

# LA MALADIE CORONARIENNE DIABÉTIQUE

D. LEGRAND (1), V. LEGRAND (2)

**RÉSUMÉ :** Le diabète est un facteur de risque majeur dans la survenue des maladies coronariennes. Il favorise le développement des plaques d'athérosclérose par plusieurs mécanismes dont l'élément central semble être le stress oxydant induit par l'hyperglycémie. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques propres au diabète permet de mieux comprendre la place et l'importance des approches thérapeutiques actuelles.

Outre le contrôle optimal de tous les facteurs de risque cardiovasculaire, la prescription de médicaments visant à stabiliser et à freiner la progression de l'athérosclérose sera systématiquement envisagée à savoir : statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et traitement antiagrégant par l'aspirine, renforcé par du clopidogrel en cas de signes cliniques d'athérotrombose. Le recours aux bêtabloquants sera conseillé en cas d'angor stable. Enfin, en cas de modification symptomatique évoquant un syndrome coronarien instable, l'opportunité d'une revascularisation myocardique rapide sera envisagée.

**MOTS-CLÉS :** Athérosclérose - Coronaropathie - Diabète - Thérapeutique

## INTRODUCTION

La mortalité due à la maladie coronarienne est très importante, particulièrement chez les personnes diabétiques. Ainsi, aux USA, on estime que l'athérosclérose est responsable de 80% des décès chez les patients diabétiques (1). L'athérosclérose du diabétique se caractérise non seulement par une mortalité plus élevée, mais aussi par une survenue plus précoce et par des lésions plus diffuses. On sait également que les plaques d'athérosclérose des patients diabétiques présentent une quantité importante de macrophages, de vasa vasorum et de cytokines inflammatoires, ce qui explique leur plus grande instabilité et leur risque plus élevé de rupture. Le sujet diabétique paie également un lourd tribut aux problèmes de resténose et de récurrence des lésions après angioplastie.

Dans cet article, nous présenterons d'abord les acquisitions récentes concernant la physiopathologie, pour ensuite envisager la prise en charge thérapeutique de la maladie coronarienne chez le patient diabétique.

## LE SYNDROME D'INSULINORÉSISTANCE OU SYNDROME X

Le syndrome d'insulinorésistance est caractérisé par une obésité abdominale, une insulinoré-

**CORONARY ARTERY DISEASE ASSOCIATED TO DIABETES MELLITUS**  
**SUMMARY :** Diabetes mellitus represents a major coronary risk factor. Diabetes promotes atherosclerotic plaque development through different mechanisms among which oxidative stress induced by hyperglycaemia appears to play a major role. Knowledge of pathophysiologic mechanisms associated with diabetes helps to better understand the rationale for treatment. Besides a tight control of all cardiovascular risk factors, prescription of drugs aiming of stabilization or even reduction of atherosclerosis should be systematically recommended. These drugs include statines, ACE inhibitors and aspirin eventually combined with clopidogrel. The use of beta blockers should be encouraged in case of stable angina. Finally, any patient with symptomatic modification suggesting acute coronary syndrome should be considered for myocardial revascularization.

**KEYWORDS :** Atherosclerosis - Coronary disease - Diabetes - Treatment

sistance, de l'hypertension, une dyslipidémie, une microalbuminurie, et des troubles fibrinolytiques et hémostatiques (2). Son rôle dans la physiopathologie de l'athérosclérose est actuellement bien connu. En fait, le syndrome X ou syndrome métabolique est l'expression clinique d'un processus inflammatoire généralisé conduisant, entre autres, au diabète et à l'athérosclérose. Il ne doit plus être considéré comme un état prédiabétique seul. Quand le diabète (de type 2) se manifeste dans ce syndrome, ce qui est souvent le cas, la prévalence des maladies coronariennes atteint 19,2 % de la population. En l'absence de syndrome X, elle est de 7,5 %, un taux similaire à celui de la population générale (8,7 %) (3) (Fig. 1).

