



H. DOUARD
Service de Cardiologie,
Hôpital de Haut-Levêque,
PESSAC.

Angor stable: quoi de neuf?

Depuis l'introduction de l'angioplastie coronaire par Grüntzig en 1977, de nombreuses innovations ont été réalisées tant dans le domaine du matériel utilisé que dans la pharmacothérapie adjuvante. L'angioplastie simple par ballon a été supplantée par des stents initialement nus, puis actifs. Une série d'études randomisées comparatives a mis en évidence une diminution progressive de l'incidence de la resténose angiographique et clinique, bien qu'aucune différence ne soit apparue en termes de décès et d'infarctus secondaires au cours des suivis. Parallèlement, des progrès ont été réalisés dans les traitements médicaux avec une réduction des dyslipidémies, un meilleur contrôle de l'agrégation plaquettaire et l'apparition de nouvelles thérapeutiques antihypertensives et antidiabétiques.

L'ETUDE COURAGE : INTERET SCIENTIFIQUE ET ENJEUX ECONOMIQUES ET FINANCIERS

Cependant, autant les arguments scientifiques sont majeurs pour l'utilisation de l'angioplastie dans les syndromes coronariens aigus, autant la démonstration de son utilité dans l'angor stable se limite à l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Pourtant, le nombre de procédures réalisées aujourd'hui est très élevé. Aussi, incontestablement, l'étude phare de l'année 2007 dans cette thématique du traitement de l'angor stable a été la publication de l'étude COURAGE [1] dont le retentissement médiatique a été considérable. Les commentaires, débats et controverses à la suite de la parution de cette étude ont été nombreux [2], souvent passionnels, car outre l'intérêt scientifique de cette publication, les enjeux économiques et financiers sous-jacents sont majeurs.

Très schématiquement, l'objectif de l'étude COURAGE était d'évaluer le bénéfice de l'angioplastie par rapport à l'unique

traitement médical bien conduit chez des patients angineux stables. Parmi plus de 35 000 dossiers initiaux, 2 287 ont été randomisés dans 50 centres nord-américains entre 1999 et 2004 (1 149 patients ayant bénéficié d'une angioplastie avec un traitement médical intensif et 1 138 du seul traitement médical). Le critère d'évaluation primaire était la survenue d'un décès de toute cause et d'un infarctus du myocarde non fatal pendant la période du suivi qui a duré 4,6 ans. 211 événements sont survenus dans le groupe dilaté et 202 dans le groupe médical seul. L'incidence cumulative en fin d'étude est de 19 % dans le groupe dilaté et 18,5 % dans le groupe traité médicalement ($p = 0,62$). Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en associant décès (*fig. 1*), infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour syndrome coronarien aigu ou infarctus. La conclusion des auteurs est que, dans l'angor stable, l'angioplastie ne réduit pas le risque de décès par infarctus et autres événements cardiovasculaires majeurs quand elle est associée à un traitement médical bien conduit.

Cette étude est importante puisque 85 % des procédures d'angioplastie aux Etats-Unis (30 % selon d'autres sources) concernent des patients en tableau d'angor stable ou d'ischémie silencieuse; cette proportion semble beaucoup moins importante dans les registres français (environ 10-20 %).

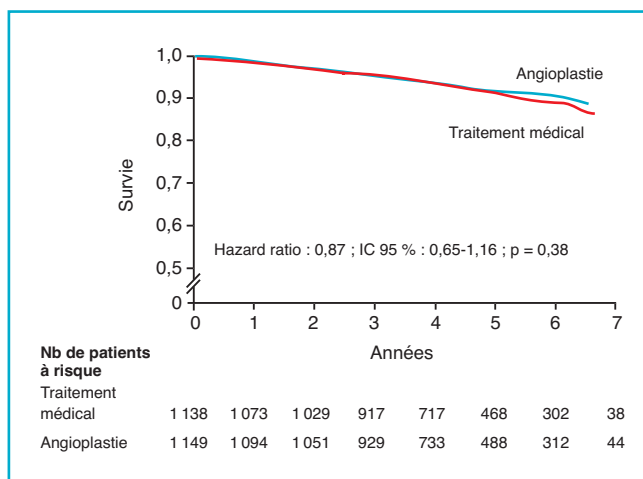


Fig. 1 : Résultats sur la mortalité de l'étude COURAGE (d'après Boden et al. NEJM, 2007; 356: 1 503-16).

