

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques

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

### Les peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque : leur rôle potentiel dans le diagnostic et le traitement

TEJ SHETH, M.D. et GORDON W. MOE, M.D.

Les peptides natriurétiques ont fait l'objet de recherches intenses pendant plus de deux décennies. Des études expérimentales et cliniques ont démontré qu'ils étaient un système neuro-hormonal important pour la régulation de l'homéostasie cardiorénale dans l'insuffisance cardiaque. Des données récentes indiquent que la mesure des taux plasmatiques de peptides natriurétiques peut avoir une valeur diagnostique et pronostique pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la fonction systolique du ventricule gauche est altérée ou préservée. En outre, la manipulation pharmacologique du système des peptides natriurétiques offre de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë et chronique.

Cette année marque le 20<sup>e</sup> anniversaire du rapport original effectué par de Bold et coll. qui démontrait que l'injection d'un bolus intraveineux d'extraits d'oreillette myocardique entraînait une réponse diurétique rapide et puissante chez les rats<sup>1</sup>. Depuis lors, le rôle des peptides natriurétiques cardiaques dans le contrôle intégré de la fonction cardio-vasculaire et rénal, chez des sujets sains et malades, a fait l'objet d'une investigation intense. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous examinons :

- la physiologie et la physiopathologie des peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque,
- le rôle potentiel des peptides natriurétiques dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique,
- le système des peptides natriurétiques comme cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque.

#### La physiologie des peptides natriurétiques

La famille des peptides natriurétiques comprend trois peptides de structure semblable : le peptide natriurétique auriculaire (ANP), le peptide natriurétique cérébral ou type B (BNP) et le peptide natriurétique type C (CNP)<sup>2,3</sup>. Comme cela est indiqué à la figure 1, les trois peptides renferment une structure cyclique de 17 acides aminés, avec un pont disulfure. Cependant, le gène codant pour la prohormone de chaque peptide est différent. L'ANP et le BNP sont dérivés principalement des cardiomyocytes. L'ANP est produit en majorité par les cellules cardiaques des oreillettes où la tension pariétale auriculaire accrue stimule sa sécrétion. Le transcript de l'ARNm pour l'ANP code pour une prohormone composée de 126 acides aminés (pro-ANP). La synthèse du pro-ANP entraîne la libération d'un fragment N-terminal de 98 acides aminés (N-ANP) ainsi que d'un fragment C-terminal de 28 acides aminés (C-ANP, appelé également ANP mature). Les deux fragments circulent dans le sang. Le BNP a été isolé initialement du cerveau de porc, mais on a constaté par la suite qu'il était présent en grande quantité dans les ventricules cardiaques. Ce peptide a le plus grand pouvoir natriurétique de tous les membres de la famille des peptides natriurétiques et son activation au niveau du gène, en réponse à des stimuli hypertrophiques, est également la plus rapide. Le pro-BNP humain renferme 108 acides aminés. Sa synthèse entraîne la libération d'une molécule de 32 acides aminés (appelée également BNP mature) et un fragment N-terminal de 76 acides aminés (N-BNP). Tous deux circulent dans le sang sous forme de N-BNP et de C-BNP. Le CNP est dérivé des cellules endothéliales. On pense qu'il aurait une action autocrine et paracrine pour réguler la fonction vasculaire. Par conséquent, le taux plasmatique de CNP est très faible.

#### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Wayne Batchelor, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David Fitchett, MD  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart J. Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Anatoly Langer, MD (rédacteur)  
Gordon W. Moe, MD  
Juan Carlos Monge, MD  
David Newman, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD (chef)  
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 9-004, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5330

Les opinions exprimées sont exclusivement celles des membres de la division. Publié grâce à des subventions sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

