

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques®

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

### Le VIH et les maladies coronariennes : Une discussion sur l'étude HAART

PAR PAUL GALIWANGO, M.D., GORDON MOE, M.D.

Santé Canada estime qu'environ 56 000 personnes étaient infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au Canada à la fin de 2002, parmi lesquelles environ un tiers n'avait pas été identifiées<sup>1</sup>. L'utilisation accrue du traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) au cours de la dernière décennie a changé l'évolution de cette maladie dans les pays développés, qui d'une maladie terminale progressant rapidement est devenue une affection médicale traitée à plus long terme. Étant donné que les patients infectés par le VIH vivent plus longtemps, les effets chroniques de la maladie et de son traitement sur la morbidité et la mortalité sont devenus des thèmes plus importants dans la littérature médicale. Le cœur est souvent affecté chez les patients infectés par le VIH et des manifestations fréquentes comprennent la péricardite et la cardiomyopathie dilatée<sup>2</sup>. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous nous concentrons sur l'association entre le VIH et les maladies coronariennes, un domaine suscitant un grand intérêt que nous commençons à peine à comprendre.

#### Liens épidémiologiques

Les données provenant d'autopsies décrivent pour la première fois une association entre le VIH et les maladies coronariennes. Le premier rapport a été publié en 1987 par Joshi et coll., qui rapportaient une série d'autopsies de 6 enfants infectés par le VIH, âgés de 13 mois à 7 ans, dont trois souffraient d'une pathologie coronarienne<sup>3,4</sup>. L'examen macroscopique des artères montrait des signes d'inflammation endothéliale avec l'infiltration de lymphocytes et de cellules géantes mononucléaires, entraînant une fibrose de l'intima et un rétrécissement subséquent de la lumière. En 1993, une série d'autopsies de 8 adultes VIH-positifs (âgés en moyenne de 27 ans) a révélé un rétrécissement athérosclérotique excentrique important des artères coronaires proximales de 6 des sujets. Ces patients ne présentaient pas les facteurs de risque traditionnels, ce qui indique une association entre le VIH et les maladies coronariennes<sup>5</sup>.

En 1996, en plus des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de protéase (IP) ont été commercialisés de façon générale en Amérique du Nord comme traitement d'appoint pour les patients infectés par le VIH. Ces médicaments annonçaient l'ère du traitement antirétroviral hautement actif (TAHA). Les IP représentaient un progrès majeur dans le traitement du VIH et ont entraîné d'importantes réductions de la morbidité et de la mortalité<sup>3</sup>. Malgré les données provenant d'autopsies, les maladies coronariennes cliniquement apparentes étaient rarement documentées chez les patients infectés par le VIH à l'ère précédant le TAHA. Cependant, peu de temps après que le TAHA soit devenu largement accessible, les cliniciens ont remarqué que des événements cardiovasculaires se manifestaient chez des patients relativement jeunes infectés par le VIH qui prenaient ces médicaments. On ne savait pas précisément si cette augmentation des événements cardiaques était due à l'infection chronique par le VIH (car les patients vivaient désormais suffisamment longtemps pour manifester des signes de la maladie) ou était un effet indésirable des nouveaux médicaments (qui pouvaient causer de nombreuses anomalies métaboliques)<sup>6</sup>.

Après 1998, des séries de cas inquiétants ont été publiés, appuyant les rapports anecdotiques antérieurs. *French Hospital Database on HIV* était une étude de cohorte rétrospective comprenant près de 20 000 hommes VIH-positifs. Les auteurs ont constaté que le traitement avec un IP pendant plus de 18 mois était associé à une augmentation d'un facteur de deux de l'incidence de l'infarctus du myocarde (IM)<sup>7</sup>.