Tous les patients de l'étude COURAGE avaient des preuves ischémiques (électrocardiogramme de repos anormal, test de provocation positif), les patients angineux les plus graves (fraction d'éjection inférieure à 30 %, angor avec sous-décalage majeur ou chute tensionnelle dans les premiers paliers du protocole de Bruce) étaient exclus, ainsi que les sténoses du tronc gauche. Le traitement médical était particulièrement intensif puisque, outre un antiagrégant (aspirine 81 à 325 mg) ou du clopidogrel en cas d'intolérance, ils recevaient de 1 à 3 antiangineux (métoprolol et/ou amlodipine et/ou isosorbide dinitrate), un IEC (ou un sartan) et surtout une statine avec un objectif de LDL-cholestérol entre 60 et 85 mg/L, puis éventuellement une thérapie visant à augmenter leur HDL-cholestérol au-dessus de 40 mg/L dans un second temps (par l'exercice, la prescription de niacine ou d'un fibrate).

Très peu de patients ont reçu un stent actif (n = 27) à la date de cette étude ; mais selon les auteurs, les données récentes n'ont pas montré de supériorité du stent actif dans l'angor stable en termes de survenue de décès ou d'infarctus secondaire. Les résultats ne montrent donc pas de différence significative du critère primaire entre les deux groupes, l'angioplastie n'améliorant pas la survie et la survenue d'événements graves. On peut remarquer que chez 2 % des patients du groupe angioplastie il y a eu un échec de procédure, que 59 % n'ont reçu qu'un seul stent (revascularisation incomplète) et que 17 % des lésions dilatées n'ont pas été stentées.

Le traitement médical intensif a certes fait baisser le LDL-cholestérol de façon drastique dans les deux groupes (71 mg ± 1,3 et 72 ± 1,2 mg à 5 ans, mais 20 % des patients restaient fumeurs et 40 % à peine pratiquaient une activité physique modérée). Les BMI n'ont pas baissé au cours de l'étude dans les deux groupes et restent élevés, entre 29 et 30 ! Au cours des 5 ans, 21 % du groupe initialement dilaté et 32,6 % des patients traités médicalement ont été revascularisés secondairement (angioplastie ou pontage).

Mais ces résultats sont ils réellement surprenants ?

Une méta-analyse reprenant toutes les études comparant angioplastie et traitement médical dans ces situations cliniques stables avait en effet déjà retrouvé l'absence de supériorité de l'angioplastie en termes de survie et de réinfarctus [3].

La publication de l'étude COURAGE a été suivie de nombreuses lettres au New England avec attaques et critiques en

règle, dont les plus acerbes émanaient curieusement (et parfois "furieusement") de consultants réguliers de l'industrie impliquée dans l'angioplastie [2].

L'étude a d'abord été critiquée pour :

- son design (une étude de non-infériorité aurait été plus adaptée compte tenu des résultats antérieurs connus),
- les résultats biologiques surprenants (en bien) du traitement médical,
- les patients aux lésions les plus sévères ont été exclus, la mortalité annuelle dans l'étude a été très basse (0,4 % par an),
- les critères d'infarctus du myocarde retenus ont été critiqués, puisque de nombreux patients avaient des taux de CPK MB augmentés lors des gestes d'angioplastie,
- l'absence de données précises des lésions angiographiques et d'analyse en laboratoire centralisé,
- l'insuffisance des procédures : 70 % des patients étaient au moins bitronculaires et 36 % seulement ont eu plus d'un stent,
- l'insuffisance d'utilisation des stents actifs – mais ils n'étaient pas encore commercialisés ! – et depuis les communications médiatisées du Congrès Européen de Vienne leur taux d'implantation a d'ailleurs beaucoup reculé. Il est vrai que parmi les 21 % initialement dilatés qui ont eu une nouvelle revascularisation, on ne précise pas s'il s'agissait d'une resténose, d'une lésion initialement non traitée ou d'une progression de la maladie dans un autre territoire,
- les critiques également des procédures de certains centres... ou pays (il vaut mieux apparemment être dilaté au Canada qu'aux Etats-Unis !) : 14 % des infarctus et des décès vs 22 %.

