

Epreuves de stress en cardiologie nucléaire : évolution des pratiques et réactualisation

Les Performances diagnostiques et pronostiques de la scintigraphie myocardique sont fortement dépendantes de la qualité de l'épreuve de provocation de l'ischémie à laquelle elle est couplée ^(1,2).

L'épreuve d'effort correspond actuellement au test de provocation de référence, mais lorsqu'elle est contre-indiquée, difficile, voire impossible à réaliser ou risque d'être sous-maximum, il faut pouvoir lui substituer une autre épreuve, le plus souvent pharmacologique.

A cet égard, toute épreuve de provocation de l'ischémie peut être à l'origine de complications parfois sévères et à ce titre, nécessite le respect des mesures de sécurités identiques à celles édictées pour l'épreuve d'effort classique ^(3, 4).

Afin que la fixation et la répartition myocardique du traceur corresponde autant qu'il est possible à la répartition des flux coronaires lors de l'épreuve de stress, il est souhaitable de maintenir, si possible, la situation de stress durant une minute après l'injection du radiotracer et sauf situation d'urgence de ne pas administrer de traitement anti-ischémique dans les deux minutes suivant l'injection du traceur.

▪ Indications classiques des épreuves de stimulation.

Non-indication de la scintigraphie myocardique d'effort.

Bloc de branche gauche complet et pacemaker.

En effet, l'asynergie de contraction du ventricule gauche peut provoquer des hétérogénéités de perfusion du septum interventriculaire et de la pointe ^(5, 6) et ce, d'autant plus que la fréquence cardiaque est importante.

Si l'excellente valeur pronostique de la tomoscintigraphie myocardique d'effort chez les patients porteurs d'un bloc de branche gauche est bien documentée ^(7, 8), l'utilisation quasi systématique du dipyridamole reste d'usage.

Ceci s'appuie sur des études montrant de fréquentes hypofixations septales non réversibles au repos pouvant prêter à confusion avec une séquelle de nécrose ⁽⁹⁾.

En fait, les données les plus récentes montrent que les tests de provocations "standards" (épreuve d'effort éventuellement associée du dipyridamole) ont un bon rendement diagnostique dans cette population ⁽¹⁰⁾.

Par contre, aucune donnée récente ne permet de recommander l'épreuve d'effort comme test de provocation chez un patient porteur d'un pacemaker.

Dans ce cas, l'utilisation d'un vasodilatateur reste recommandée (dipyridamole ou adénosine).

Contre-indications communes aux épreuves de stress.

Il s'agit de situation où le choix d'une épreuve au dipyridamole ou à l'adénosine n'est pas, en soi, dangereux pour le patient mais n'apparaît pas judicieux.

Pour rappel, le dipyridamole et l'adénosine agissent par un puissant effet vasodilatateur coronaire en augmentant le débit coronaire sans modification notable du travail cardiaque ou de la consommation d'oxygène du myocarde.

En présence d'une sténose coronaire significative, le flux coronaire n'est maintenu constant qu'au prix d'une vasodilatation artériolaire permanente (réserve coronaire).

Dans cette situation, l'effet vasodilatateur du dipyridamole ou de l'adénosine s'exerce sur les artères saines dont ils augmentent le débit, sans modification ou augmentation moindre du flux dans l'artère sténosée qui utilise déjà à l'état basal sa réserve coronaire.

Il en résulte une hétérogénéité des flux coronaires, responsable d'une inhomogénéité de la fixation du traceur.

Plus rarement, l'administration de ces substances peut être également responsable d'une ischémie myocardique réelle, par diminution des apports secondaires à un phénomène de vol coronaire et s'accompagner alors, de manifestations telles que angor, modifications ECG ou altération de la cinétique pariétale du ventricule gauche.

Toutes les bases xanthiques (théophylline, théine, caféine), inhibent l'effet coronarodilatateur du dipyridamole comme de l'adénosine.

Ces épreuves s'avèrent donc inutiles et inefficaces si l'on n'a pas pris la précaution d'interrompre un traitement par théophylline depuis au moins 5 jours, ou lorsque le patient a consommé du thé, café, chocolat ou coca-cola dans les 12 h précédant le test ^(11,12).

A la différence des anomalies scintigraphiques observées au décours d'un effort, celles survenant lors d'un test de vasodilatation ne semblent que peu ou pas modifiées par les médications anti-angineuses.