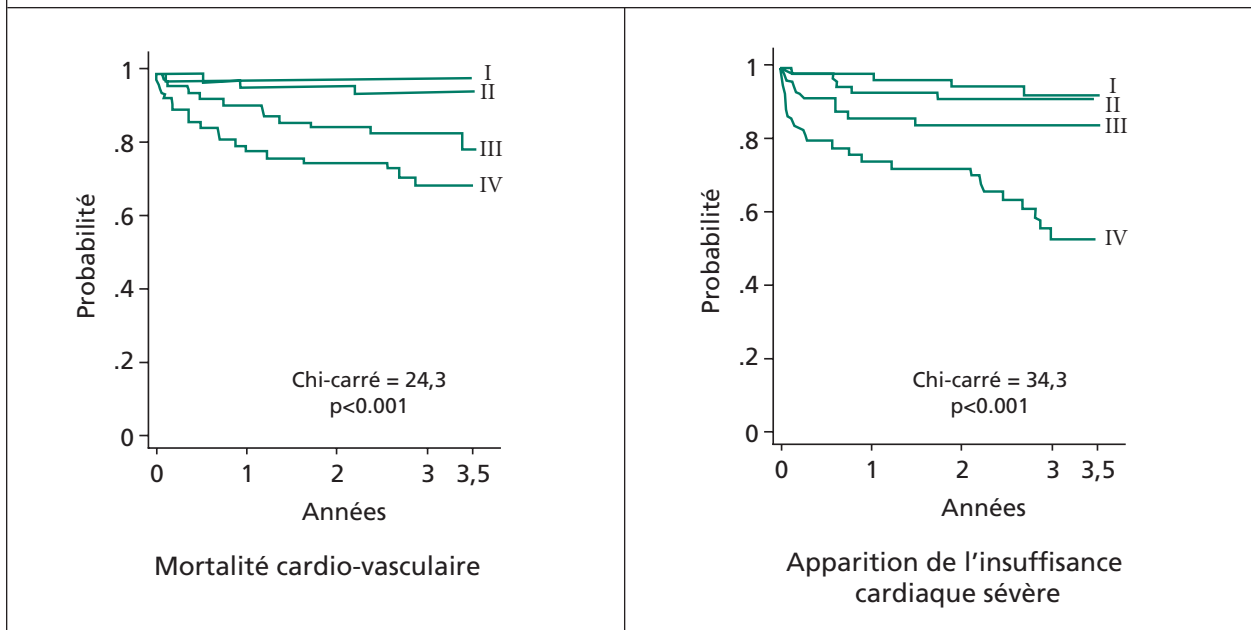
**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto





**Figure 3 : Probabilité d'absence d'événements chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque selon le quartile des taux plasmatiques de N-ANP18. La mortalité cardio-vasculaire et l'apparition d'insuffisance cardiaque grave sont indiquées.**



après l'événement chez les patients atteints d'une large gamme de syndromes coronariens aigus<sup>19</sup>.

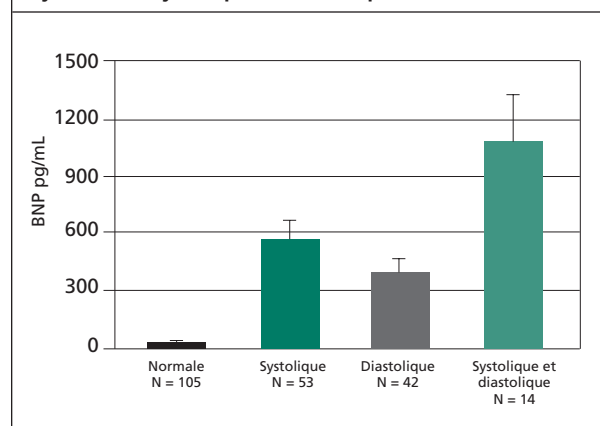
### Potentiel diagnostique des peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque

Des études récentes confirment le rôle des peptides natriurétiques dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Dans un échantillon de 2000 patients choisis au hasard parmi la clientèle des médecins de premier recours, on a examiné l'efficacité de l'utilisation des taux plasmatiques de N-ANP et de BNP pour diagnostiquer la dysfonction systolique du ventricule gauche documentée par échocardiographie<sup>20</sup>. La sensibilité et la spécificité du BNP pour détecter la dysfonction systolique du ventricule gauche étaient de 77 % et de 87 %, respectivement. En raison de la faible prévalence de la dysfonction du ventricule gauche (3 %), la valeur prédictive positive n'était que de 16 %. Le test a donné de meilleurs résultats chez les patients âgés ayant des antécédents de cardiopathie ischémique dont la probabilité de la maladie avant le test était plus élevée.

