



Mise au point

Reconditionnement à l'effort des patients coronariens stables : bénéfices et risques

Benefits and risks of exercise training in coronary artery disease patients

P. Meurin^{a,*}, B. Pavy^b

^a Service de rééducation cardiaque, centre de rééducation cardiaque de la Brie, 27, rue Sainte-Christine, les Grands-Prés, 77174 Villeneuve-Saint-Denis, France

^b Centre hospitalier, 44270 Machecoul, France

Reçu le 28 avril 2006 ; accepté le 14 mai 2006

Disponible sur internet le 21 juin 2006



Mise au point

Reconditionnement à l'effort des patients coronariens stables : bénéfices et risques

Benefits and risks of exercise training in coronary artery disease patients

P. Meurin^{a,*}, B. Pavy^b

^a Service de rééducation cardiaque, centre de rééducation cardiaque de la Brie, 27, rue Sainte-Christine, les Grands-Près, 77174 Villeneuve-Saint-Denis, France

^b Centre hospitalier, 44270 Machecoul, France

Reçu le 28 avril 2006 ; accepté le 14 mai 2006

Disponible sur internet le 21 juin 2006

Résumé

Il est clairement prouvé que le reconditionnement à l'effort améliore le pronostic vital et la qualité de vie des patients coronariens en post-infarctus ou souffrant d'un angor stable. Les études évaluant le rapport bénéfice/risque de cette stratégie thérapeutique sont anciennes et les patients alors inclus n'étaient donc pas pris en charge en phase aiguë (généralisation des techniques de reperfusion), ou au long cours (généralisation du protocole BASIC), comme aujourd'hui. Les auteurs démontrent ici que, malgré l'amélioration du pronostic liée à la prise en charge « moderne » des patients coronariens, la participation à un programme de réadaptation cardiaque permet d'obtenir un bénéfice supplémentaire. Ils présentent les résultats préliminaires du registre conduit par le Groupe évaluation et réadaptation fonctionnelle des cardiaques dont l'objectif était de déterminer l'incidence des événements indésirables liés à l'effort en centre de réadaptation cardiaque. Ces événements sont rares : un arrêt cardiaque récupéré pour 1,3 million d'heures d'entraînement et aucun mort ; Il faut noter que, pour pouvoir améliorer qualité et espérance de vie en réalisant régulièrement des exercices d'intensité moyenne, le traitement antiangineux doit parfois être renforcé.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Cardiac rehabilitation programs improve vital and functional prognosis in patients suffering from stable angina or after myocardial infarction. The studies focusing on the balance risks/benefits of cardiac rehabilitation are relatively old; therefore, the patients included in these studies are different from today's patients mainly because of different management of the acute phases and of modifications of the medical treatment in stable angina (ABCDE protocols). The authors present the preliminary results of a French multicentric register focusing on complications during cardiac rehabilitation conducted on behalf of the French Society of Cardiology. Complications are rare: one resuscitated cardiac arrest/1.3 millions exercise training hours and no death was reported. It must be highlighted that, in some patients, the antianginal medical treatment must be reinforced in order to allow exercise training without myocardial ischaemia.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Exercice physique ; Maladie coronaire ; Traitement antiangineux

Keywords : Exercise training ; Coronary artery disease ; Antianginal medication

Toute stratégie thérapeutique doit être évaluée en réalisant une balance prenant en compte l'efficacité, la tolérance, la compliance, et le risque d'événements aigus induits par le traitement choisi.

Cette notion est bien prise en compte pour la délivrance d'autorisations de mise sur le marché (AMM) de nouveaux médicaments, sévèrement encadrée.

Le reconditionnement à l'effort, vraiment considéré (et avec raison) comme bénéfique en post-infarctus et chez le coronarien en général [1-4] n'est pas soumis à ces contraintes réglementaires ; de ce fait, son rapport risque/efficacité est rarement évalué [5,6]. De plus, les grandes études se rapportant à cette

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippemeurin@hotmail.com (P. Meurin).

problématique sont anciennes puisque publiées en 1978 [5] et 1986 [6], et leurs résultats ne sont donc plus en rapport avec la prise en charge moderne des coronariens : reperfusion précoce des syndromes coronariens aigus (par angioplastie et/ou thrombolyse) et généralisation du protocole BASIC (bêtabloquants, antiagrégants, statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, correction des facteurs de risque) chez le coronarien stabilisé. Or, cette absence d'évaluation peut être préjudiciable à la généralisation des programmes de reconditionnement à l'effort à l'ensemble des patients coronariens, entraînant alors une véritable perte de chance pour ces patients.

On estime que 20 % des patients en post-infarctus et une proportion encore plus faible des patients angineux stables bénéficient de ce type de prise en charge en France. À l'heure de la médecine fondée sur les preuves, si on intègre les résultats spectaculaires en morbidité (que nous détaillerons) et le faible coût [7] de la réadaptation cardiaque, on ne peut qu'être abasourdi par le faible taux d'utilisation de cette discipline.