#### Division de cardiologie

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

Hôpital St. Michael's  
30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Téléphone: (416) 864-5941

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



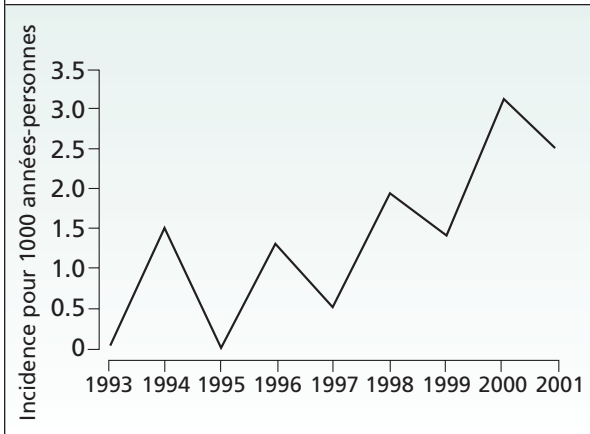
Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



**Figure 1 : Incidence de l'infarctus du myocarde dans la cohorte de l'étude HOPS (HIV Outpatient Study)<sup>8</sup>**



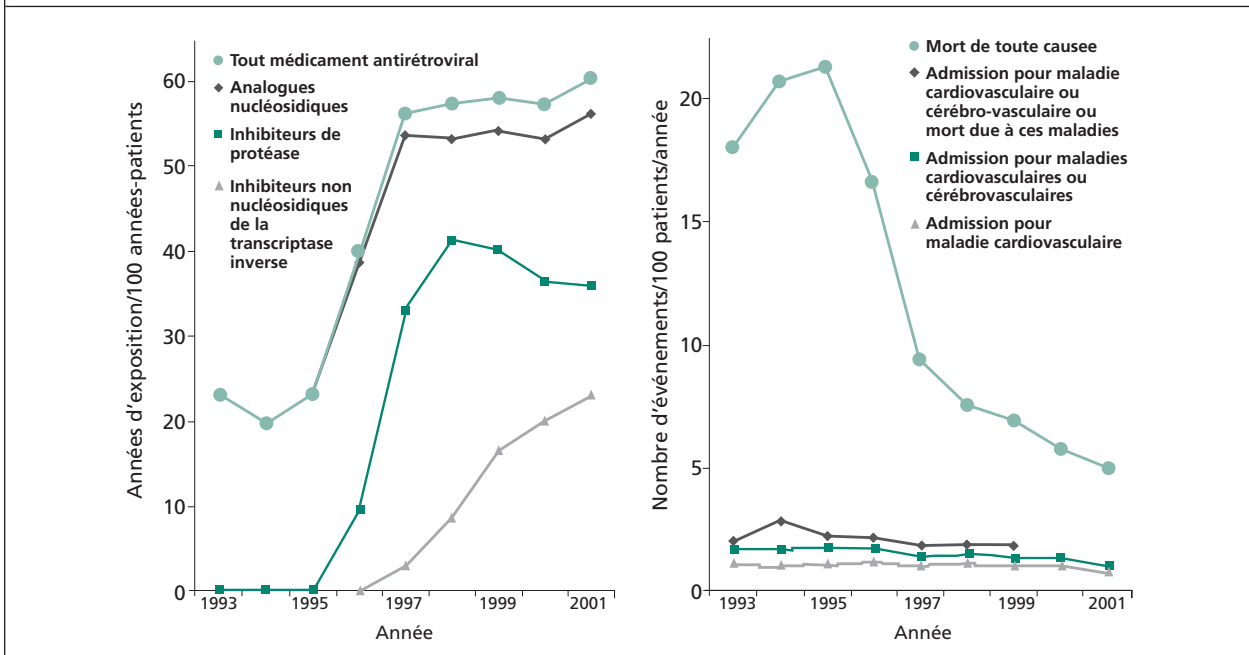
L'étude HOPS (HIV Outpatient Study) était une étude de cohorte de 5700 patients VIH-positifs aux États-Unis (É.-U.). Dans ce groupe, on a observé une fréquence accrue d'IM après 1996 (figure 1) et l'utilisation d'IP était associée à une probabilité de 7,1 de présenter un événement. Cette relation n'était pas modifiée par la numération des cellules CD4, la charge virale ou les antécédents d'infections opportunistes<sup>8</sup>.