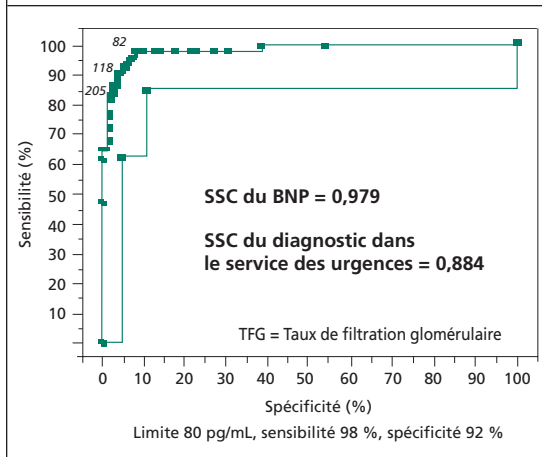
Le dosage traditionnel des peptides natriurétiques est une méthode qui prend du temps et qui est peu pratique. L'approbation récente par la Food and Drug Administration d'un dosage rapide de BNP sur le lieu des soins permet un diagnostic rapide de l'insuffisance cardiaque dans divers contextes médicaux. Chez les patients adressés à un service d'échocardiographie, la mesure du taux de BNP sur le lieu des soins a permis de distinguer les patients ayant une fonction ventriculaire normale de ceux présentant une dysfonction systolique et diastolique du ventricule gauche (figure 4)<sup>21</sup>. Lorsqu'un patient se présente au service des urgences pour cause d'essoufflement, l'urgentiste peut avoir des difficultés à distinguer l'insuffisance cardiaque d'autres causes de dyspnée (maladie

pulmonaire obstructive chronique). Les données préliminaires suggèrent que les taux plasmatiques de BNP, déterminé par le test effectué au chevet du patient, peuvent être utiles pour identifier les patients atteints de dyspnée présentant une insuffisance cardiaque décompensée. Ce test peut en fait être plus utile que le diagnostic de l'urgentiste (figure 5)<sup>22</sup>. Enfin la détermination du taux de BNP sur le lieu des soins peut également être utile pour effectuer le suivi de l'effet du traitement, ainsi que pour prédire les résultats cliniques à court terme (mortalité et hospitalisation répétée) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée<sup>23</sup>.

**Figure 4 : Taux plasmatiques de BNP chez les patients adressés à un service d'échocardiographie selon la présence et le type de dysfonction ventriculaire. En comparaison de la fonction ventriculaire gauche normale, la dysfonction systolique et diastolique du ventricule gauche a entraîné des taux de BNP élevés. Les taux les plus élevés étaient observés lorsque la dysfonction systolique et diastolique coexistait<sup>21</sup>.**



**Figure 5 : BNP et diagnostic d'insuffisance cardiaque aiguë<sup>22</sup>.**



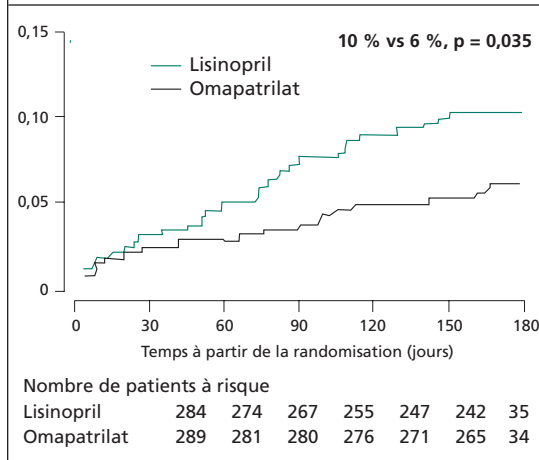
SSC = surface sous la courbe

### Rôle thérapeutique des peptides natriurétiques

Il existe deux grandes approches pour cibler le système des peptides natriurétiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