Cependant, une étude récente ⁽¹³⁾ précise que la poursuite du traitement anti-angineux lors d'un test au dipyridamole associé à une épreuve d'effort sous-maximale, entraîne une sous-estimation de l'étendue et de la sévérité des défauts de perfusion, aboutissant à une baisse de sensibilité du test.

Les contre-indications communes à toutes les méthodes de stress (infarctus récent < 5 jours, angor instable, insuffisance cardiaque non équilibrée, troubles du rythme non contrôlé) restent de mise avec le dipyridamole, celui-ci pouvant être à l'origine de complications ischémiques sévères ^(11, 14, 15, 16).

Avec l'adénosine, seule l'insuffisance cardiaque aux stades III et IV non équilibrée, représente une contre-indication absolue.

Plusieurs travaux ont, en effet, montré la bonne tolérance et la relative innocuité de l'adénosine chez les patients en insuffisance coronaire aiguë ^(17, 18).

Certaines contre-indications sont plus spécifiques aux épreuves utilisant le dipyridamole ou l'adénosine:

- Une hypotension artérielle systémique à l'état basal, avec pression systolique inférieure à 90 mmHg, en raison de l'effet vasodilatateur périphérique parfois marqué de ces produits.
Avec l'adénosine, cette contre-indication s'étend aux patients atteints d'une HTA mal contrôlée (>220 mmHg et/ ou pression diastolique > 100 mmHg) chez lesquels une chute tensionnelle brutale serait dangereuse.
- Un asthme chronique car le dipyridamole ou l'adénosine peuvent déclencher un bronchospasme sévère, parfois irréversible ^(14, 16, 19). Pour rappel, l'épreuve est inefficace si le patient est sous traitement par théophylline ou dérivés.
- Une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) constitue une contre-indication au moins relative et nécessite une surveillance particulièrement étroite. En effet, l'administration d'un vasodilatateur s'accompagne toujours d'une détérioration supplémentaire des paramètres fonctionnels respiratoires de ces patients ⁽²⁰⁾.
- L'HTAP est une contre-indication classique.
- Un bloc A-V de haut degré (II ou III).
- Les allergies connues aux produits mais aussi à la théophylline : 1/10.000 pour le dipyridamole.

- **Epreuve mixte associant dipyridamole et effort.**

Le principe de cette association est de cumuler les effets des deux stimulations de nature différente et complémentaire : une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique par l'épreuve d'effort classique, dont nous ne parlerons pas en détail car les modalités en sont bien connues, et l'accentuation du gradient de perfusion entre territoires sains et pathologiques par le dipyridamole.

Les effets de chaque test de stimulation se potentialisent ^(21, 22) entraînant une diminution du seuil ischémique ainsi qu'une augmentation des performances diagnostiques de l'examen.

Il a été rapporté une amélioration de 18% de la sensibilité de la scintigraphie grâce à l'adjonction d'une perfusion de dipyridamole lorsque l'épreuve d'effort reste sous-maximale ⁽²¹⁾, un test mixte est donc plus performant qu'un test d'effort sous-maximale, tout particulièrement si le traitement anti-ischémique est maintenu.

Néanmoins, cette double stimulation cumule les contre-indications propres à chacune des deux épreuves (sur lesquelles nous ne reviendrons pas en détail car globalement connues) à une exception près : l'action vasodilatatrice du dipyridamole limite le risque de poussée tensionnelle chez les patients atteints d'une HTA sévère. Cette situation ne constitue donc plus une contre-indication absolue comme pour l'épreuve d'effort, mais un terrain particulier autorisant la réalisation d'un test mixte sous une surveillance particulièrement étroite.

L'objectif est d'amener le patient au pic d'un effort maximal (ou limité par les symptômes) au même moment que survient le plateau de vasodilatation soit, en pratique, après les 3 à 5 minutes qui suivent l'arrêt de la perfusion de dipyridamole. L'injection du traceur est réalisée à l'acmé de l'effort, ce qui sous entend de poursuivre celui-ci une minute environ après son administration puis comme pour toute épreuve d'effort, de réduire progressivement la charge soutenue lors de la phase de récupération. L'évolution de la fréquence cardiaque est essentiellement dictée par l'effort et l'analyse de la réponse chronotrope peut être calquée sur celle faite lors d'un effort isolé.

