

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Ivabradine (Procoralan®)

P. LANCELLOTTI (1)

RÉSUMÉ : L'ivabradine (Procoralan®), un nouvel inhibiteur spécifique du courant pacemaker I_f qui agit en fonction de la dose sur l'activité pacemaker du nœud sino-auriculaire, est un agent bradycardisant pur. Elle ralentit la pente de dépolarisation diastolique lente des cellules du nœud sino-auriculaire et diminue la fréquence cardiaque au repos et à l'effort. Chez les patients souffrant d'angor stable, l'ivabradine présente des propriétés anti-ischémiques et anti-angineuses aux doses recommandées de 5 et 7,5 mg deux fois par jour. Elle est par ailleurs, chez ces patients, aussi efficace que l'aténolol et l'amlodipine pour empêcher ou atténuer l'ischémie induite par l'effort. La prise d'ivabradine est habituellement bien tolérée, les symptômes visuels étant les principaux effets indésirables. Ces symptômes sont liés à la présence dans la rétine de canaux ioniques semblables aux canaux I_f . Ils sont souvent transitoires et n'affectent pas la tolérance au traitement. En Belgique, l'ivabradine est actuellement remboursée chez les patients souffrant d'angor stable qui sont en rythme sinusal et qui ne tolèrent pas les bêta-bloquants et les antagonistes calciques bradycardisants ou chez qui ces traitements sont contre-indiqués.

MOTS-CLÉS : *Ivabradine - Inhibiteur sélectif du courant pacemaker I_f - Angor stable - Fréquence cardiaque - Ischémie myocardique*

INTRODUCTION

L'angor est la manifestation clinique la plus fréquente de la maladie coronaire. Il s'agit d'une affection invalidante qui handicape considérablement la vie quotidienne des sujets concernés. Atténuer ou prévenir les accès angineux fait intervenir un éventail impressionnant de thérapeutiques médicales, interventionnelles et chirurgicales de revascularisation myocardique. Néanmoins, le traitement médical reste souvent insuffisamment efficace ou peu toléré et la revascularisation complète n'est pas toujours réalisable (1). L'ischémie myocardique résulte d'un déséquilibre entre la demande et les apports d'oxygène au myocarde. Les apports en oxygène sont conditionnés par la fréquence cardiaque, la contractilité myocardique, la pression et les volumes ventriculaires gauches. La fréquence cardiaque modifie aussi cet équilibre en déterminant la durée de la diastole, seule phase du cycle cardiaque au cours de laquelle la perfusion coronaire est pleinement satisfaite. La réduction de la fréquence cardiaque représente donc l'un des principaux objectifs thérapeutiques dans le traitement de l'angor. Les bêta-bloquants

(1) Professeur de Clinique, Agrégé de l'Enseignement Supérieur, Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège.

IVABRADINE (PROCORALAN®)

SUMMARY : Ivabradine (Procoralan®), a new I_f inhibitor which acts specifically and in a dose-dependent manner on the pacemaker activity of the sinoatrial node, is a pure heart rate lowering agent. It slows the diastolic depolarization slope of sinoatrial node cells and reduces heart rate at rest and during exercise. It has shown anti-ischaemic and anti-anginal activity at recommended doses of 5 and 7,5 mg bid in patients with stable angina. Ivabradine is as effective as atenolol and amlodipine to prevent or attenuate exercise-induced ischaemia in these patients. It is well tolerated, with transient visual symptoms being the main drug-related adverse event. These symptoms may be linked to the presence in the retina of ion channels similar to cardiac I_f channels and did not adversely affect the tolerability of the drug for most patients. In Belgium, ivabradine is currently reimbursed in patients with stable angina and normal sinus rhythm who do not tolerate beta-blockers and non-dihydropyridine calcium antagonists or in whom these treatments are contra-indicated.

KEYWORDS : *Ivabradine - Selective I_f inhibitor - Stable angina - Heart rate - Myocardial ischemia*

et les antagonistes calciques bradycardisants sont les deux classes médicamenteuses à fonction bradycardisante prescrites pour prévenir les accès d'ischémie myocardique. En l'absence de contre-indication, les bêtabloquants sont généralement recommandés en première intention. Ces derniers sont cependant associés, outre au ralentissement de la fréquence cardiaque, à une diminution de la contractilité myocardique et peuvent induire une vasoconstriction paradoxale des grosses artères épiscopales aussi bien au repos qu'à l'effort (2). Ils exercent aussi des effets indésirables sur le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone. En outre, les bêta-bloquants sont associés à des effets secondaires limitant leur utilisation : potentialisation d'une artériopathie périphérique, d'une anomalie électrique du nœud sino-auriculaire ou d'une hypotension orthostatique, aggravation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive ou d'un diabète, dysfonction sexuelle, dépression... Il en est de même des antagonistes calciques : constipation, œdème périphérique, décompensation d'une insuffisance cardiaque. C'est pourquoi, le laboratoire Servier a développé un nouvel agent capable de réduire spécifiquement la fréquence cardiaque, l'ivabradine (Procoralan®).