Il est possible qu'une activation excessive des processus immunitaires intrinsèques par l'inactivité, l'âge, le tabagisme, une alimentation inadaptée ou une prédisposition génétique favorise le développement simultané du syndrome X, du diabète de type 2 (via l'insulinorésistance)

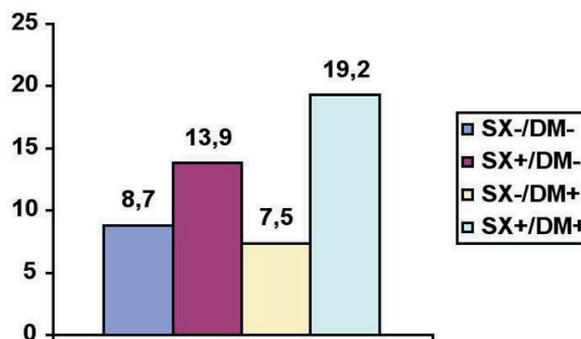


Fig. 1 : Prévalence de maladie coronarienne (%) au sein de la population américaine >50 ans selon la présence (+) ou l'absence (-) de syndrome X (SX) ou de diabète (DM) (adapté d'Alexander et al. 3)

(1) Etudiante 2<sup>ème</sup> doctorat

(2) Chef de service adjoint. Service de Cardiologie, CHU de Liège

et de l'athérosclérose. En effet, dans ces trois états, les marqueurs de l'inflammation dont l'IL6, le TNF- $\alpha$  et les protéines de la phase aiguë se trouvent à des taux accrus (4). Comme nous le verrons plus loin, les protéines inflammatoires jouent un rôle majeur dans le développement et dans l'instabilité des plaques d'athérosclérose.

### **HYPERGLYCÉMIE ET DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE**

Les cellules endothéliales captent le glucose de façon proportionnelle à la glycémie. Cet excès de glucose aboutit à une production accrue de radicaux libres au niveau des chaînes de transport d'électrons dans les mitochondries (5). Ces dérivés activés de l'oxygène sont responsables de l'activation d'au moins cinq mécanismes moléculaires : 1) la voie de la protéine kinase C; 2) la voie des hexosamines; 3) la voie des polyols; 4) la formation des produits avancés de glycation (AGE); et 5) l'activation de NF- $\kappa$ B.

Il en résulte, d'une part, une biodisponibilité moindre de NO, de prostacycline et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène et, d'autre part, une augmentation des prostanoïdes vasoconstricteurs et de l'endothéline. La sensibilité à l'angiotensine II est également augmentée et les protéines modifiées par la glycation (AGE) deviennent capables de se fixer aux récepteurs des macrophages (1).

L'ensemble de ces phénomènes favorise la formation de la plaque d'athérosclérose. De plus, la dysfonction endothéliale est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, elle aussi induite par les radicaux libres. Cette augmentation de perméabilité participe au développement de la néo-vascularisation, via l'expression des facteurs de croissance des cellules endothéliales (VEGF). Cette néo-vascularisation est responsable de la micro-angiopathie, elle-même impliquée dans l'évolution plus péjorative des lésions ischémiques du patient diabétique (6).

### **PARTICULARITÉS DE L'ATHÉROSCLÉROSE DIABÉTIQUE**

La composition des plaques d'athérosclérose des patients diabétiques se différencie de celle des patients normalement sensibles à l'insuline :

- Les macrophages y sont plus nombreux, captent les LDL petites et denses de façon accrues et surexpriment les métalloprotéinases MMP 2 et 9.

- Les thrombus sont plus nombreux dans les plaques des patients diabétiques avec angor instable.

Ces deux observations pourraient être liées à l'inflammation adventitielle et à la néo-vascularisation de la paroi (*vasa vasorum*) induites par les radicaux libres (6).

- L'inflammation adventitielle est fréquemment observée autour des *vasa vasorum* chez les patients avec angor instable ou infarctus aigu du myocarde (7).

Le stress oxydatif, généré par le syndrome X et/ou l'hyperglycémie, est à l'origine de cette réponse inflammatoire. Entre autres effets, les AGE's induisent l'activation de NF $\kappa$ B qui déclenche, à son tour, la transcription de toute une série de cytokines (IL6, TNF $\alpha$ ), chémokines (protéine 1 chémotactique des macrophages) et molécules d'adhésion sur les fibroblastes (8). Cette inflammation est capable de s'étendre jusqu'à la média où elle entraîne une fibrose et une atrophie de la paroi et, surtout, une augmentation du nombre de macrophages. La présence de macrophages riches en MMP conduit à la destruction de la lame élastique interne, un événement prédictif de la rupture de plaque.

