure provisoire jusqu'à la greffe.

Les médicaments qui favorisent la vasodilatation dans la circulation pulmonaire demeurent le fondement de la prise en charge médicale de l'HAP. Les options actuelles incluent la prostacycline et ses dérivés, les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE-5) spécifique de la guanosine-monophosphate cyclique (GMPc), les antagonistes du récepteur de l'endothéline (ETR) et les BCC. Dans l'algorithme de l'*American*

College of Chest Physicians en 2007¹⁶, l'époprostaténole intraveineuse (IV) est le traitement de première ligne pour les patients présentant une atteinte sévère. Le sildénafil oral (inhibiteur de la PDE-5) et le bosentan (antagoniste de l'ETR) sont recommandés pour les patients atteints d'HAP avancée. Le traitement d'association est une option pour les patients ne répondant pas au traitement initial. Les classes individuelles de médicaments utilisées dans l'HAP sont indiquées ci-dessous.

Bloqueurs des canaux calciques

Les BCC sont indiqués chez les patients qui ont obtenu une réponse positive au test vasodilatateur (baisse ≥ 10 mm Hg de la PAP moyenne (PAPm) et PAPm ≤ 40 mm Hg). Sitbon et ses collègues¹⁸ ont rapporté les résultats d'une analyse rétrospective de 557 patients atteints d'HAPI testés en aigu avec l'époprostaténole IV ou le NO inhalé et ont examiné l'efficacité à long terme des BCC. Les répondeurs à long terme étaient définis comme des patients en classe fonctionnelle I ou II de la *New York Heart Association* présentant une amélioration hémodynamique soutenue après au moins 1 an sans l'ajout d'autres traitements spécifiques pour l'HAP. Parmi les 70 patients qui ont obtenu une réponse positive à la vasodilatation, 38 ont obtenu une amélioration à 1 an (répondeurs à long terme). Comparativement aux patients chez qui le test vasodilatateur était positif, mais qui n'ont pas montré une amélioration à un an, chez les répondeurs à long terme, on a observé une amélioration de la classe NYHA et des paramètres hémodynamiques et une plus grande réduction de la PAPm et de la RVP au test vasodilatateur.

Les patients atteints d'HAPI qui répondaient aux critères ci-dessus peuvent être traités avec des BCC. Les vrais répondeurs aux vasodilatateurs (BCC) sont très rares parmi les patients atteints d'autres formes d'HAP (HAP non idiopathique ou HAP survenant en association avec des processus morbides sous-jacents) et on suggère de les traiter avec la nifédipine ou le diltiazem à longue durée d'action ou avec l'amlodipine. L'administration de vérapamil doit être évitée en raison de ses effets inotropes négatifs potentiels. L'innocuité et l'efficacité des traitements doivent être surveillées étroitement par un suivi attentif des patients, et une réévaluation initiale du traitement après 3 mois doit être effectuée¹⁸.

Prostanoides

La prostacycline (PGI₂) est une molécule de signalisation dérivée de la membrane dont la production est catalysée par la prostacycline synthase dans les cellules endothéliales³. Elle a un certain nombre d'effets sur le système vasculaire pulmonaire, incluant l'inhibition de la constriction et la prolifération des CML ainsi que l'agrégation plaquettaire⁶. L'époprostaténole, la préparation IV de prostacycline, demeure le traitement de référence de l'HP et est associé à un taux moins élevé de morbidité et de mortalité. Les effets indésirables fréquents incluent les bouffées vaso-motrices, la nausée, la diarrhée et les douleurs articulaires.

En 1996, Barst et ses collaborateurs¹⁹ ont publié les résultats de la première étude prospective importante avec répartition aléatoire sur la prostacycline IV. Dans cette étude, 41 patients en classe III ou IV de la NYHA ont été recrutés et l'époprostaténole IV conjointement à un traitement traditionnel (diurétique et anticoagulant) a été comparé à un traitement conventionnel seul. Le traitement avec la prostacycline a révélé une amélioration importante des symptômes, de la distance de marche de 6 minutes, des paramètres hémodynamiques (PAP moyenne et RVP) et de la survie à 12 semaines.