Ce qui "agace" encore plus les détracteurs de l'étude est que, dans COURAGE, le bénéfice fonctionnel rapporté par l'angioplastie dans les autres études (RITA-2, ACME, MASS, TIME, AVERT...) n'apparaît même plus ici ! A quoi sert donc l'angioplastie dans l'angor stable paucisymptomatique, sinon à faire prospérer les fabricants de matériel et à aggraver le déficit de notre système de santé ! En tout cas peu (et pas du tout ici) aux patients concernés. Le nombre de patients initialement paucisymptomatiques (13 %) augmente à plus de 70 % en fin d'étude, même dans le groupe traité uniquement médicalement.

La principale critique formulée à COURAGE est l'extrême compliance des patients au traitement médical – d'une qualité rare, puisque abaissant le LDL-cholestérol à environ 0,7 g/L – éloignée donc probablement de la vraie vie ou des profils biologiques observés dans les essais (dans CRUSADE par exemple, 21 % seulement des patients recevaient l'association bêtabloquant, aspirine, statine). Cela constitue un nouvel

argument pour favoriser une éducation thérapeutique de qualité à tous les niveaux de prise en charge, à commencer par les angioplasticiens eux-mêmes, pour donner à la prévention secondaire d'autant plus d'impact.

D'autres auteurs [4] ont pris le contre-pied en défendant point par point l'intérêt de cette étude : sa méthodologie adaptée, les résultats de l'angioplastie comparables à ceux d'autres études (ARTS, MASS II) en termes de résultats angiographiques ou de revascularisation secondaire, l'absence probable de résultats différents si des stents actifs avaient été utilisés...

Les chiffres épidémiologiques les plus récents montrent une réduction de mortalité par coronaropathie de près de 40 % entre les années 1980 et 2000 aux Etats-Unis... Cette diminution semble imputable essentiellement au traitement des facteurs de risque conventionnels et pour 7 % simplement imputable au développement de la revascularisation.

Un sous-groupe de l'étude COURAGE a été depuis peu réévalué par scintigraphie, peut-être avant tout pour redorer le blason un peu terni de l'angioplastie après cette étude. Les auteurs ont mis en évidence [5] une réduction plus importante des territoires ischémiques dans le groupe angioplastie, en tout cas chez les patients chez lesquels les défauts scintigraphiques étaient initialement les plus importants.

L'ETUDE MASS II

On peut rapprocher de COURAGE l'étude MASS II [6] qui est la seule étude comparant les trois options thérapeutiques dans l'angor stable : médicale, angioplastie, chirurgie.

L'étude MASS II est de petite taille (611 patients), mais les résultats ont été rapportés à 5 ans. Le critère principal combinait la mortalité totale, l'infarctus avec onde Q et l'angor réfractaire nécessitant une revascularisation (**tableau I**). La mortalité n'a pas été significativement différente entre les trois options thérapeutiques. Les revascularisations secondaires sont aussi nombreuses après angioplastie que dans le groupe médical, mais seuls des stents nus ont été utilisés. La supériorité de la chirurgie à 5 ans est nette avec une diminution de 44 % des items combinés du critère principal, rejoignant ainsi toutes les études observationnelles des registres de la vraie vie. La stratification des patients en atteintes mono-, bi- ou tritronculaires reste valable pour le pronostic, en sachant que la morphologie des lésions est un paramètre de plus en plus déterminant pour le choix du type de revascularisation.

	Angioplastie	Médical	Pontages	p
Mortalité totale	15,5	16,2	12,8	0,82
Décès cardiaque	11,6	12,3	7,9	0,63
Revascularisation secondaire	32,2	24,2	3,5	0,02
IDM	11,2	15,3	8,3	0,78
AVC	3,4	3,5	5,9	0,31

Tableau I : Résultats à 5 ans de l'étude MASS II.

Comme on pouvait s'y attendre, le pronostic est moins bon à 5 ans en cas d'atteinte tritronculaire et la survie est meilleure pour le groupe chirurgical. Comme dans COURAGE, l'angioplastie par rapport au traitement médical n'améliore pas la survenue d'infarctus et la revascularisation secondaire.