L'inflammation adventitielle est toujours associée à une néo-vascularisation par les *vasa vasorum*. Cette néo-vascularisation est un phénomène constant lors de la constitution de la plaque d'athérosclérose diabétique, elle précède souvent la dysfonction endothéliale. Ces *vasa vasorum* permettent l'arrivée des cellules immunocompétentes, des hématies, des nutriments et lipides au sein de la plaque. Ceux-ci sont nécessaires pour la formation des cellules spumeuses et du cœur lipidique (9). L'importance de la néo-vascularisation est, par ailleurs, corrélée à l'étendue de l'inflammation et à la quantité de macrophages. La densité des *vasa vasorum* est plus élevée dans les plaques rompues, dans celles contenant une hémorragie, ou dans celles avec une cape fibreuse fine. Ces observations suggèrent que la microvascularisation joue un rôle primordial dans l'instabilité des athéromes, en particulier chez le patient diabétique.

On a également montré que le taux de thromboplastine tissulaire et d'antigènes issus de la thromboplastine était accru chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu (10). Or, le diabète est caractérisé par des taux circulants plus élevés de facteurs pro-coagulants (fibrinogène, facteur de Von Willebrand, facteur VII) et des taux diminués de facteurs anticoagulants (antithrombine III, protéine C). Cet état pourrait accroître le risque d'athéromatose.

chez le patient diabétique (1). Par ailleurs, il est intéressant de constater que le taux de thromboplastine circulante chute lorsque les patients atteignent l'équilibre glycémique. Cette découverte récente souligne l'importance d'un contrôle glycémique rigoureux, en particulier lors d'un épisode coronarien instable (11).

### PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de l'athérosclérose diabétique doit se comprendre comme une approche multifactorielle, visant à neutraliser ou à corriger les différents facteurs responsables de sa progression (12). Si la correction de l'hyperglycémie demeure un objectif important, il est actuellement bien acquis que le contrôle des facteurs responsables des mécanismes inflammatoires décrits plus haut constitue l'élément le plus important. Plus encore que pour les autres formes d'athérosclérose, la nécessité d'une hygiène de vie optimale doit être soulignée : arrêt définitif du tabagisme, diététique équilibrée, lutte contre l'excès pondéral et activité physique régulière constituent la base du traitement !

Les avancées physiopathologiques récentes, décrites plus haut, ont été confirmées par de nombreuses études cliniques. Celles-ci ont montré que le bénéfice (évalué par la réduction absolue du risque) des statines, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antiagrégants plaquettaires était supérieur dans l'athérosclérose diabétique par comparaison à l'athérosclérose du sujet non diabétique.

#### *TRAITEMENT DE L'HYPERGLYCÉMIE ET DE LA RÉSISTANCE À L'INSULINE*

L'étude UKPDS a montré qu'une élévation de 1% de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) au-delà de 6,2% entraînait une augmentation du risque cardio-vasculaire de 11% (13). Toutefois, ce risque ne s'élève plus de façon spectaculaire pour des taux d'HbA<sub>1c</sub> > 7%. Par ailleurs, cette même étude a montré une réduction, relativement modeste il est vrai, des complications cardio-vasculaires par un traitement intensif du diabète, comparativement à une approche plus conventionnelle. Ces observations soulignent le caractère péjoratif de l'hyperglycémie, même modérée. Toutefois, si l'importance d'un contrôle strict de l'hyperglycémie est déterminante, les modalités du traitement optimal du diabète restent à définir. Ainsi, dans cette même étude UKPDS, l'association d'insuline et de metformine réduisait les événements cardio-vasculaires, alors que la combinaison de metfor-

mine et de sulfonyles semblait accroître le risque. Par ailleurs, la récente classe d'antidiabétiques oraux de la famille des thiazolidinediones suscite beaucoup d'intérêt. Ces substances, outre leur effet hypoglycémiant, possèdent, en effet, des propriétés anti-inflammatoires potentiellement utiles, liées à leur action agoniste sur les PPAR- $\gamma$  (14). Plusieurs études sont actuellement menées pour évaluer l'intérêt de ces substances.

En cas de syndrome coronarien instable, en particulier en présence d'un infarctus aigu, un contrôle «agressif» de la glycémie paraît bénéfique. Dans l'étude DIGAMI-1, il est associé à une amélioration significative de la survie à un an (81%) comparativement à une approche plus conservatrice (survie : 74%,  $p < 0,03$ ) (15). Dans l'étude DIGAMI-2, récemment publiée, la différence n'a pas été significative, en raison d'une glycémie moins élevée à l'admission et d'une amélioration insuffisante du contrôle métabolique avec le traitement plus intensif (16).