Bien que le traitement avec la prostacycline soit efficace, il a des inconvénients notables : le coût total peut être supérieur à 100 000 \$ par an, la morbidité associée à la perfusion IV continue et le médicament nécessite d'être réfrigéré étant donné qu'il devient instable à la

température ambiante. Récemment, un certain nombre d'analogues de la prostacycline ont été développés pour répondre à ces préoccupations^{16,20}. Ils incluent la prostacycline orale (béraprost), inhalée (iloprost) et sous-cutanée (tréprostnil). Comparativement au placebo, ces médicaments ont produit une amélioration importante de la morbidité, mais non de la mortalité. Cependant, ils n'ont pas été comparés directement à la prostacycline.

Inhibiteurs de la phosphodiesterase

Le NO est un vasodilatateur puissant qui agit par le biais du GMPc, et l'activité du GMPc est limitée par la phosphodiesterase-5 (PDE-5), une enzyme qui inactive le GMPc par sa conversion en 5'GMP. Le sildénafil, un inhibiteur oral de la PDE-5, est donc capable d'intensifier l'action du NO et de promouvoir la vasodilatation du système vasculaire pulmonaire²¹. Le NO a également atténué la prolifération des CML²². Le sildénafil est un inhibiteur puissant et hautement spécifique de la PDE-5 qui a été approuvé antérieurement pour être utilisé dans la dysfonction érectile. Plusieurs rapports¹⁶⁻²³ d'études unicentriques sans répartition aléatoire menées auprès de patients atteints d'HAP recevant un traitement à long terme avec le sildénafil ont suggéré que ce médicament était un agent thérapeutique prometteur. Le sildénafil est administré par voie orale (20 mg, 3 fois par jour) pour le traitement de l'HP. Il a un profil d'effets indésirables relativement favorable. Les effets secondaires les plus fréquents sont les céphalées (16 %) et les bouffées vasomotrices (4 à 8 %)²⁴.

SUPER (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension-1*)²⁵ était une étude avec répartition aléatoire et à double insu qui comparait un placebo à des doses croissantes (20 mg, 40 mg et 80 mg) de sildénafil chez 278 patients atteints d'HAP symptomatique (la majorité en classes III-IV de l'OMS). Après 12 semaines, la DM6M, la PAP moyenne et la classe fonctionnelle de l'OMS s'étaient significativement améliorées chez les patients recevant le sildénafil. L'incidence de l'aggravation clinique ne différait pas significativement entre les patients traités avec le sildénafil et ceux traités avec le placebo. Cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter des différences de mortalité.

Antagonistes du récepteur de l'endothéline

L'endothéline-1 est un vasoconstricteur et un mitogène puissant²⁶ qui exerce ses effets en se liant aux récepteurs A et B de l'endothéline²⁷. L'activation des récepteurs de l'endothéline B a également des effets contre-régulateurs, par l'activation du NO et de la PGI₂^{6,28}. Les antagonistes de l'ETR ont été étudiés dans de nombreuses études cliniques ouvertes et dans plusieurs études cliniques contrôlées chez des patients atteints d'HAP²⁹. Les différences entre les médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) peuvent être dues à la sélectivité de l'ETR, mais elles peuvent également être liées à d'autres propriétés telles que la pharmacocinétique et les interactions médicamenteuses.

Bosentan : Le bosentan est un antagoniste non peptidique, non sélectif, de l'ETRA/ETRB en classe des sulphonamides. C'est le premier ETRA qui a été approuvé pour le traitement des patients atteints d'HAP en classe fonctionnelle III de la NYHA (Europe, É.-U. et Canada) et en classe fonctionnelle IV de la NYHA (É.-U. et Canada), à une dose cible de 125 mg deux fois par jour. Dans deux études avec répartition aléatoire et contrôlées, le bosentan a amélioré la capacité d'effort, la classe fonctionnelle, les paramètres hémodynamiques et le temps écoulé jusqu'à une aggravation clinique^{30,31}. D'autres études ouvertes à long terme chez des patients atteints d'HAP ont démontré l'efficacité persistante du bosentan avec le temps et potentiellement une amélioration de la survie, comparativement à la survie prédite^{32,33}. Depuis ces études clés initiales, on a démontré que le bosentan a eu des effets bénéfiques importants dans des études séparées menées dans le cadre