En 2003, deux études de cohorte de grande envergure ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine*, mais avec des résultats qui ne concordaient pas. La première était une étude de cohorte rétrospective américaine menée

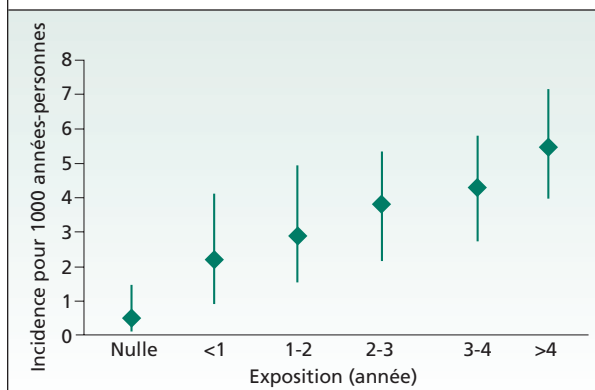
par Bozzette et coll. chez 36 766 patients VIH-positifs de 1993 à 2001, avec un suivi moyen de 40 mois<sup>8</sup>. Les paramètres présentant un intérêt étaient la mortalité toutes causes, la mortalité cardio-vasculaire et la mort cérébro-vasculaire. Les auteurs ont démontré que lorsque l'utilisation des IP a augmenté à partir de 1995, on a noté une baisse proportionnelle de la mortalité globale et il n'y a eu aucun changement dans le taux des hospitalisations ou des décès pour des raisons cardio-vasculaires (figure 2). Les limites de cette étude étaient la durée moyenne relativement courte du TAHA (15 mois) et le faible pourcentage de femmes (2 %).

Les résultats de la deuxième étude – *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD)* – ont été publiés en novembre 2003<sup>10</sup>. C'était une étude prospective d'observation menée auprès de 23 458 patients de 1999 à 2001. Le paramètre présentant un intérêt était la relation entre l'IM et le TAHA. La durée moyenne du TAHA était de 24 mois et la durée moyenne du suivi était de 19 mois. Les auteurs ont constaté que l'incidence de l'IM augmentait significativement avec la durée du TAHA, chaque année additionnelle d'exposition conférant un risque relatif ajusté de 26 % que cet événement se produise (figure 3). La mortalité totale dans la cohorte était faible, soit de 2,4 % et seulement 6,4 % de ces décès étaient attribuables à un IM. Le cholestérol total, les triglycérides et le diabète augmentaient le risque d'IM, alors que la numération des cellules CD4, la charge virale et les antécédents d'infection opportuniste n'avaient aucun effet. Les auteurs de l'étude DAD ont conclu que le TAHA était associé à une augmentation significative du risque relatif d'IM, celui-ci augmentant en

**Figure 2 : Utilisation de médicaments antirétroviraux et événements cliniques<sup>9</sup>**



**Figure 3 : Étude DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs)<sup>10</sup>**



fonction du nombre d'années d'exposition. Cependant, les avantages importants du traitement antirétroviral d'association l'emportaient sur le risque accru d'IM. Le contraste important des résultats de cette étude avec ceux obtenus par Bozzette et coll. était déconcertant. Les critiques étaient plutôt convaincus de la supériorité de l'étude DAD, étant donné qu'elle était prospective et avait recruté des patients qui avaient été exposés plus longtemps au TAHA<sup>6</sup>.

Cependant, la majorité des données épidémiologiques recueillies à l'ère des IP indiquent un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral d'association.

### Considérations vasculaires

Comme nous l'avons vu ci-dessus, même avant l'avènement du TAHA, les rapports d'autopsie mentionnaient la présence de signes d'athérosclérose accélérée chez les patients infectés par le VIH ne présentant pas de facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels. Étant donné cette observation, il est possible que malgré le traitement antirétroviral, le virus puisse avoir des effets athérogènes directs sur les vaisseaux sanguins. De plus, les causes microbiennes des lésions vasculaires avaient été décrites antérieurement avec le virus de l'herpès simplex et le cytomégalovirus<sup>11</sup>.

La mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide (EIMC) par l'échographie est une technique validée pour évaluer l'athérosclérose et les mesures sont des prédicteurs valables de l'IM et de l'accident vasculaire cérébral<sup>12</sup>. Une étude publiée en 2004 a évalué l'EIMC chez 148 patients VIH-positifs ainsi que chez 63 témoins en bonne santé<sup>12</sup>. Les chercheurs ont constaté que l'EIMC moyenne était significativement plus élevée au départ dans le groupe VIH-positif et le taux de progression pendant 1 an était également plus élevé. Dans une analyse de régression multivariée, le VIH était un prédicteur indépendant de l'EIMC, tout comme l'âge, les lipoprotéines de basse densité (LDL) et le nombre de paquets-années de cigarettes

fumées. Il est intéressant de noter que l'utilisation des IP ne permettait pas de prédire une EIMC accrue, ce qui indique qu'elle était un effet direct de l'infection virale et non de son traitement.

Même si le VIH est athérogène, les effets des médicaments antirétroviraux sont probablement additifs et il est difficile de discerner les effets les uns des autres. Une étude plutôt sujette à controverse a été menée en 2002 dans laquelle un IP, l'indinavir, a été administré à des hommes VIH-négatifs en bonne santé pendant 4 semaines. Les mesures Doppler de l'artère brachiale, effectuées avant et après le traitement, ont révélé que le médicament causait une dysfonction endothéliale importante qui était indépendante de la modification des taux lipidiques<sup>6</sup>. Il apparaît donc que le VIH et les IP ont des effets délétères indépendants sur les vaisseaux sanguins et, en association, leur impact est probablement aggravé.

### Considérations métaboliques

Une infection par le VIH non traitée est associée à des modifications lipidiques caractéristiques, en particulier, des taux élevés de triglycérides (TG) et des taux réduits de lipoprotéines de haute densité (HDL), de LDL et de cholestérol total (CT)<sup>13</sup>. Une association entre les taux plasmatiques de TG et les taux circulants d'interféron-gamma a également été observée chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida)<sup>14</sup>. Les mécanismes de ces changements n'ont pas été élucidés. L'utilisation d'IP chez des sujets infectés par le VIH a été associée à des changements métaboliques inquiétants, comprenant des profils lipidiques athérogènes, l'insulinorésistance et le développement du syndrome de redistribution des graisses.

Afin de déterminer si les IP ont un effet sur les lipides et les lipoprotéines, indépendamment de toute contribution de l'infection par le VIH, Purnell et coll. ont mené une étude prospective à double insu chez 21 volontaires sains qui ont été assignés au hasard à 2 semaines de ritonavir vs un placebo<sup>15</sup>. On n'a noté aucune différence significative dans les taux lipidiques initiaux entre les deux groupes. Après deux semaines de traitement, dans le groupe recevant le ritonavir, les taux moyens de CT et de TG étaient significativement plus élevés comparativement aux taux initiaux et au groupe placebo après le traitement. L'ultra-centrifugation en gradient de densité a permis de déterminer que le taux élevé de CT était dû à une augmentation du taux des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et des résidus de VLDL, mais non des LDL. Par conséquent, le principal effet métabolique du traitement par des IP était une augmentation des TG et des lipoprotéines riches en TG. Les mécanismes possibles de cet effet comprennent une sécrétion accrue de particules de VLDL, la lipolyse réduite des particules par la lipoprotéine lipase, la clairance hépatique réduite des résidus de VLDL ou certaines combinaisons des facteurs ci-dessus (figure 4)<sup>15</sup>.