La première approche consiste à inhiber le NEP, et donc à réduire la décomposition des peptides natriurétiques endogènes ainsi que d'autres neurohormones vasodilatatrices (bradykinine, prostaglandines et adrénomédulline). Des études antérieures menées auprès d'un petit nombre de patients ont examiné les effets du canoxatril, un inhibiteur du NEP oralement actif, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Ces études ont démontré un effet modeste ou nul sur l'hémodynamique ou la tolérance à l'effort<sup>24</sup>. Dans des modèles expérimentaux d'hypertension et d'insuffisance cardiaque, l'administration conjointe des inhibiteurs du NEP et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est plus efficace que l'administration de ces inhibiteurs seuls. Jusqu'à présent, l'expérience clinique avec l'omapatrilat, un inhibiteur de la vasopeptidase qui inhibe le NEP et l'ECA, a été encourageante. Dans l'étude IMPRESS, on a comparé l'effet de l'omapatrilat et de l'inhibiteur de l'ECA, le lisinopril, sur les résultats de l'épreuve sur tapis roulant chez 573 patients atteints d'insuffisance cardiaque<sup>25</sup>. On n'a noté aucune différence entre l'omapatrilat et le lisinopril en ce qui concerne le paramètre primaire (durée de l'épreuve sur tapis roulant) à 12 semaines. Cependant, lors d'un suivi à 6 mois, on a noté une tendance en faveur de l'omapatrilat en ce qui concerne le paramètre combiné (mort ou hospitalisation en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque) (figure 6). Dans une sous-étude sur les neurohormones récemment terminée, qui faisait partie de l'étude IMPRESS, l'effet favorable de l'omapatrilat était accompagné d'une augmentation des taux plasmatiques de C-ANP, suggérant que l'augmentation du taux des peptides natriurétiques est un mécanisme bénéfique potentiel pour

**Figure 6 : Paramètres secondaires de l'étude IMPRESS. Les taux de mortalité, d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou d'arrêt du traitement de l'insuffisance cardiaque favorisaient l'omapatrilat qui était associé à un risque d'effet indésirable de 6 % comparativement à 10 % avec le lisinopril.**



l'inhibition de la vasopeptidase<sup>26</sup>. On ne pourra déterminer l'effet bénéfique de l'inhibition de la vasopeptidase sur les résultats cliniques qu'après la fin de l'étude actuelle de phase III (OVERTURE) menée auprès de plus de 4000 patients, comparant les effets de l'omapatrilat et de l'inhibiteur de l'ECA, l'énalapril, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère.

La deuxième approche pour cibler les peptides natriurétiques consiste à administrer des analogues synthétiques des peptides. Plusieurs études ont signalé que l'ANP synthétique avait des effets hémodynamiques et rénaux bénéfiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque<sup>27,28</sup>. Cependant, des études comparant ses effets chez des sujets normaux et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont démontré une réponse diurétique et natriurétique à l'ANP notablement atténuée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque<sup>29,30</sup>. Le nésiritide, un BNP recombinant humain, est le seul peptide natriurétique qui a été évalué intensivement chez un grand nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque<sup>31</sup>. Cet agent imite l'action des peptides natriurétiques endogènes. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée, le nésiritide (0,015 µg/kg/min et 0,3 µg/kg/min) exerce des effets hémodynamiques bénéfiques dépendant de la dose qui débute rapidement et se maintiennent pendant la durée de la perfusion du médicament. Ce médicament favorise la diurèse, améliore les symptômes de fatigue et de dyspnée et il est bien toléré.