du programme BREATHE (*Bosentan Randomized Trials of Endothelin Antagonist Therapy*) chez des enfants atteints d'HAP (BREATHE-3 : HAP idiopathique et cardiopathie congénitale)³⁴, chez des patients atteints d'HAP associée au VIH (BREATHE-4), chez des patients atteints d'HAP et du syndrome d'Eisenmenger (BREATHE-5)³⁵ et chez des patients atteints d'hypertension portopulmonaire³⁶.

EARLY (*Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAH patients*) était la première étude conçue spécifiquement pour évaluer les effets du traitement par un antagoniste de l'ETRA chez 185 patients atteints d'HAP en classe fonctionnelle II. Les résultats ne sont disponibles que sous la forme de résumé³⁷. Les résultats préliminaires de cette étude de 6 mois mettent en lumière une réduction significative de la RVP, alors que l'autre paramètre primaire, la DM6M, n'a pas atteint le seuil de la signification statistique. Le paramètre secondaire, le temps écoulé jusqu'à une aggravation clinique, s'est amélioré avec le bosentan, cette amélioration s'étant traduite par une réduction du risque de 70 %. Dans un autre groupe de 157 patients atteints d'HPTEC (classe IV de l'OMS), le traitement avec le bosentan a entraîné une réduction significative de la RVP et de meilleurs scores de dyspnée, alors que la DM6M n'a pas changé pendant la période de l'étude de 6 mois (*BosEntan in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension* [BENEFIT])³⁸.

Sitaxentan : Le sitaxentan sodique est un antagoniste sélectif de l'ETRA appartenant à la classe des sulphonamides qui a été approuvé pour le traitement des patients atteints d'HAP présentant des symptômes de la classe fonctionnelle III de l'OMS à une dose orale de 100 mg une fois par jour (Union européenne, Canada et Australie). Jusqu'à présent, la FDA aux É.-U. n'a pas approuvé le sitaxentan, et une étude contrôlée avec placebo est actuellement planifiée (STRIDE-5) afin d'obtenir des données supplémentaires. L'innocuité et l'efficacité du sitaxentan chez des patients atteints d'HAP ont été testées cliniquement dans le programme STRIDE (*Sitaxentan To Relieve Impaired Exercise*)³⁹, incluant 3 études avec répartition aléatoire et contrôlées avec placebo (STRIDE-1⁴⁰, STRIDE-2⁴¹ et STRIDE-4), 2 études non contrôlées (Étude 211 et STRIDE-6)⁴² ainsi que 3 études à long terme (STRIDE-1X, STRIDE-2X et STRIDE-3). Sitaxentan a amélioré significativement la classe fonctionnelle (STRIDE-1, STRIDE-2 et STRIDE-4), la DM6M (STRIDE-1 et STRIDE-2), les scores de dyspnée (STRIDE-1) et les paramètres hémodynamiques (Étude 211 et STRIDE-1). La prolongation du temps écoulé jusqu'à une aggravation clinique ne pouvait être démontrée que dans une méta-analyse a posteriori utilisant des données regroupées de 3 études clés³⁹. Des données à long terme sont disponibles pour un petit groupe de patients, ce qui suggère que l'efficacité et l'innocuité sont maintenues pendant une période maximale de 12 mois⁴³, ainsi que des données préliminaires provenant d'études de prolongation, avec une exposition moyenne de 26 (STRIDE-1X)³⁹ et 36 semaines (STRIDE-2X)⁴⁴. Les données provenant d'analyses de sous-groupes n'ont pas montré un effet thérapeutique pertinent sur le plan clinique chez des patients atteints d'HAP associée à une maladie cardiaque congénitale³⁹. Par opposition, le sous-groupe de patients atteints d'HAP associée à une maladie du tissu conjonctif a montré une augmentation de la DM6M avec le sitaxentan⁴⁵.