L'évolution de la pression artérielle est la résultante des effets de l'effort et du dipyridamole.

Ainsi, le double produit ne reflète qu'imparfaitement le niveau d'effort et une faible élévation tensionnelle (ou une stagnation) n'a pas la même valeur péjorative que lors d'une épreuve d'effort isolée.

Les effets secondaires du test mixte n'apparaissent pas plus fréquents ni plus sévères qu'au cours de chacune des deux épreuves considérées isolément ⁽²¹⁾. Les effets secondaires mineurs liés à l'administration de dipyridamole s'avèrent même moins fréquents.

Les critères d'arrêt sont ceux d'une épreuve d'effort classique ou la survenue de signes d'intolérance grave au dipyridamole.

En cas d'ischémie clinique ou ECG marquée, l'administration de dérivés nitrés est parfaitement justifiée.

L'administration d'aminophylline doit être réservée aux effets périphériques vasodilatateurs sévères du dipyridamole, aux bronchospasmes et aux troubles du rythme cardiaque grave.

Concernant l'épreuve au dipyridamole, d'autres protocoles, dérivés de ceux préconisés en échocardiographie, font appel à des doses plus importantes (jusqu'à 0.80 mg/kg), administrées parfois sur un laps de temps plus long (jusqu'à 6 minutes), sans qu'il y ait une plus grande fréquence d'effets indésirables ⁽¹⁴⁾. Si l'emploi de fortes doses de dipyridamole n'augmente vraisemblablement pas l'intensité de la vasodilatation, la fréquence des répondeurs augmente, notamment chez le diabétique.

- **Test de stimulation à la dobutamine.**

La dobutamine, catécholamine ayant une affinité significative pour les bêtas 1 récepteurs, agit en augmentant la contractilité myocardique et la consommation d'oxygène, donc d'une certaine manière, a le même mode d'action qu'une épreuve d'effort.

En dehors des contre-indications communes à tous les tests de provocation de l'ischémie (infarctus récent <5 jours, angor instable, insuffisance cardiaque non équilibrée, troubles du rythme non contrôlés), il n'y a pas de contre-indication absolue à la réalisation d'une épreuve à la dobutamine. L'administration de la dobutamine se fait par infusion continue, habituellement à doses croissantes, par paliers incrémentés de 10 µg/kg/min toutes les 5 minutes à partir d'une dose de base de 10 µg/kg/min jusqu'à une dose théorique maximale de 40 µg/kg/min.

La stimulation progressive se fait sous un monitoring ECG continu et étroite surveillance de la tension artérielle. Parfois, de l'atropine (0.25 à 1 mg) est ajoutée en fin de test pour accroître la fréquence cardiaque maximale (particulièrement chez les patients traités par bêtabloquant ou les antagonistes calciques).

Les effets secondaires sont parfois significatifs ⁽³⁸⁾ et parfois mineurs transitoires. Parmi les effets significatifs démontrés, la douleur thoracique plus ou moins aspécifique, l'hypotension, l'arythmie ventriculaire, céphalée ou dyspnée.

Les effets secondaires ne sont pas toujours corrélés au nombre de troncs coronaires atteints ⁽³⁸⁾. Comme pour le test au dipyridamole, un sous-décalage du segment ST à l'ECG peut être observé. Ce test associe souvent l'échographie sous dobutamine et la scintigraphie. Dans ce cas, la tomoscintigraphie au Thallium ou au Sestamibi voire à la tétrofosmine se fait après l'épreuve échographique ⁽³⁹⁾.

La demi-vie plasmatique de la dobutamine étant de 120 sec. environ, les effets de cette perfusion sont rapidement contrôlables, au besoin en injectant un bêtabloquant d'action rapide tel que l'Esmolol à la dose de 50 à 100 mg en injection IV lente. Si l'utilisation d'un bêtabloquant injectable est contre-indiquée (asthme, insuffisance cardiaque, artérite sévère III ou IV) on pourrait utiliser le diltiazem injectable (Tildiem®) à la dose de 25mg.

La sensibilité du test est aux environs de 90% pour la tomoscintigraphie et aux environs de 80% pour l'échocardiographie. Pour celle-ci, elle est relativement opérateur-dépendant.

La spécificité se situe également plus ou moins au même niveau pour les 2 tests ⁽⁴⁰⁾.