MÉCANISME D'ACTION

L'activité électrique du cœur implique l'interaction de plusieurs courants ioniques au niveau

des cellules du tissu nodal, qui possèdent la capacité unique d'automatisme spontané (dépolariation diastolique lente). Le courant I_f joue un rôle clé dans le contrôle de la fréquence cardiaque (3). Il est le principal déterminant de la pente de dépolariation diastolique lente spontanée, laquelle conditionne l'intervalle de temps séparant deux potentiels d'action successifs. Le courant I_f est généré par un influx de Na^+ et un faible efflux de K^+ à travers une protéine membranaire qui s'ouvre lors de l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire. Cette entrée de Na^+ ramène le potentiel membranaire de l'état hyperpolarisé à la valeur seuil requise pour déclencher un nouveau potentiel d'action. L'ivabradine est le premier agent chronotrope négatif «pur». Elle agit par inhibition sélective du courant pacemaker I_f (f pour funny = bizarre) en pénétrant, depuis le versant intracellulaire, dans le pore canalaire des canaux I_f , auquel elle se lie sur un site spécifique (4). L'ivabradine bloque spécifiquement les canaux I_f ouverts (use-dependent) de façon concentration-dépendante (5). L'ivabradine ralentit la fréquence spontanée de décharge des cellules «Pacemaker» à des concentrations n'ayant aucun effet sur les autres courants ioniques et ne modifie pas la forme du potentiel d'action. Les effets cardiaques de l'ivabradine sont spécifiques du noeud sinusal.

PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale à jeun, l'ivabradine est rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 heure environ (6, 7). La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés est proche de 40%, en raison de l'effet de premier passage intestinal et hépatique. Les aliments retardent l'absorption d'environ 1 heure et augmentent l'exposition plasmatique de 20 à 30%. La prise du médicament est recommandée pendant les repas afin de diminuer la variabilité intra-individuelle à l'exposition plasmatique. La fraction d'ivabradine qui se lie aux protéines plasmatiques atteint 70%.

L'ivabradine est principalement métabolisée au niveau du foie et de l'intestin par un processus oxydatif impliquant le cytochrome P450 3A4. Le métabolite actif principal est le dérivé N-déméthylé, ses taux plasmatiques sont de 40% de ceux du composé principal. L'ivabradine n'a qu'une faible affinité pour le CYP3A4, elle ne modifie donc que peu les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. En revanche, les inhibiteurs (augmentent) et les inducteurs (diminuent) du CYP3A4 sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de l'ivabradine

TABLEAU I. INHIBITEURS ET INDUCTEURS DU CYP3A4

Inhibiteurs du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4
<p>Forte inhibition (contre-indiqués)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole) • Macrolides (clarithromycine, erythromycine, télichromycine) • Inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) 	<p>Posologie à adapter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine • Barbituriques • Phénytoïne • Hypericum perforatum (millepertuis)
<p>Inhibition modérée (déconseillés)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérapamil • Diltiazem 	
<p>Faible inhibition (précautions d'emploi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluconazole • Jus de pamplemousse 	

(Tableau I). L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive. Les études spécifiques d'interactions médicamenteuses n'ont montré aucune interaction cliniquement significative entre l'ivabradine et les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole), le sildéfamil, les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (simvastatine), la digoxine, la warfarine, et les antiplaquettaires (8).

ETUDES EXPÉRIMENTALES

Dans l'insuffisance coronaire expérimentale, la diminution de la fréquence cardiaque permet d'améliorer le déficit de perfusion des couches sous-endocardiques induit par l'effort (9). L'ivabradine a des effets similaires au propranolol sur la tachycardie d'effort et sur l'amplitude des modifications du segment ST (10). Contrairement au propranolol et à l'aténolol, l'ivabradine n'affecte pas la contractilité myocardique, elle atténue en outre la dysfonction myocardique régionale induite par l'effort lorsqu'elle est administrée avant ou après le test (11). Les bêta-bloquants s'accompagnent, quant à eux, d'une dégradation de la fonction régionale, ce qui témoigne d'une aggravation de la sidération induite par l'effort dans le territoire de la sténose (12). En pratique, lors d'une épreuve d'effort, le temps de perfusion diastolique au seuil d'ischémie est étroitement corrélé au degré de sténose coronaire. Par conséquent, pour un degré de sténose donné, plus on allonge la période diastolique, plus on relève le seuil d'ischémie (13). Chez le chien conscient instrumenté en chronique, l'administration