Ambrisentan : L'ambrisentan est un antagoniste sélectif oralement actif de l'ETRA qui appartient à la classe de l'acide propanoïque^{46,47}. Au É.-U., l'ambrisentan a été approuvé à une dose de 5-10 mg une fois par jour pour les patients atteints

d'HAP présentant des symptômes de la classe fonctionnelle II ou III pour améliorer la capacité d'effort et pour retarder l'aggravation clinique⁴⁸. En Europe, l'ambrisentan a été approuvé en avril 2008 après un avis favorable du Comité européen pour les produits médicaux à usage humain pour le traitement des patients atteints d'HAP en classes fonctionnelles II et III^{49,50}. Les résultats provenaient d'une étude de phase II d'évaluation de doses à l'insu (1, 2,5, 5 ou 10 mg par jour) d'une durée de 12 semaines⁵¹ (amélioration de la DM6M, de la classe fonctionnelle [CF], du score de Borg, de la qualité de vie et des paramètres hémodynamiques pulmonaires), et de 2 études clés, *AmbRIESentan in patients with moderate to severe PAH* (ARIES-1⁵² et ARIES-2⁵³) qui n'ont pas encore été publiées intégralement. Le suivi à long terme de patients traités avec l'ambrisentan dans les 2 études clés et dans l'étude de prolongation ouverte (ARIES-E, n = 383) révèle que 95 % étaient vivants à 1 an et 94 % recevaient encore une monothérapie avec l'ambrisentan, et l'on a noté une efficacité soutenue en termes d'amélioration de la DM6M, du score de dyspnée et de la classe fonctionnelle⁵⁴.

Considérations spécifiques

Quand et comment instaurer un traitement?

La décision d'instaurer un traitement et le choix des médicaments doivent être fondés sur une évaluation du risque présenté par le patient. McLaughlin et ses collaborateurs⁵ ont proposé que la stratification du risque prenne en compte plusieurs variables, incluant l'insuffisance du VD, la progression des symptômes, la classe de l'OMS, la DM6M, le peptide natriurétique de type B (BNP), les résultats échocardiographiques et les paramètres hémodynamiques. La prostacycline IV doit être considérée comme un traitement de première ligne pour les patients présentant le risque le plus élevé. Cependant, les patients présentant un plus faible risque ayant un test de vasoréactivité positif doivent être traités initialement avec un BCC. L'opinion actuelle^{16,16} est en faveur du sildenafil ou du bosentan comme options thérapeutiques acceptables, mais le traitement des patients qui ne répondent à ni l'un ni l'autre de ces critères demeure plus controversé. L'étude EARLY³⁷ notée ci-dessus a été menée chez des patients qui étaient légèrement symptomatiques (CF II) et avaient une capacité fonctionnelle relativement bonne (DM6M = 431 - 438 m). Elle a démontré que chez les patients traités avec le bosentan pendant 6 mois, la RVP avait significativement moins augmenté qu'avec le placebo et ils avaient une meilleure CF de l'OMS. Ces données suggèrent que le traitement précoce de l'HAP pourrait être efficace.

Comment stratifier le risque et surveiller le traitement?

Lorsque l'on a instauré le traitement, la réponse des patients doit être évaluée. Les paramètres pronostiques proposés sont résumés ci-dessous. Ces paramètres peuvent être utilisés pour déterminer si un patient obtient ou non des effets thérapeutiques adéquats.

CF : La classification fonctionnelle de l'OMS est utile pour évaluer la sévérité de l'HAP. Les études initiales sur la prostacycline ont clairement démontré que la CF est étroitement corrélée avec le pronostic. Par exemple, les patients qui présentent initialement des symptômes de la CF III et sont traités avec l'époprosténol ont une meilleure survie à 5 ans que ceux qui présentent des symptômes de la CF IV (70 % vs 27 %)⁴⁶.