Chez les 498 patients participant à l'étude VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure), le nésiritide a produit une baisse plus prononcée et soutenue de la pression capillaire

**Figure 7 : Paramètres primaires de l'étude VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure).**

Nésiritide	vs. Placebo	vs. NTG
↓ PCPB à 15 min	$P = 0,001$	$P = 0,002$
↓ PCPB à 3 heures	$P = 0,001$	$P = 0,027$
↓ PCPB à 24 heures	nd	$P = 0,036$
↓ Dyspnée à 3 heures	$P = 0,034$	nd

nd = non disponible

NTG = nitroglycérine intraveineuse

PCPB = pression capillaire pulmonaire bloquée

pulmonaire bloquée et une amélioration de la dyspnée, comparativement à la nitroglycérine intraveineuse (figure 7). Les effets indésirables, comprenant les céphalées, étaient moins fréquents qu'avec la nitroglycérine. L'incidence de l'hypotension systémique était semblable avec les deux médicaments. Le nésiritide vient d'être approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement intraveineux à court terme des patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë. Ce sera le premier peptide natriurétique à être utilisé cliniquement dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

## Conclusion

En résumé, 20 ans après leur découverte initiale, on a fait d'importants progrès dans la compréhension des peptides natriurétiques cardiaques. Il ne fait aucun doute que les peptides natriurétiques cardiaques jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie du système circulatoire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Le concept que le cœur agit non seulement comme une pompe, mais également comme un organe à action endocrine pour réguler la tension artérielle et le volume sanguin, est bien établi. Les taux plasmatiques de peptides natriurétiques, en particulier de BNP, peuvent servir de marqueurs diagnostiques et pronostiques importants pour l'insuffisance cardiaque. L'approbation du nésiritide ouvre une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement des patients atteints d'insuffisance cardiaque décompensée.

## Références

- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sciences* 1981;28:89-94.
- Chen HH, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2:198-205.
- Chen HH, Burnett JC Jr. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:406-416.
- Suga S, Nakao K, Hosoda K et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130: 229-239.

- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New Eng J Med* 1998;339:321-328.
- Moe GW, Grima EA, Wong NLM, Howard RJ, Armstrong PW. Plasma and cardiac tissue atrial and brain natriuretic peptides in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:720-727.
- Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD et al. Differential atrial and ventricle expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998;27:H1684-H1689.
- Wei CM, Heublein DM, Perrella MA et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004-1009.
- Moe GW, Rouleau JL, Charbonneau L et al. Neurohormonal activation in severe heart failure: relations to patient death and the effect of treatment with flosequinan. *Am Heart J* 2000;139: 587-595.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1781-1787.
- Berger R, Stanek B, Frey B et al. B-type natriuretic peptide (BNP and PRO-BNP) predict long term survival in patients with advanced heart failure treated with atenolol. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:251.
- Takemura G, Fujiwara H, Takatsu Y, Fujiwara T, Nakao K. Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in patients with myocarditis. *Int J Cardiol* 1995;52:213-222.
- Supaporn T, Wennberg PW, Wei CM, Kinoshita M, Matsuda Y, Burnett JC. Role for the endogenous natriuretic peptide system in the control of basal coronary vascular tone in dogs. *Clin Sci* 1996;90:357-362.
- Stevens TL, Burnett JC Jr, Kinoshita M, Matsuda Y, Redfield MM. A functional role for endogenous atrial natriuretic peptide in a canine model of early left ventricular dysfunction. *J Clin Invest* 1995;95:1101-1108.
- Stevens TL, Rasmussen TE, Wei CM, Kinoshita M, Matsuda Y, Burnett JC Jr. Renal role of the endogenous natriuretic peptide system in acute congestive heart failure. *J Card Fail* 1996;2:119-125.
- Oliver PM, Fox JE, Kim R et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:14730-14735.
- Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-1969.
- Hall C, Rouleau JL, Moya L et al. N-terminal proatrial natriuretic factor. An independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1934-1942.
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-374.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-385.
- Cheng V, Kazanegra R, Garcia A et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391.