#### *TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDÉMIE*

Les patients diabétiques, particulièrement en présence d'un syndrome métabolique, ont une dyslipidémie caractérisée par des taux supranormaux de LDL cholestérol, des valeurs basses de HDL cholestérol et des concentrations élevées de triglycérides, le tout en relation avec des taux élevés de VLDL et une proportion importante de petites particules denses de LDL, particulièrement athérogènes. L'efficacité des statines pour réduire les complications cardio-vasculaires chez le patient diabétique est bien établie et ces médicaments sont devenus indispensables (17). Les fibrates, quant à eux, sont indiqués, en association avec une statine, en présence d'hypertriglycéridémie ou en cas d'intolérance aux statines (18).

#### *TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION*

Comme pour l'hypercholestérolémie, le traitement intensif de l'hypertension prévient plus de complications cardio-vasculaires chez le patient diabétique que chez le sujet non-diabétique. Cette observation souligne la nécessité et l'intérêt médico-économique d'une correction rigoureuse des chiffres de pression artérielle chez le patient diabétique. Le choix du traitement antihypertenseur optimal demeure débattu (19); l'objectif doit être la normalisation des valeurs tensionnelles, ce qui nécessite généralement la combinaison de plusieurs classes thérapeutiques. Néanmoins, les IEC, et dans une moindre mesure, les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine constituent des médica-

ments recommandés, non seulement en raison de leur action anti-hypertensive, mais surtout grâce à leurs propriétés antioxydantes. Ces effets sont responsables, du moins en partie, du bénéfice clinique observé dans les études de prévention secondaire telles que HOPE avec le ramipril ou EUROPA avec le perindopril (20).

#### TRAITEMENT ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE

Plusieurs études ont montré une hyperagrégabilité plaquettaire exagérée chez les patients diabétiques, d'où l'importance de prescrire un traitement antiagrégant efficace chez ces patients. L'aspirine, à la dose de 75 à 150 mg/jour, est incontournable. Récemment, les études CAPRIE et CURE ont montré une réduction supplémentaire de 9 et 20% des événements coronariens lors de l'administration de clopidogrel en combinaison avec l'aspirine. Chez les patients diabétiques aux antécédents cardio-vasculaires, l'association aspirine-clopidogrel est donc conseillée (21). D'autres études ont également souligné l'intérêt du traitement par inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa chez les patients diabétiques présentant un syndrome coronarien instable et pour lesquels une revascularisation par angioplastie est effectuée (22).

#### TRAITEMENT ANTI-ANGOREUX

L'usage des bêtabloquants chez les patients diabétiques a longtemps été contesté en raison de leur effet masquant de l'hypoglycémie et de la suppression de la glycogénolyse, voie biochimique contribuant à la correction de l'hypoglycémie. Il ne fait cependant aucun doute que les bénéfices des bêtabloquants surpassent largement leurs inconvénients. Outre leurs effets bénéfiques de réduction des besoins en oxygène par la réduction de la fréquence cardiaque et de l'inotropisme, les bêtabloquants rétablissent l'équilibre du système nerveux autonome, perturbé en cas de neuropathie autonome, et peuvent réduire l'utilisation myocardique des acides gras par le myocarde, ce qui diminue également les besoins en oxygène. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, les agents cardio-sélectifs (bêta-1 sélectifs) seront préférés et leur posologie ajustée de façon à réduire la fréquence cardiaque basale < 60 battements/minute.

Le traitement anti-angoreux pourra être renforcé par l'ajout d'antagonistes calciques (à longue durée d'action) et/ou de molsidomine/dérivés nitrés en cas de signes d'ischémie (clinique ou silencieuse) réfractaire au traitement par bêtabloquants. De même, en cas d'intolérance aux bêtabloquants, ces substances constituent une alternative intéressante. Il est important de rappe-

ler que, seuls, les bêtabloquants ont démontré un impact clinique favorable pour réduire le risque de complications cardio-vasculaires graves (décès et/ou infarctus), en particulier chez les sujets ayant présenté un infarctus. La prescription de bêtabloquants s'impose, dès lors, comme traitement anti-angoreux prioritaire (23).

#### REVASCULARISATION

En cas de syndrome coronarien instable, la revascularisation précoce s'accompagne d'une réduction significative des événements coronariens ultérieurs, en particulier la récurrence d'infarctus. Cette observation est la plus pertinente chez les patients diabétiques. Ainsi, les dernières recommandations internationales sur la prise en charge des syndromes coronariens instables considèrent *a priori* le diabète comme indication formelle de cathétérisme, avec revascularisation immédiate si possible (22). Le plus souvent, si la revascularisation se limite à un seul vaisseau, elle s'effectue par angioplastie avec, si possible, pose de stent(s) enrobé(s) de sirolimus ou de paclitaxel pour réduire le risque de resténose.