DM6M : La DM6M est relativement facile à tester et a démontré une corrélation avec la mortalité chez des patients atteints d'HAP. Dans une étude, 43 patients atteints d'HAP

recevant différents régimes thérapeutiques et ayant des CF différentes ont été divisés en 2 groupes sur la base de la DM6M³⁵. Dans le groupe ayant parcouru la plus longue distance (> 332 m), la survie était significativement améliorée comparativement à ceux dans le groupe ayant parcouru la plus courte distance. Parmi un certain nombre d'autres variables, incluant l'âge, la fréquence cardiaque, le taux de norépinéphrine et l'indice de malformation du VG, seule la DM6M était corrélée indépendamment avec la mortalité selon une analyse multivariée.

Hémodynamique pulmonaire : Bien qu'invasive, l'hémodynamique pulmonaire peut fournir un grand nombre d'informations sur le diagnostic et le pronostic. En outre, la mesure de la pression capillaire bloquée est essentielle chez un patient atteint d'HP, car elle a des implications importantes. Dans le *Patient Registry for the Characterization of Primary Hypertension*, une pression ventriculaire droite moyenne élevée, une PAP moyenne élevée et un index cardiaque réduit étaient associés à une survie médiocre.

BNP et autres biomarqueurs : Parmi les biomarqueurs qui ont été étudiés, incluant le BNP, le peptide natriurétique auriculaire et les catécholamines, seul le BNP a prédit la mortalité. Dans une étude chez des patients atteints d'HPTEC, on a constaté que chez ceux dont le taux de BNP était > 150 pg/mL, le taux de mortalité était plus élevé⁵⁶. À ce stade, étant donné que relativement peu d'études ont été menées, l'utilisation du BNP à des fins de pronostic dans l'HAP n'a reçu qu'une recommandation de grade C⁶. Bien que l'on reconnaisse que ces mesures fournissent d'importantes informations, elles doivent être utilisées dans leur contexte et leurs limites doivent être appréciées. Elles ne rendent pas compte de l'impact complet du traitement chez les patients atteints d'HP et ne devraient pas empêcher la collecte de données définitives indiquant l'effet du traitement sur l'expression et l'évolution dans le temps de la maladie.

Traitement d'association

Les traitements actuels de l'HAP ciblent les différentes voies (NO, endothéline-1 et prostacycline) qui semblent jouer un rôle entier dans la vasoconstriction pulmonaire, le signe typique de l'HAP. Étant donné que le traitement d'association peut avoir des effets synergiques, il est une option attrayante. La majorité des données recueillies jusqu'à présent est limitée à des séries de cas ouverte, bien qu'actuellement, 3 études importantes avec répartition aléatoire et contrôlées ont examiné le traitement d'association pour l'HAP : BREATHE-2, *Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension* (STEP 1) et *sildenafil Add-on to Stable Epoprostenol Therapy study* (PACES). **BREATHE-2 :** Cette étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée avec placebo comparait l'époprostenol +/- le bosentan chez des patients en classes III et IV⁵⁷. À la semaine 16, aucune différence significative dans les paramètres primaire (baisse > 30 % de la résistance pulmonaire totale [RPT]) ou secondaire n'a été observée. L'œdème des membres inférieurs était le seul effet indésirable observé plus fréquemment dans le groupe recevant le traitement d'association. L'une des raisons possibles de ces résultats essentiellement négatifs était le nombre plus élevé de patients atteints d'HAP associée à la sclérodémie dans le groupe recevant le traitement d'association comparativement au groupe recevant l'époprostenol uniquement (18 % vs 9 %). Enfin, il s'agissait d'une population souffrant de pathologie assez sévère et les résultats de cette étude pour-

raient suggérer uniquement que chez les patients qui reçoivent déjà un traitement optimal avec l'époprostenol, un traitement additionnel n'offre aucun avantage supplémentaire. Par conséquent, les résultats ne seraient pas applicables à des patients moins malades qui ne répondent pas à la monothérapie. D'autres données sont nécessaires pour évaluer le rapport risque/bénéfice du traitement associant le bosentan et l'époprostenol dans l'HAP.