L'angioplastie est de plus en plus réalisée dans la foulée d'une coronarographie diagnostique, et souvent sans disposer d'une évaluation préalable du retentissement ischémique et fonctionnel des lésions observées. Cette attitude dessert sûrement l'angioplastie qui est un traitement certainement bénéfique en termes de qualité de vie et probablement de réduction des événements cardiovasculaires... mais uniquement chez les patients qui en ont réellement besoin ! COURAGE montre aussi qu'il est urgent... d'attendre sans se précipiter et de vérifier la légitimité symptomatique et prophylactique de la revascularisation endoluminale, étayée par des arguments angiographiques, cliniques et fonctionnels : la stratégie "Wait and See" est justifiée. La prise en charge médicale doit être également optimisée (même dans COURAGE, la moitié des patients étaient encore insuffisamment actifs et conservaient un surpoids conséquent).

Malheureusement, toutes ces études publient des résultats nécessitant un minimum de recul et, du fait des progrès très rapides de la technologie (diffusion des ponts artériels et de la chirurgie sans CEC, développement des stents actifs, optimisation du traitement médical) les stratégies évaluées en sont vite obsolètes. Nous sommes ainsi actuellement dans l'attente des résultats de FREEDOM, CARDIA, VA CARDS et BARI II qui intègrent ces progrès thérapeutiques et étudient plus spécifiquement les sujets diabétiques pour lesquels l'angioplastie reste contestée depuis les résultats de EAST et BARI I. Cependant, si toutes ces études sont des guides utiles pour orienter nos choix thérapeutiques, chaque patient coronarien conserve ses caractéristiques cliniques, angiographiques, et ses besoins spécifiques.

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DE L'ANGOR STABLE

Dans le traitement "BASIC" du coronarien, la place des IEC, en l'absence d'antécédent d'infarctus du myocarde, peut être discutée. Un complément de l'étude EUROPA [7] regroupant 3047 patients revascularisés (par chirurgie ou angioplastie) suivis pendant un peu plus de 4 ans montre un taux d'événements cardiaques de 6,6 % sous perindopril (8 mg/j) vs 8 % sous placebo ($p = 0,035$) et une réduction de 23 % ($p = 0,015$) du taux d'infarctus du myocarde. Chez les coronariens stables, avec ou sans antécédent d'infarctus, un IEC semble donc légitime sinon conseillé, même en l'absence d'hypertension, d'insuffisance cardiaque ou de néphropathie diabétique.

Une mise à jour des recommandations américaines de 2002 [8] pour la prise en charge des patients angineux stables a été publiée en 2007. Elle concerne des objectifs de réduction des facteurs de risque (par exemple tenant compte des recommandations du JNC 7 sur l'hypertension); les objectifs de baisse du LDL-cholestérol sont plus sévères, même si les taux initiaux sont initialement bas. L'augmentation de l'activité physique (au minimum 5 fois par semaine, 30 à 60 minutes d'activité aérobie modérée et intense, ainsi qu'une majoration des activités quotidiennes de marche, jardinage, bricolage, un encouragement au programme de réadaptation pour les coronariens les plus sévères ou ayant une insuffisance cardiaque ischémique, l'addition d'une activité de résistance deux fois par semaine). Les réductions pondérales doivent être progressives avec des objectifs initiaux de 10 % et les périmètres abdominaux doivent être à moins de 94 cm chez les femmes et 102 cm pour les hommes (chiffres moins sévères que dans d'autres recommandations plus récentes).

Sur le plan médicamenteux, les doses d'aspirine sont revues à la baisse (75 à 162 mg au lieu de 325 mg), la prescription des IEC est élargie (non seulement en cas de fraction d'éjection altérée, d'hypertension, de diabète et d'insuffisance rénale sans contre-indication, mais aussi chez les patients à faible risque et fonction ventriculaire gauche normale [niveau de preuve IIa]).