La question essentielle, restant ouverte, est de savoir si, chez le patient diabétique angoreux chronique, la revascularisation doit se faire par angioplastie ou par chirurgie, en particulier en présence de lésions diffuses et/ou pluri-tronculaires. Dans ces situations, il est bien établi que le pontage aorto-coronarien donne un meilleur résultat final que l'angioplastie et la chirurgie est la méthode de revascularisation recommandée (24). Toutefois, l'effet bénéfique des stents à libération de médicaments antiprolifératifs pourrait élargir les indications de l'angioplastie (25).

#### CONCLUSIONS

Le diabète est un facteur de risque majeur dans la survenue des maladies coronariennes. Il favorise le développement des plaques d'athérosclérose par plusieurs mécanismes. Le mécanisme central semble être le stress oxydant induit par l'hyperglycémie. Les radicaux libres favorisent ensuite le développement des vasa vasorum, de l'inflammation adventitielle et de la dysfonction endothéliale. Suite à ce stress oxydant et à la résistance des voies de signalisation intracellulaires dépendantes de l'insuline, les macrophages ont un comportement proathérogène majoré. L'état pro-coagulant associé à la maladie diabétique se surajoute à ces processus pour induire des lésions plus précoces, plus diffuses et plus graves.

La prise en charge thérapeutique de la maladie coronarienne veillera à optimiser le contrôle de tous les facteurs de risque cardio-vasculaire, en particulier du diabète. Les médicaments visant à stabiliser et à freiner la progression de l'athérosclérose seront systématiquement prescrits, à savoir : statines, IEC et traitement antiagrégant par l'aspirine, renforcé par du clopidogrel en cas de signes cliniques d'athérombose. Le recours aux bêtabloquants sera conseillé en cas d'angor stable. Enfin, en cas de modification symptomatique évoquant un syndrome coronarien instable, l'orientation du patient vers un service de cardiologie invasive doit être considérée afin d'évaluer les possibilités de revascularisation (angioplastie avec mise en place d'un stent, si possible enrobé). Si une revascularisation pluri-tronculaire s'impose, le pontage aortocoronarien est la méthode de choix.

## BIBLIOGRAPHIE

- Moreno PR, Fuster V.— New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **44**, 2293-2300.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J.— Global and societal implications of the diabetic epidemic. *Nature*, 2001, **414**, 782-787.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM.— NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 2003, **52**, 1210-1214.
- Pickup JC.— Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 813-823.
- Defraigne J.O.— Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ?. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 472-478.
- Purushothaman KR, Echeverri D, Fuster V, O'Connor WN.— Neovascularization, inflammation and intraplaque hemorrhage are increased in advanced human atherosclerosis from patients with diabetes mellitus (abstract). *Circulation*, 2003, **108** (Suppl IV), IV-98, n° 459
- Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, et al.— Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*, 1999, **99**, 361-369.
- Zhang L, Zalewski A, Liu Y et al.— Diabetes induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation*, 2003, **108**, 472-478.
- Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ.— Hypothesis : vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1984, **310**, 175-177.
- Mallat Z, Benamer H, Hugel B, et al.— Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2000, **101**, 841-843.
- Daubresse C, Daubresse J-C.— Le patient diabétique hospitalisé. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 594-598.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
- Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- $\gamma$ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al.— Glycometabolic state at admission : Important risk marker of mortality in the conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction : Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation*, 1999, **99**, 2626-2632.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al.— Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2) : effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 650-661.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2005-2016.
- Ducobu J.— Dyslipidémie et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 578-585.
- Krzyszowski J-M, Weekers L.— Hypertension et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 572-577.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED.— Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: An Update. *Hypertension*, 2001, **37**, 1053-1059.
- Colwell JA.— Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S87-88.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al.— Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force of the ESC. *Eur Heart J*, 2002, **23**, 1809-1840.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al.— ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with chronic stable angina – Summary article. A report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2003, **107**, 149-158.
- Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, et al.— Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*, 2004, **109**, 1114-1120.
- Scheen AJ, Warzée F, Legrand V.— Endoprothèses coronaires enrobées de sirolimus ou de paclitaxel : méta-analyse des études chez le patient diabétique. *Med Hyg*, 2004, **62**, 1600-1606.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. V. Legrand, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 400 Liège 1.