utilisées avec prudence, étant donné que la plupart sont métabolisées par le système CYP450 3A4. Étant donné que les IP inhibent cette voie enzymatique, ils pourraient entraver le métabolisme des statines et augmenter considérablement le risque d'hépatotoxicité ou de myotoxicité<sup>3</sup>. Un protocole d'accord 2000 recommandait un traitement non pharmacologique comme traitement de première ligne chez les patients infectés par le VIH. Cependant, si un traitement par une statine est indiqué chez un patient recevant un TAHA, le pravachol est le médicament de choix car il n'est pas métabolisé par la voie CYP 3A4<sup>21</sup>. L'atorvastatine est un deuxième choix raisonnable, alors que la simvastatine doit être évitée. On suggère le gemfibrozil (600 mg BID) ou le fénofibrate (200 mg OD) pour l'hypertriglycéridémie isolée. Les lignes directrices consensuelles recommandent d'établir le profil lipidique de tous les patients infectés par le VIH avant d'amorcer un TAHA, puis tous les trois mois. On recommande de surveiller régulièrement les taux de créatinine kinase et d'enzymes hépatiques chez les patients recevant des statines<sup>21</sup>.

## Conclusion

La mise au point du TAHA et la réduction subséquente de la mortalité chez les sujets infectés par le VIH représentent des réalisations clés dans la médecine moderne. Cependant, étant donné que les patients infectés par le VIH vivent plus longtemps, on s'intéresse de plus en plus aux séquelles cardiaques de cette maladie et de son traitement. Les données épidémiologiques recueillies à l'ère succédant au TAHA indiquent une association entre l'utilisation des IP et le développement de maladies coronariennes. L'unique étude prospective publiée d'une cohorte infectée par le VIH jusqu'à présent démontre qu'il existe un risque relatif d'IM de 26 % pour chaque année d'utilisation d'un IP. Des études mécanistes indiquent que ce risque est principalement dû à une augmentation du taux de TG et de lipoprotéines riches en TG, entraînant une dysfonction endothéliale.

Les données rétrospectives indiquent que les patients infectés par le VIH atteints d'un SCA ont tendance à être plus jeunes et à présenter un risque accru de resténose après l'intervention percutanée. Le traitement de la dyslipidémie dans cette population est compliqué par les interactions médicamenteuses entre les statines et les IP et actuellement, la pravastatine est le médicament recommandé. Étant donné que les patients infectés par le VIH vivent plus longtemps, la durée pendant laquelle ils sont exposés aux IP augmente et il est concevable que la prévalence des maladies coronariennes dans cette population puisse augmenter. Il existe actuellement peu de données sur les résultats dans cette population de patients et les

mécanismes des dyslipidémies chez les patients infectés par le VIH doivent également être davantage élucidés. Au cours de la prochaine décennie, il est probable que cette population présentera des défis uniques aux cardiologues et il est nécessaire d'effectuer des recherches plus approfondies pour nous aider à traiter ces patients de façon optimale.

## Références

1. *HIV and AIDS in Canada: surveillance report to December 31, 2003*. Health Canada. (Available online at [www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/hast-vsmt/public\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/hast-vsmt/public_e.html))
2. Conti C. Human immunodeficiency virus and the heart. *Clin Cardiol* 2004;27:117-18.
3. Passalaris J, Sepkowitz K, Glesby M. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000;31:787-97.
4. Joshi VV, Pawel B, Conner E, et al. Arteriopathy in children with AIDS. *Pediatr Pathol* 1987;7:261-75.
5. Paton P, Tabib A, Loire R, Tete R. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993;144:225-31.
6. Sklar P, Masur H. HIV infection and cardiovascular disease – is there really a link? *N Engl J Med* 2003;349:2065-67.
7. Mary-Krause M, Cotte L, Partisani M, Simon A, Costaglioli D. Impact of treatment with protease inhibitor on myocardial infarction occurrence in HIV infected men. A presentation at the Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago; February 5-8, 2001 (Abstract #657).
8. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747-8.
9. Bozzette S, Ake C, Tam H, Chang S, Louis T. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10.
10. The Data collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
11. Vallence P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1998;349:1391-2.
12. Hsue P, Lo J, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;109:1603-1608.
13. Grunfeld C, Pang M, Doerrier W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045-1052.
14. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, et al. Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1991;90:154-162.
15. Purnell J, Zambon A, Knopp R, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000;14:51-57.

16. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population based prospective studies. *J Cardiovasc Res* 1996;3:213-219.
17. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* 2004;109:1918-25.
18. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of HIV-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-262.
19. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-58.
20. Hsue P, Giri K, Erickson S, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation* 2004;109:316-319.
21. Dube M, Sprecher D, Henry K, et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the adult AIDS clinical trial group cardiovascular disease focus group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1216-24.

## Résumé scientifique d'intérêt connexe

### Une étude prospective d'observation ouverte sur l'incidence des maladies coronariennes chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral hautement actif

BARBARO G, DI LORENZO G, CIRELLI A, GRISORIO B, LUCCHINI A, HAZRA C, BARBARINI G. ROME, ITALIE

**Renseignements généraux :** Le lien établi entre le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) comprenant des inhibiteurs de protéase (IP) et les troubles métaboliques et somatiques a suscité des préoccupations quant à la possibilité d'un risque accru de maladie coronarienne chez les patients présentant une infection par le VIH.

**Objectif :** L'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence des maladies coronariennes chez des patients externes infectés par le VIH n'ayant pas été traités antérieurement, qui ont reçu des inhibiteurs de la transcriptase inverse avec ou sans IP.

**Méthodologie :** Dans cette étude multicentrique prospective ouverte d'observation, des patients italiens infectés par le VIH qui n'avaient pas reçu de traitement antérieurement et étaient asymptomatiques ont été suivis afin que l'on évalue l'incidence des maladies coronariennes (paramètre primaire) selon le traitement TAHA qu'ils recevaient : 2 inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en association avec des IP (groupe IP+) ou 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse avec 2 INTI (groupe IP-). Les patients ont subi un examen clinique et des analyses de laboratoire tous les 4 mois. Résultats : Au total, 1551 patients infectés par le VIH (994 [64 %] hommes ; âge médian, 35 ans, gamme 22-50 ans) ont été suivis pendant une durée médiane de 36 mois (gamme, 34-42 mois). L'incidence cumulative annuelle des événements liés aux maladies

coronariennes était de 9,8/1000 dans le groupe IP+ et 0,8/1000 dans le groupe IP- ( $p < 0,001$ ). L'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde était de 5,1/1000 dans le groupe IP+ et de 0,4/1000 dans le groupe IP- ( $p < 0,001$ ). Indépendamment de l'âge des patients, l'incidence des maladies coronariennes était plus élevée parmi les hommes ( $p < 0,001$ ) et les patients qui fumaient > 20 cigarettes par jour ( $p < 0,001$ ). La lipodystrophie et des transformations métaboliques ont été observées chez 62 % des patients dans le groupe IP+ et chez 4 % des patients dans le groupe IP- ( $p < 0,001$ ). Parmi les 23 patients recevant des IP qui ont développé une maladie coronarienne, 17 (73,9 %) souffraient de lipodystrophie et les 23 patients souffraient d'hypertriglycéridémie et d'hypercholestérolémie.

**Conclusion :** Selon nos observations, le TAHA qui inclut des IP peut accélérer l'apparition d'événements coronariens chez les hommes jeunes abusant du tabac qui développent des troubles métaboliques et la lipodystrophie durant le traitement. Les patients présentant un risque coronarien accru doivent faire l'objet d'une surveillance cardiaque attentive s'ils sont traités avec des IP.

## Réunions scientifiques à venir

28 au 30 décembre 2004

### 19<sup>th</sup> Clinical Cardiology

Amelia Island, Floride

Renseignements : Tél. : 608 240-2141

Fax : 608 240-2151

Courriel : tmbailey@wisc.edu

30 janvier au 2 février 2005

### Symposium d'hiver de la Société canadienne de cardiologie

Whisler, Colombie-Britannique

Renseignements : Site Web : www.ccs.ca

6 au 9 mars 2005

### Réunion scientifique annuelle de l'American College of Cardiology

Orlando, Floride

Renseignements : Tél. : 800 253-4636, poste 694

Fax : 301 897-9745

Courriel : resource@acc.org

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

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

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

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2004 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.