Y sont également évoqués :

- l'apport des ARAII en substitution (intolérance) aux IEC ou addition (insuffisance cardiaque),
- le blocage complet du système rénine-angiotensine-aldostérone par les spironolactones en cas de fraction d'éjection inférieure à 40 % et d'insuffisance cardiaque ou de diabète,
- la prescription définitive des bêtabloquants (et non plus simplement 6 mois minimum après un infarctus, un syndrome coronarien aigu, une insuffisance cardiaque symptomatique

ou non) sauf contre-indication,
– la vaccination antigrippale à tous les cardiaques.

Peu d'innovations médicamenteuses dans l'angor stable en 2007, sinon une étude de sûreté et de tolérance de la ranolazine, anti-angineux aux mécanismes d'action encore imparfaitement élucidés, mais agissant essentiellement sur le blocage du canal lent sodique myocytaire, réduisant ainsi les besoins en oxygène. Trois essais (Marisa, Erica, Carisa) ont montré son efficacité versus placebo, en association avec l'aténolol ou un inhibiteur calcique (augmentation du temps d'effort, réduction des crises angineuses et de la consommation de nitrés d'action rapide). L'étude ROLE a montré que sur 2,8 ans sa tolérance thérapeutique est bonne sans arrêt thérapeutique pour allongement excessif du QT, ainsi que l'absence de survenue de torsade de pointe [9].

AUTRES NOUVEAUTES 2007

>>> Le JACC a publié en 2007 une revue ("State of the Heart") faisant le point sur les indications, résultats et possibilités futures d'utilisation de la contrepulsion externe. Initialement développée il y a plus de 50 ans en Chine, puis à l'Université d'Harvard, plusieurs études dont MUST-EECP [10] ont évalué cette technique chez les coronariens et désormais chez des patients insuffisants cardiaques stabilisés. Elle améliore les symptômes et semble-t-il la survie en corrigeant essentiellement la dysfonction endothéliale, favorisant le développement de la collatéralité, avec des effets périphériques musculaires voisins de ceux de l'exercice physique.

>>> Une méta-analyse a précisé le bénéfice de **l'exercice physique aérobie** sur l'augmentation des taux de HDL-cholestérol. 25 articles ont ainsi été retenus. L'augmentation apparaît cependant modeste (2,53 mg/dL) et nécessite au moins 900 kilocalories (ce qui correspond à 120 minutes d'exercice par semaine). Cependant, 10 minutes d'exercice supplémentaire augmentent de 1,4 mg/dL le HDL-cholestérol. Le bénéfice est d'autant plus important chez les sujets dont le cholestérol total est élevé (supérieur à 220 mg/dL) et dont le poids était initialement normal [11].

>>> De nombreux travaux ont été consacrés **aux cellules progénitrices circulatoires d'origine médullaire** ayant un rôle sur la régénération des cellules endothéliales; il y aurait ainsi un défaut quantitatif et un défaut d'adhésion chez les patients ayant un syndrome X pouvant expliquer les anomalies microvasculaires et les symptômes cliniques ainsi que l'ischémie observés dans cette pathologie [12].

>>> Le JACC a également publié deux excellentes revues des **problèmes coronariens spécifiques aux diabétiques** [13]. Le rôle des différentes thérapeutiques, de l'hygiène de vie et le contrôle des autres facteurs de risque y est souligné.

>>> L'étude ARTS II avait été initiée lors du développement des stents actifs mais sans randomisation, comparant simplement les résultats historiques des groupes angioplastie et chirurgie de ARTS I. Les chiffres à 3 ans montrent que, malgré des lésions initiales [14] plus sévères (46,6 % d'atteintes tritronculaires dans ARTS II vs 18 % dans ARTS I), les événements secondaires sont moins fréquents et comparables à ceux du groupe chirurgical. Cependant, le taux de réintervention après angioplastie, malgré un stent actif, reste supérieur à celui des patients pontés. On note aussi au passage un taux de thrombose de stent de 6,4 % (39 sur 607 patients).

>>> Signalons une **table ronde** à laquelle participaient des spécialistes reconnus de la prise en charge des coronariens. La prise en charge thérapeutique actuelle dans la vraie vie, ou celle que souhaiteraient voir en pratique les recommandations, y est parfois contestée [15].