d'ivabradine s'est accompagnée d'un allongement plus marqué de la durée de la diastole par rapport à l'aténolol (Fig. 1) (14). Par ailleurs, l'ivabradine, à la différence des bêta-bloquants, ne réduit pas l'accélération physiologique de la relaxation ventriculaire gauche induite par l'effort (pas d'effet lusitrope négatif).

EFFICACITÉ CLINIQUE

L'efficacité de l'ivabradine a été évaluée dans un vaste programme comprenant plus de 3.222 patients atteints d'angor stable (15-17). Les patients ont été randomisés en double aveugle contre placebo ou traitement de référence par aténolol ou amlodipine. Contre placebo, l'ivabradine a induit une diminution dose-dépendante de la fréquence cardiaque, tant au repos qu'à l'effort, s'est accompagnée d'un effet anti-ischémique significatif (allongement du délai d'apparition d'un sous-décalage du segment ST et du délai de survenue d'un angor limitant) et a amélioré considérablement la tolérance à l'effort (augmentation de la durée totale de l'effort) des patients (15). L'administration de l'ivabradine en deux prises par jour a permis de maintenir une efficacité constante sur 24 heures. Contre traitement de référence, l'ivabradine (7,5 mg deux fois par jour) a provoqué une diminution de la consommation d'oxygène plus intense que celle provoquée par l'amlodipine, tant au repos qu'au pic de l'effort (16). Elle, s'est par ailleurs, montrée aussi efficace que l'amlodipine à la dose de 10 mg par jour pour réduire les accès d'ischémie myocardique. Dans l'étude INITIATIVE, l'ivabradine (5 mg, 7,5 mg ou 10 mg deux fois par jour) a entraîné une amélioration similaire à l'aténolol (50 ou 100 mg) des différents paramètres du test d'effort quantifiant l'ischémie myocardique induite (17). L'efficacité de l'ivabradine observée à 1 mois s'est maintenue au cours du suivi. A 4 mois, la durée de l'effort par réduction d'un battement de la fréquence cardiaque, a augmenté de 5,6 sec sous aténolol et de 10,1 sec sous ivabradine. Notons que l'efficacité de l'ivabradine, dans ces essais cliniques, a été évaluée au creux de son activité, c'est-à-dire 12 heures après la dernière prise. Une réduction soutenue de la fréquence cardiaque a été démontrée chez un sous-groupe de patients traités pendant au moins une année (18). Signalons qu'aucun effet rebond après arrêt brutal n'a été rapporté. L'ivabradine n'a pas entraîné d'effets indésirables sur le métabolisme lipidique et glucidique.

Les études cliniques effectuées avec l'ivabradine ont porté sur son efficacité et sa tolérance dans le traitement des symptômes de l'angor

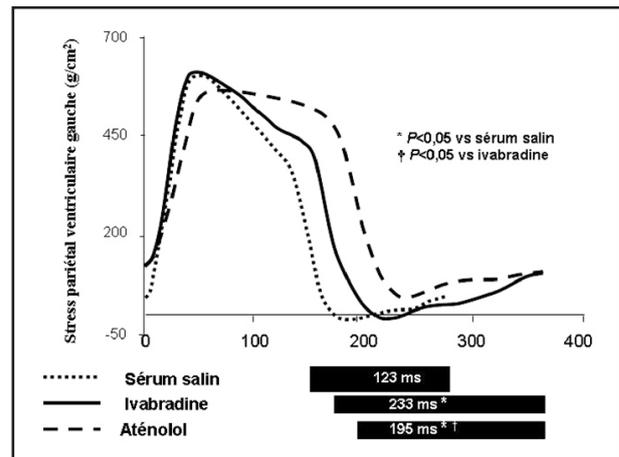


Figure 1. Effet de l'ivabradine, de l'aténolol et d'un solvant neutre (sérum salin) sur la durée de la diastole. L'ivabradine augmente plus que l'aténolol le temps de perfusion diastolique.

stable. Elles n'avaient pas pour objectif d'évaluer l'effet du médicament sur la mortalité. Par ailleurs, aucune étude *versus* les antagonistes calciques bradycardisants (vérapamil, diltiazem) n'est actuellement disponible.