24. Kentsch M, Otter W, Drummer C, Notges A, Gerzer R, Muller-Esch G. Neutral endopeptidase 24.11 inhibition may not exhibit beneficial hemodynamic effects in patients with heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:269-272.
25. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomized trial. *Lancet* 2000;356:615-620.
26. Sheth T, Parker T, Block A, Rouleau JL. Natriuretic peptides in chronic stable heart failure patients treated with omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor: the IMPRESS neurohormone substudy (résumé). *Can J Cardiol* 2001;17:108C.
27. Fifer MA, Molina CR, Quiroz AC et al. Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:211-216.
28. Molina CR, Fowler MB, McCrory S et al. Hemodynamic, renal and endocrine effects of atrial natriuretic peptide infusion in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:175-186.
29. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. Plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* 1986;78:1362-1374.
30. Moe GW, Canepa-Anson R, Armstrong PW. Atrial natriuretic factor: pharmacokinetics and cyclic GMP response in relation to biologic effects in severe heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:691-700.
31. Colucci WS. Nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001;7:92-100.

## Résumé scientifique présentant un intérêt

### Les peptides natriurétiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable chronique traités par l'omapatrilat, un inhibiteur de la vasopeptidase : La sous-étude IMPRESS

SHETH T, PARKER T, BLOCK A, QIAN C, ROULEAU J  
TORONTO, ONTARIO

**Renseignements généraux :** L'étude IMPRESS a démontré les effets favorables de l'inhibiteur de la vasopeptidase, l'omapatrilat (OMA), comparativement à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le lisinopril (LIS), chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Dans une sous-étude prospective, nous avons examiné l'activation neurohormonale et l'impact de l'inhibition de la vasopeptidase.

**Méthodologie :** La sous-étude sur les neurohormones a été menée auprès de 120 patients âgés de plus de 18 ans de la classe fonctionnelle II à IV selon la NYHA et dont la fraction d'éjection du VG était < 40 %. Les taux minimaux de neurohormones (environ 24 heures après la dose) ont été évalués au départ et après 12 et 24 semaines. Les neurohormones mesurées comprenaient le peptide natriurétique cérébral (BNP), le peptide natriurétique auriculaire N-terminal (N-ANP), le peptide natriurétique auriculaire C-terminal (C-ANP). Les résultats cliniques ont été mesurés en utilisant le paramètre composé suivant : les visites à l'urgence ou les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque, l'arrêt du médicament à l'étude ou l'ajout d'un diurétique dans les cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque, et la mort.

**Résultats :** Au départ, une corrélation négative significative a été observée entre la fraction d'éjection et le BNP ( $\rho = -0,391$ ,  $p < 0,001$ ), le N-ANP ( $\rho = -0,355$ ,  $p < 0,001$ ) et le C-ANP ( $\rho = -0,301$ ,  $p < 0,001$ ). Dans un modèle de risque proportionnel Cox univarié, un taux élevé de C-ANP au départ était associé à un risque relatif (RR) de 4,6 ( $p = 0,052$ ) de résultats cliniques néfastes. Le BNP (RR = 2,8) et le N-ANP (RR=2,6) étaient associés à une augmentation du risque relatif qui n'était pas statistiquement significative. Avec le traitement, les taux de C-ANP ont baissé chez les patients prenant le lisinopril (moyenne - 0,154) et ont augmenté chez les patients prenant l'omapatrilat (moyenne 0,071,  $p = 0,029$  pour la différence). Le taux de N-ANP a montré une tendance semblable alors que le taux de BNP a diminué pour les deux groupes.

**Conclusion :** Le taux de C-ANP est un prédicteur important du résultat clinique et le traitement avec l'OMA était associé à une augmentation des taux de C-ANP comparativement au traitement avec le LIS. Ces données fournissent d'importants renseignements sur le mécanisme de l'inhibition de la vasopeptidase, une nouvelle modalité thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque congestive.

*Can J Cardiol* 2001;17:C67

## Réunions scientifiques à venir

25 au 27 janvier 2002

### The 21<sup>st</sup> Annual Perspectives on New Diagnostic and Therapeutic Techniques in Clinical Cardiology

Lake Buena Vista, Floride

Renseignements : Tél. : 301-897-5400, poste. 694

Fax : 301-897-9745

Courriel : resource@acc.org

17 au 20 mars 2002

### 57<sup>e</sup> réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Atlanta, Georgia

Renseignements : Tél. : 301-897-5400

Fax : 301-897-9745

Site web : ACC.org

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

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

# Novartis Pharma Canada Inc.