STEP 1 : STEP-1 était une étude avec répartition aléatoire, à double insu de 3 mois avec une période de prolongation ouverte d'un an⁵⁸. Soixante-sept patients cliniquement stables qui étaient déjà sous bosentan depuis au moins 4 mois ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement d'appoint avec l'iloprost en inhalation (n = 34) ou un placebo (n = 33). Les paramètres primaires étaient la DM6M, la classe de la NYHA, le score de Borg, les paramètres hémodynamiques déterminés sur la base d'un cathétérisme du cœur droit et le temps écoulé jusqu'à une aggravation clinique. Une amélioration significative de la classe de la NYHA, de la RVP, de la PAPm et du temps écoulé jusqu'à une aggravation clinique a été observée dans le groupe recevant le traitement d'association vs le placebo. On a noté une tendance à une amélioration de la DM6M dans le groupe recevant le traitement d'association ($p = 0,051$). Ainsi, l'ajout de l'iloprost améliore significativement un certain nombre de paramètres cliniques. Cependant, une limite de l'étude STEP 1, comme ses auteurs l'ont noté, est qu'elle ne détermine pas si les améliorations observées étaient dues à l'iloprost seul, ou à l'effet additif/synergique du bosentan et de l'iloprost. On aurait pu répondre à cette question s'il y avait eu un troisième groupe dans lequel l'iloprost remplaçait le bosentan, mais cela n'était pas possible.

PACES : Les résultats de PACES ont été publiés sous la forme de résumé⁵⁹. Cette étude avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée avec placebo d'une durée de 16 semaines (n=267) a comparé l'époprostenol à l'époprostenol+ sildenafil, et a choisi la DM6M comme paramètre primaire. Les paramètres secondaires incluaient les paramètres hémodynamiques et le temps écoulé jusqu'à une aggravation clinique. Une amélioration de la DM6M de 40 m a été observée par rapport à la monothérapie ($p = 0,00088$) et l'on a noté également une amélioration significative de tous les paramètres secondaires rapportés, à l'exception de la tension artérielle systolique moyenne ($p = 0,07$).

Les études en cours sur les traitements d'association sont les suivantes :

- **TRIUMPH :** dose stable de bosentan ou de sildénafil +/- tréprostinil; nombre cible de patients recrutés = 267
- **COMPASS :** sildénafil +/- bosentan ou bosentan +/- sildénafil
- **PHIRST :** Patients naïfs de tout traitement ou bosentan +/- tadalafil, n = 406
- **VISION :** sildénafil +/- iloprost (inhalé); Nombre cible de patients recrutés = 180
- **FREEDOM-C :** bosentan et/ou sildénafil +/- tréprostinil (oral); n = 300.

Conclusions

À mesure que les connaissances sur l'HAP augmentent, les options thérapeutiques disponibles pour cette maladie dévastatrice augmentent également. L'élaboration d'une approche fondée sur des données probantes pour traiter l'HAP demeurera un défi constant, principalement en raison de la rareté de l'HAP et donc du petit nombre de patients

recrutés dans les études. Actuellement, les données indiquent que la manipulation des voies du NO, de l'endothéline et de la prostacycline est une approche thérapeutique valable, mais il reste un grand nombre de questions importantes sur l'usage optimal des médicaments qui ont été développés. Par exemple, les résultats de l'étude EARLY remettent en question la pratique habituelle d'attendre que les patients soient en CF III ou IV pour commencer le traitement. Le traitement d'association demeure un autre domaine obscur. Le traitement d'association est-il réellement supérieur à la monothérapie ? Quels sont les médicaments dont l'usage est optimal en association ? Comment le traitement d'association affecte-t-il le profil d'effets secondaires de ces médicaments ? Le coût est également un problème, étant donné que tous les médicaments actuellement disponibles sont coûteux lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie uniquement. Toutes ces questions soulignent la nécessité de réaliser d'autres études bien conçues et robustes avant que l'on envisage d'adopter largement le traitement d'association pour l'HAP.

Le D^r Ng est un résident en cardiologie (stagiaire) au St. Michael's Hospital.