IMAGERIE MYOCARDIQUE MOINS CONVENTIONNELLE

Une autre stratégie d'imagerie pour identifier l'ischémie myocardique est l'étude du métabolisme myocardique avec des acides gras marqués.

Les acides gras constituent le principal substitut de la production d'adénosine triphosphate (ATP) au niveau du myocarde dans des conditions d'aérobic. Les acides gras marqués ont été étudiés comme traceurs potentiels de la perfusion myocardique et du métabolisme. Evrard et al ⁽⁴¹⁾ ont démontré la faisabilité de l'imagerie myocardique après administration d'acides gras marqués utilisant l'acide oléique marqué à l'Iode 131.

Les différentes molécules utilisées pour l'évolution du métabolisme myocardique des acides gras sont reprises ci-dessous.

Iodine-for-methyl group analogs

*16-iodohexadecanoic acid (IHXA)

*17-iodoheptadecanoic acid (IHDA)

Aromatic fatty acid analogs

*15-(p-iodophenyl)-pentadecanoic acid (p-IPPA)

*15-(o-iodophenyl)-pentadecanoic acid

Isosteric analogs

*15-(p-iodophenyl)-6-tellura pentadecanoic acid

*17- iodo-9-tellura heptadecanoic acid

Branch-chain fatty acid analogs

*14-(p-iodophenyl)-beta methyltetradecanoic acid

*15-(p-iodophenyl)-3-methylpentadecanoic acid (BMIPP)

*15-(p-iodophenyl)-3,3-dimethyl pentadecanoic acid (DMIPP)

Le principe repose sur la suppression du métabolisme des acides gras durant l'ischémie myocardique et l'accélération de la glycolyse anaérobie ^(42, 43).

▪ **Imagerie myocardique utilisant des marqueurs de l'hypoxie.**

Les approches non invasives pour la détection de l'ischémie myocardique ont généralement été basées soit sur la détection de l'hétérogénéité du flux de perfusion soit sur l'identification d'altérations régionales du métabolisme myocardique.

La scintigraphie myocardique de perfusion relie à l'identification de l'hétérogénéité de flux, qui n'est pas nécessairement équivalente au développement d'une vraie ischémie myocardique. Bien que l'analyse du métabolisme myocardique puisse fournir un index plus direct de l'ischémie régionale, cette approche a ses propres limitations et fournit seulement une appréciation indirecte de l'ischémie myocardique régionale.

Alternativement, l'ischémie myocardique peut être détectée par une mesure directe de la pression tissulaire d'oxygène.

Normalement, il existe un lien entre l'utilisation de l'oxygène (O^2) et son "élimination". Le myocarde utilise l' O^2 pour répondre à ses demandes métaboliques. La réduction de l' O^2 intracellulaire est associée avec une réduction immédiate de la fonction myocardique régionale, et ainsi à une atteinte cellulaire.

Une famille de radiopharmaceutiques a été développée pour détecter la pression régionale tissulaire en O^2 (PO^2).

Les nitro-imidazoles ont été d'abord développés comme des détecteurs sélectifs des cellules hypoxiques et utilisés comme adjuvant en radiothérapie dans le traitement des tumeurs.

Le technétium 99m - HL91 est un agent alternatif potentiel pour la détection du myocarde hypoxique ou ischémique. Des études préliminaires in vitro et in vivo ont démontré une plus grande rétention dans le myocarde hypoxique de 99mTc - HL91 ⁽⁴⁴⁾.

Par ailleurs, d'autres études ont démontré moins de rétention myocardique de Tc99m - HL91 en présence de nécrose ⁽⁴⁵⁾.

▪ **Viabilité myocardique.**

La tomographie par émission de Positron (PET) avec le fluorine 18,2 Fluoro-2 déoxyglucose (FDG) et l'acétate ^{11}C , l'imagerie SPECT avec redistribution ou réinjection du Thallium 201, l'échocardiographie par stimulation à la dobutamine sont les plus importantes modalités d'imagerie classiquement utilisées pour la recherche de viabilité myocardique. Le PET étant considéré comme le gold standard. La détection de myocarde hibernant est importante car la revascularisation améliore la fonction, la symptomatologie et le pronostic ^(48,49). Cette détection peut s'opérer par différentes méthodes.