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ

Le profil de tolérance de l'ivabradine peut être considéré comme excellent, avec moins de 1 % d'abandons de traitement. Les principaux effets secondaires sont d'ordre visuel et dépendent de la dose (17). Les phosphènes, phénomènes lumineux transitoires apparaissant dans une zone du champ visuel, ont été signalés par environ 15% des patients traités à la dose de 10 mg deux fois par jour. L'incidence a été inférieure à 2% dans les groupes traités par 5 mg deux fois par jour. Les phosphènes apparaissent généralement dans les deux premiers mois de traitement et sont le plus souvent provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Ils sont habituellement d'intensité légère à modérée et disparaissent le plus souvent au cours du traitement. Ils sont liés à la présence de canaux ioniques rétiniens I_h similaires aux canaux I_f (19).

L'administration d'ivabradine s'est accompagnée d'un allongement physiologique de l'intervalle QT sans modifier significativement le QT corrigé (20). L'intervalle PR et la durée du QRS ne sont pas modifiés par la prise d'ivabradine. Une bradycardie sévère a été observée dans moins de 0,5 % des patients traités à la dose de 7,5 mg deux fois par jour, à comparer aux 1,7 % constatés sous aténolol. Notons qu'aucun cas de bradycardie sévère n'a été rapporté avec la dose de 5 mg deux fois par jour. Aucun désordre sexuel et aucun effet respiratoire indésirable de

TABLEAU II. CONTRE-INDICATIONS EN 2008

- **Liées au mécanisme d'action**
 - Fréquence cardiaque au repos < 60 bpm avant traitement
 - Maladie du nœud sinusal (Sick sinus syndrome)
 - Bloc auriculo-ventriculaire de haut degré
 - Pacemaker dépendant
- **Liées au métabolisme**
 - Insuffisance hépatique sévère
 - Association à des inhibiteurs puissants du CYT 3A4
 - Hypersensibilité
- **Liées au manque de données**
 - Angor instable
 - Insuffisance cardiaque classe NYHA III et IV
 - Hypotension sévère (<90/50 mmHg)
 - Infarctus du myocarde
 - Choc cardiogénique
 - Grossesse et allaitement

type bronchospastique n'ont été rapportés sous ivabradine (21).

POSOLOGIES, ADAPTATION THÉRAPEUTIQUE ET CONTRE-INDICATIONS

La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après 3-4 semaines, la posologie peut être, si nécessaire, augmentée à 7,5 mg deux fois par jour. Au cours du traitement, si la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou si le patient devient symptomatique en réponse à la bradycardie (vertige, fatigue, hypotension), la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour peut être envisagée (comprimé sécable). Si les symptômes persistent, le traitement sera interrompu.

Chez les sujets âgés (peu de données au-delà de 75 ans), la posologie initiale est de 2,5 mg deux fois par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale modérée (clearance > 15 ml/min) ou insuffisance hépatique légère. L'ivabradine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère et en cas de bradycardie (Tableau II). En l'absence d'études d'efficacité et de sécurité, l'ivabradine est actuellement déconseillée chez les enfants, lors de la grossesse et de l'allaitement, en cas de syndrome coronaire aigu ou dans les suites immédiates d'un accident vasculaire cérébral. L'association de l'ivabradine avec le vérapamil ou le diltiazem n'est pas recommandée (pas de données). Les dérivés nitrés et les dihydropyridines peuvent être utilisés concomitamment, bien que la valeur ajoutée de ces associations ne soit pas encore établie. La prise simultanée de médicaments suscepti-

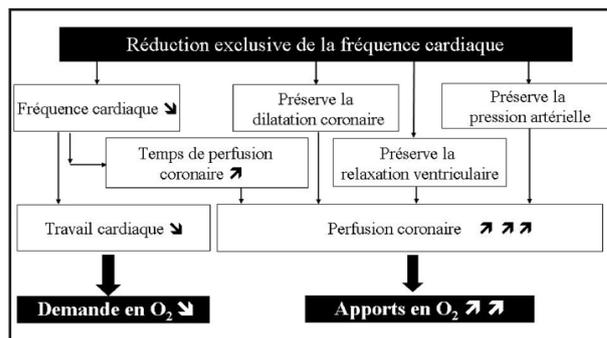


Figure 2. Mode d'action de l'ivabradine

bles d'allonger l'intervalle QT est déconseillée. Si l'association est nécessaire, une surveillance électrocardiographique est requise.