>>> En 2007 a été publiée la 4^e Task Force [16], sous l'égide conjointe de la Société Européenne de Cardiologie et d'autres Sociétés savantes impliquées dans la prévention cardiovasculaire. Cette large mise au point passe en revue les objectifs de prévention primaire et secondaire tant pour la correction des facteurs de risque que les indications thérapeutiques étayées par plus de 1 100 références !

>>> Alors que COURAGE tendait à calmer les ardeurs des défenseurs de l'angioplastie, **plusieurs travaux ont continué à alimenter les choix possibles entre chirurgie et angioplastie pour les lésions du tronc gauche non protégées**. Si dans cette pathologie les indications de revascularisation ne sont pas discutées (en dehors d'abstention délibérée pour des patients extrêmement âgés, paucisymptomatiques ou présentant des pathologies intercurrentes de très sombre pronostic à court terme), l'un des derniers bastions de la chirurgie a du mal à tomber pour des raisons évidentes : les risques de la procédure même dans des équipes très entraînées, les lésions souvent calcifiées à ce niveau, le fait qu'il s'agit d'une bifurcation majoritairement, les conséquences majeures d'un risque de resténose et surtout d'une thrombose de stent secondaire... ; pour l'instant, nous ne disposons que d'études de faibles effectifs. Dans les recommandations américaines, la chirurgie reste l'option à privilégier a priori chez des patients opérables ; dans les recommandations européennes, l'angio-

plastie peut être discutée seulement pour des patients dont l'euroscore est supérieur à 10 % [17].

>>> Pour finir, une nouvelle étude a évalué les contraintes cardiovasculaires de **l'activité sexuelle** chez des patients de 40 à 75 ans ; la plupart avait des facteurs de risque et un passé de coronaropathie connue et la moitié prenait des bêtabloquants. En évaluant la fréquence cardiaque et la tension artérielle systolique durant l'activité sexuelle, le double produit correspond au second palier du protocole de Bruce : on retrouve des élévations chronotropes (110-115 battements par minute) et tensionnelles (150 ± 22 mmHg), modérées, voisines des chiffres précédemment publiés en ce domaine [18]. □

BIBLIOGRAPHIE

1. BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 1503-16.
2. KERIAKES DJ, TEIRSTEIN PS, SAREMBOCK IJ *et al.* The truth and consequences of the COURAGE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 1598-603.
3. KATRITIS DG *et al.* Percutaneous coronary angioplasty versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease ; a meta-analysis. *Circulation*, 2005 ; 111 : 2906-12.
4. DIAMOND GA, KAUL S. COURAGE under fire : on the management of stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 1604-9.
5. SHAW LJ, BERMAN DS, MARON SJ *et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden. *Circulation*, 2008 ; 117 : 1283-91.
6. HUEB W, LOPES NH *et al.* Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) : a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*, 2007 ; 115 : 1082-9.
7. FOX KM, BERTRAND ME, REMME WJ. Efficacy of perindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease. *Am Heart J*, 2007 ; 153 : 629-35.
8. FRAKER TD, FINH SD. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 2264-74.
9. KOREN MJ, CRAGER R, SWEENE M. Long term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 49 : 1027-34.
10. MANCHANDA A, SORAN O. Enhanced external counterpulsation and future directions. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 1523-31.
11. KODOMA S *et al.* Effect of aerobic exercise training on serum levels of high density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med*, 2007 ; 167 : 999-1008.
12. HUANG PH, CHEN YH, CHEN YL *et al.* Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X. *Heart*, 2007 ; 93 : 1064-70.
13. BERRY C, TARDIF JC, BOURASSA MG. Coronary heart disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 49 : 631-42.
14. SERRUYS PW, DAEMEN J, MORICE MC *et al.* Three-year follow-up of the ARTS-II. Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *EuroInterv*, 2007 ; 3 : 450-9.
15. FRIEDEWALD VE *et al.* The editor's roundtable : chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 1635-43.
16. European Guidelines on CVD prevention. *Eur Heart J*, 2007 ; 28 : 2375-414.
17. CHIEFFO A, PARK SJ, VALGIMIGLI M. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery : a multicenter registry. *Circulation*, 2007 ; 116 : 158-62.
18. PALMERI ST, KOSTIS JB, CASAZZA L *et al.* Heart rate and blood pressure response in adult men and women during exercise and sexual activity. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 1795-801.