L'intégrité des membranes cellulaires et mitochondriales peut être démontrée avec la scintigraphie myocardique au technétium-99m Sestamibi (MIBI) et la scintigraphie au Thallium 201.

La présence de cellules métaboliquement actives peut être appréhendée par la tomographie d'émission à positon avec combinaison de l'examen de perfusion et de l'examen PET. La réserve contractile peut être évaluée par échographie de stress.

Une prise en charge efficace des patients avec cardiomyopathie ischémique dépend de l'identification des patients avec myocarde hibernant qui pourront bénéficier de revascularisation myocardique ou de thérapeutiques sélectives.

Des études récentes ont suggéré que l'IPPA et le BMIPP, surtout quand ils sont combinés avec des marqueurs de perfusion myocardique, peuvent être de bons traceurs pour la viabilité et la fonctionnalité du myocarde. Des études ultérieures de consolidation sont toutefois nécessaires pour confirmer ces indications.

La détection d'une sidération myocardique ou d'un myocarde hibernant chez les patients atteints de coronaropathie chronique voire pluritrunculaire et dont la fonction ventriculaire gauche est perturbée, est d'une grande importance.

Contrairement au myocarde non viable, le myocarde viable après ischémie ou lésion a la possibilité de récupérer sa capacité contractile après revascularisation ⁽⁴⁸⁾. Différentes techniques diagnostiques ⁽⁴⁹⁾ incluant l'échocardiographie ⁽⁵⁰⁾, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ⁽⁵¹⁾ et l'imagerie nucléaire ⁽⁵²⁾ sont disponibles pour l'étude de la viabilité myocardique.

▪ **Imagerie de l'innervation adrénergique.**

Evaluation de l'innervation sympathique cardiaque par l'étude de la captation de la méta iodo benzyguanidine (MIBG) marquée à l'I 123 : MIBG - I 123.

Du fait que l'étude s'opère sur une atteinte globale, l'information quantitative, en plus de l'imagerie est souhaitable. Le rapport de captation coeur/médiastin, rapport corrigé pour la densité de comptage entre le ventricule gauche et le médiastin supérieur, est largement utilisé comme index de la captation cardiaque de la MIBG - I 123 et ainsi de la fonction sympathique cardiaque ^(46, 47).

INFORMATION PRONOSTIQUE DE LA TOMOSCINTIGRAPHIE MYOCARDIQUE

De nombreuses études chez les patients atteints d'une insuffisance coronaire connue ou suspectée ont montré que les tomoscintigraphies myocardiques d'effort permettent d'obtenir des informations pronostiques significatives ⁽²³⁻³⁵⁾ et complémentaires à celles obtenues par la coronarographie ^(23-28, 32-34). Stratmann et al. ⁽³²⁾ a trouvé que l'incidence annuelle des événements importants (mort cardiaque et infarctus myocardique) chez 521 patients avec une scintigraphie au sestamibi à l'effort normale est de 0.5 % versus 7 % chez les patients avec une scintigraphie anormale ($p < 0.0002$). L'étude réalisée par Boyen et al. ⁽³⁶⁾ a confirmé les résultats de Stratmann, avec une incidence annuelle d'événements importants de 0.8 % pour les scintigraphies normales et de 5.4 % pour les scintigraphies anormales ($p < 0.002$). De même, Brown et al. ⁽³¹⁾ a observé chez 234 patients suivis pendant 10 +/- 2 mois, une incidence annuelle de 0.5% en présence de scintigraphies normales, réalisées après injection de dipyridamole. Berman et al ⁽³⁷⁾ a également démontré, avec une analyse quantitative, que l'incidence annuelle des événements importants chez les patients avec scintigraphie normale est de 1% versus 5% chez les patients avec une scintigraphie anormale.

Les tomoscintigraphies myocardiques d'effort permettent d'obtenir des informations pronostiques significatives et complémentaires à celles obtenues par la coronarographie.