Références

- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1655-1665.
- Dresdale DT, Schultz M, Michotom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med*. 1951;11:686-705.
- Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance – United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ*. 2005;54:1-28.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et coll. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-349.
- Simonneau C, Galie N, Rubin LJ, et coll. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:5S-12S.
- McLaughlin VV, McGoan MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;114:1417-1431.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-1436.
- Deng Z, Morse JH, Slager SL, et coll. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000;67:737-744.
- Lane KB, Machado RD, Paucillo MW, et coll. Heterozygous germline mutations in BMP2R, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet*. 2000;26:81-84.
- Zhao YD, Campbell AI, Robb M, Ng D, Stewart DJ. Protective role of angiotensin-II in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2003;92:984-991.
- Zhao YD, Courtman DW, Ng DS, et coll. Microvascular regeneration in established pulmonary hypertension by angiogenic gene transfer. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:182-189.
- Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118:1195-1201.
- Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74:484-492.
- McGoan M, Gutterman D, Steen V, et coll. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:145-345.
- Rubin LJ, American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):7S-10S.
- Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et coll. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:35S-62S.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131:1917-1928.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et coll. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111:3105-3111.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et coll. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
- Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et coll. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:56S-61S.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*. 1988;12(4):365-372.
- Sarkar R, Webb RC. Does nitric oxide regulate smooth muscle cell proliferation? A critical appraisal. *J Vasc Res*. 1998;35(3):135-142.
- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et coll. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J*. 2002; 54:410-414.
- Thompson Micromedex Clinical Xpert for Palm OS. Accessed August 29, 2008.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et coll. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-2157.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et coll. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-415.
- Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, von Segesser L, Luscher TF. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation*. 1994;89:1203-1208.
- Alonso D, Radomski MW. The nitric oxide-endothelin-1 connection. *Heart Fail Rev*. 2003;8: 107-115.
- Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J*. 2008;29:1936-1948.

- Channick R, Badesch DB, Tapson VF, et coll. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:262-263.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et coll. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et coll. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-249.
- Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:589-595.
- Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et coll. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:372-382.
- Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et coll. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
- Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, et coll. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:1096-1102.
- Galie N. Bosentan improves hemodynamics and delays time to clinical worsening in patients with mildly symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): results of the EARLY study. *Eur Heart J*. 2007;28:140 (abstract).
- Pepke-Zaba J, Mayer E, Simonneau G, et coll. S30 bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled trial-BENEFIT. *Thorax*. 2007;62(Suppl 3): A15-A16.
- Barst RJ. Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:95-109.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A, et coll. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-447.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et coll. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-2056.
- Benza RL, Mehta S, Keogh A, Lawrence EC, Oudiz RJ, Barst RJ. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:63-69.
- Langleben D, Hirsch AM, Shalit E, Lesenko L, Barst RJ. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2004;126: 1377-1381.
- Cacoub P, Amoura Z, Langleben D. [Treatment of pulmonary arterial hypertension by endothelin receptor antagonists in 2008]. *Rev Med Interne*. 2008;29(4): 283-289.
- Girgis RE, Frost AE, Hill NS, et coll. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:1467-1472.
- Jacobs A, Preston IR, Gombert-Maitland M. Endothelin receptor antagonism in pulmonary arterial hypertension – a role for selective ET(A) inhibition? *Curr Med Res Opin*. 2006;22(12): 2567-2574.
- Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):11-22.
- Cheng JW. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther*. 2008;30(5):825-833.
- European Committee for Human Medicinal Products for PAH approval announcements. Available at: http://genericpatent.blogspot.com/2008/06/committee-for-medical-products-for_26.html. Accessed October 14, 2008.
- Dupuis J, Hoepfer MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31(2):407-415.
- Galie N, Badesch D, Oudiz R, et coll. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):529-535.
- Oudiz R, Torres F, Frost A, et coll. ARIES-1: A placebo-controlled, efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension (abstract). *Chest*. 2006;130:121S.
- Oudiz RJ, Olschewski H, Galie N, et coll. Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;A728.
- Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et coll. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-3019.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et coll. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-492.
- Nagaya N, Ando M, Oya H, et coll. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:180-184.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et coll. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-359.
- McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et coll. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-1263.
- Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et coll. Safety and efficacy of sildenafil-epoprostenol combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:A300.

Le D^r Ng et le D^r Moe déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cet article.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement **Cardiologie – Conférences Scientifiques** doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin **Cardiologie – Conférences Scientifiques** dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Merck Frosst Canada Ltée