INDICATIONS RECONNUES ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants (1 des critères suivants : asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, diabète insulino-traité à risque hypoglycémique, artériopathie des membres inférieurs, bloc auriculo-ventriculaire, tout arrêt du traitement) et aux antagonistes calciques bradycardisants (contre-indication ou tout arrêt du traitement). La demande de remboursement doit être effectuée par un cardiologue ou un interniste.

CONCLUSION

L'ivabradine, découverte et mise au point par Servier, représente l'une des plus importantes percées en soins cardio-vasculaires des deux dernières décennies. Cette molécule a l'avantage d'avoir un effet chronotrope négatif pur (Fig. 2). Elle s'est montrée efficace pour réduire les accès angineux et ischémiques chez les patients souffrant d'angor stable, chez qui l'indication en Belgique a été retenue lorsque les anti-angoreux classiques sont contre-indiqués ou mal tolérés. Dans cette population, l'ivabradine apparaît comme aussi efficace qu'un bêta-bloquant de première ligne comme l'aténolol ou qu'un antagoniste calcique aussi utilisé que l'amlodipine.

Au-delà du programme clinique sur l'angor stable, cette molécule ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patients souffrant de pathologies cardio-vasculaires. Ainsi, les résultats de BEAUTIFUL sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire seront disponibles fin

2008. Cette vaste étude concerne plus de 10.000 patients coronariens porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche (22). L'étude SHIFT a aussi pour but d'évaluer l'effet de l'ivabradine sur la morbi-mortalité chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec fraction d'éjection inférieure à 35%. Enfin, la disponibilité d'une forme injectable IV nous ouvrira certainement des portes à l'utilisation d'ivabradine dans diverses situations aiguës.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al.— Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006, **27**, 1341-1381.
2. Berdeaux A, Drieu la Rochelle C, et al.— Opposed responses of large and small coronary arteries to propranolol during exercise in dogs. *Am J Physiol*, 1991, **261**, H265-270.
3. DiFrancesco D.— The contribution of the «pacemaker» current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol*, 1991, **34**, 23-40.
4. DiFrancesco D, Borer JS.— The funny current : cellular basis for the control of heart rate. *Drugs*, 2007, **67**, 15-24.
5. Van Bogaert PP, Goethals M, Simoens C.— Use- and frequency-dependent blockade by UL-FS 49 of the I_f pacemaker current in sheep cardiac Purkinje fibres. *Eur J Pharmacol*, 1990, **187**, 241-256.
6. Laveille C, Jochemsen R.— Pharmacokinetics-pharmacodynamics during drug development--an example from Servier: ivabradine. *Thérapie*, 2004, **59**, 173-177.
7. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, et al.— Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, **64**, 192-203.
8. Portolés A, Calvo A, Terleira A, et al.— Lack of pharmacokinetic interaction between omeprazole or lansoprazole and ivabradine in healthy volunteers: an open-label, randomized, crossover, pharmacokinetic interaction clinical trial. *J Clin Pharmacol*, 2006, **46**, 1195-1203.
9. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, et al.— Role of heart rate reduction in the treatment of exercise-induced myocardial ischemia. *Eur Heart J*, 1987, **8**, 61-68.
10. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, et al.— Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, **42**, 688-696.
11. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, et al.— Coronary and hemodynamic effects of S16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, **275**, 659-666.
12. Lucats L, Ghaleh B, Monnet X, et al.— Conversion of post-systolic wall thickening into ejectional thickening by selective heart rate reduction during myocardial stunning. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 872-879.
13. Ferro G, Duilio C, Spinelli L, et al.— Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation*, 1995, **92**, 342-347.
14. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, et al.— Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, **284**, H676-682.
15. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al, Ivabradine Investigators Group.— Anti-anginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blinded, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2003, **107**, 817-823.
16. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al.— Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris : a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*, 2007, **67**, 393-405.
17. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al, INITIATIVE Investigators.— Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2005, **26**, 2529-2536.
18. López-Bescós L, Filipova S, Martos R.— Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology*, 2007, **108**, 387-396.
19. Cervetto L, Demontis GC, Gargini C.— Cellular mechanisms underlying the pharmacological induction of phosphenes. *Br J Pharmacol*, 2007, **150**, 383-390.
20. Savelieva I, Camm AJ.— I_f Inhibition with ivabradine : electrophysiological effects and safety. *Drug Saf*, 2008, **31**, 95-107.
21. Babu KS, Gadzik F, Holgate ST.— Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, Mar 13; [Epub ahead of print].
22. Fox K, Ferrari R, Tendera M, et al, BEAUTIFUL Steering Committee.— Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J*, 2006, **152**, 860-866.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. P. Lancellotti, Service des Soins Intensifs Cardiologiques, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.