**Docteur Roland AMIR
Centre Médical Bonsecours Service de Médecine Nucléaire
5500 DINANT**

Bibliographie

1. Hockings B et al. BR Heart J 1983; 49 : 83-89.
2. Santana-Boado C. et al. Med Clin (Barc) 1995; 105 : 201-204.
3. Recommandations de la Société Française de Cardiologie. Arch Mal Cœur 1998; Suppl. n°1 : 35-49.
4. Ritchie J.L. et al. Circulation 1995; 91 : 1278-1303.
5. Braat S.H. et al. Am J Cardiol 1985; 55 : 224-226.
6. O'Keefe JH et al. Am Heart J 1992; 124 : 614-621.
7. Nallamotheu N. et al. J Nucl Cardiol 1997; 4 : 487-493.
8. Gil V.M. et al. J. Nucl Cardiol 1998; 5 : 414-417.
9. Vaduganathan P. et al. J Am Coll Cardiol 1996; 28 : 543-550.
10. Candell-Riera J. et al. Nucl Med Commun 2001; 22 : 1029-1036.
11. Leppo J.A. et al. J Nucl Med 1989; 30 : 281-287.
12. Smits P. et al. J Nucl Med 1989; 30 : 1723-1726.
13. Sharir T. et al. J AM Coll Cardiol 1998; 31: 1540-1546.
14. Lette J. et al. J Nucl Cardiol 1995; 2 : 3-17.
15. Gould K.L. et al. J Nucl Med 1986; 27 : 31-36.
16. Ranhosky A. et al. Circulation 1990; 8 : 1205-1209.
17. Abreu A. et al. J Am Coll Cardiol 1991; 18 : 730-735.
18. Mahmarian J.J. et al. Circulation 1993; 87 : 1197-1210.
19. Perper E.J. et al. J Nucl Med 1991; 32 : 2107-2114.
20. Thurnheer R. Et al. Eur J Nucl 1999; 26 : 812-817.
21. Candell-Riera J. et al. J Am Coll Cardiol 1997; 29 : 531-536.
22. Laarman G.j. et al. Eur Heart J 1990; 11 : 162-172.
23. Dakik H.A. et al. Circulation 1996; 94 : 2735-2742.
24. Machecourt J. et al. J Am Coll Cardiol 1994; 23 : 1096-1106.
25. Brown K.A. et al. J Nucl MED 1993; 34 : 1467-1471.
26. Pancholy S.B. et al. J Nucl Cardiol 1995; 2 : 101-109.
27. Hachamovitch R et al. J Nucl Cardiol 1996; 93 : 905-914.
28. Doat M. et al. J Am Coll Cardiol 1994; 158.
29. Machecourt J. et al. Arch Mal coeur 1993; 86 (V) : 51-55.
30. Palmas W. et al. J Am Cardiol 1995; 25 : 403-409.
31. Brown KA et al. J Am Cardiol 1994; 35 : 554-557.
32. Stratmann H.G. et al. Circulation 1994; 89 : 615-622.
33. Iskandrian A.D.S. et al. J Am Cardiol 1993; 22 : 665-670.
34. Marie P.Y. et al. J Am Cardiol 1995; 26 : 879-886.
35. Abdel Fattah A. et al. Am J Cardiol 1994; 74(8) : 769-771.
36. Boyen T.S. et al. Am J Cardiol 1997; 79 : 270-274.
37. Berman D.S. et al. J Am Coll Cardiol 1998; Dec 32 (7) : 1987-1995.
38. Amir R. et al. Eur J Nucl Med 1992; 19 : 676.
39. Amir R. et al. Eur J Nucl Med 1991; 18 : 527.
40. Amir R. et al. Eur J Nucl Med 1992; 19 : 668.
41. Evans J. et al. Circ Res 1965; 16 : 1-10.
42. Vandervasse G. et al. Basic Res Cardiol 1987; 82 : 149-153.
43. Grover - McKay et al. Circulation 1986; 74 : 281-292.
44. Archer C.M. et al. Technetium and rhenium in chemistry and nuclear medicine; Padova, Italy. SGE Ditorieli Publishers 1995; 535-539.
45. Johnson G III et al. Circulation 1995; 92 : I-788.
46. Patel AD. J Nucl Cardiol 2002; 9 : 75-94.
47. Hattori N et al. Eur J Nucl Med 2000; 27 : 1-6.
48. Wijns W et al. N Engl J Med 1998; 339 : 173-181.
49. Bax J J et al. J Am Coll Cardiol 1997; 30 : 1451-1460.

50. Afridi I et al. Circulation 1985; 91 : 663-670.
51. Kim R J et al. N Engl J Med 2000; 343 : 1445-1453.
52. Bonow R O et al. Circulation 1991; 83 : 26-37.

In L'Agenda Cardio octobre/décembre 2004, n°8 pp. 30-32