Le groupe réadaptation de la Société française de cardiologie s'attache à identifier les causes de cet état de fait et à tenter d'y remédier. La première explication proposée est la faiblesse de l'offre de soins (petit nombre de centres de réadaptation cardiaques inégalement répartis sur le territoire) : cette explication ne tient plus aujourd'hui. En effet, même dans les régions (comme la région parisienne) où l'offre de soins est égale ou supérieure à la demande, le nombre de patients coronariens hospitalisés en centre de réadaptation cardiaque (en interne ou en ambulatoire) n'augmente pas ou peu : ces unités sont encore utilisées par les services aigus principalement comme des services de suite de soins permettant de les libérer des malades les plus lourds (en particulier suites de chirurgie cardiaque compliquées).

La véritable explication réside dans une méconnaissance de la discipline : méconnaissance des effets bénéfiques à long terme probablement due à l'absence d'enjeu économique (et donc de mise en valeur) et crainte des effets indésirables.

Existe-t-il un surrisque d'infarctus du myocarde, d'occlusion de stent, de troubles du rythme, de poussées d'insuffisance cardiaque (...) lors de la réalisation d'efforts modérés et prolongés ? Est-il vraiment bénéfique de s'entraîner pour un patient encore ischémique ?

L'objectif de cet article est de répondre à ces questions en s'appuyant sur une revue de la littérature et sur les résultats

préliminaires d'une étude coordonnée par le Groupe réadaptation et évaluation fonctionnelle du cardiaque de la Société française de cardiologie réalisée dans une population de plus de 25 000 patients.

1. Effets bénéfiques à long terme du reconditionnement à l'effort du patient coronarien

En post-infarctus, l'efficacité des programmes de réadaptation cardiaque (incluant éducation thérapeutique, prise en charge des facteurs de risque...) et du reconditionnement à l'effort seul sont parfaitement établis, depuis la fin des années 1980 [8,9], et ces données ont été confirmées plus récemment [10-12] : globalement, on obtient une baisse de mortalité cardiovasculaire de plus de 20 % à trois et cinq ans.

Les résultats du registre le plus récent [12] sont spectaculaires : 1821 patients en post-infarctus ont été suivis, dont 55 % ont bénéficié d'un programme de réadaptation cardiaque. La mortalité à trois ans des patients réadaptés est de 5 %, et elle est identique à la mortalité d'une population du même âge et même sexe (Fig. 1B) sans antécédents d'infarctus. En revanche, la mortalité des patients non réadaptés (36 % à trois ans) est nettement supérieure à celle des patients réadaptés ($p < 0,01$) et à celle de la population générale comparable (Fig. 1A).

Les résultats du reconditionnement à l'effort chez le patient coronarien stable (qui ne présente pas forcément d'antécédents d'infarctus) sont en revanche moins connus et méritent d'être détaillés.

À cet égard, la publication de l'étude PET [7] ouvre une porte vers la modification de la prise en charge de ces patients. En effet, cette première étude comparant angioplastie et reconditionnement à l'effort dans l'angor stable démontre la supériorité de ce dernier en termes de morbidité !

Cent un hommes angineux éligibles techniquement pour une angioplastie étaient randomisés pour bénéficier soit d'une angioplastie (+ pose d'une endoprothèse) de la lésion cible soit d'un programme de reconditionnement à l'effort.

Après 12 mois de suivi, les patients reconditionnés ont présenté significativement moins d'événements graves (morts cardiaques + accidents vasculaires cérébraux + pontages coronariens + infarctus + angioplastie + angor aggravé) que les patients dilatés (Tableau 1). Il faut souligner que cette diffé-

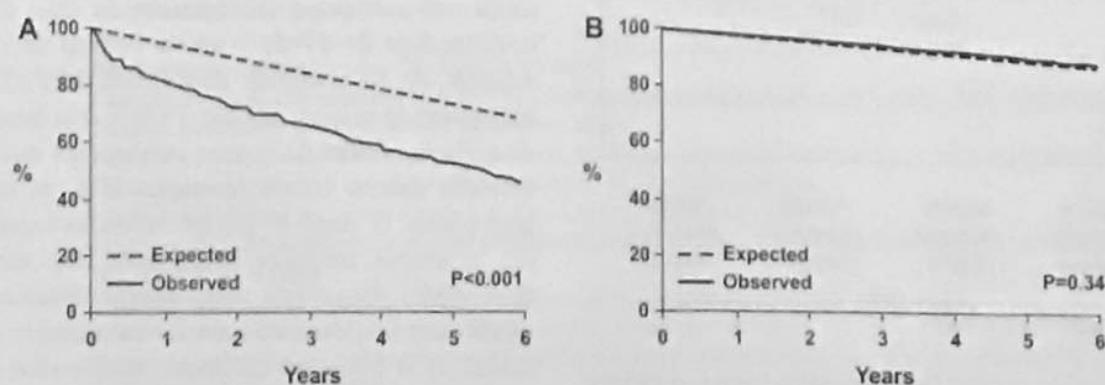


Fig. 1. Mortalité à six ans des patients non réadaptés (A) et réadaptés (B) comparée à celle de la population générale [12].

Tableau 1
Étude PET : résultats à un an [7]

| | Groupe exercice | Groupe ATL |
|------------------------------------|-----------------|-------------------|
| IDM | 0 | 1 |
| AVC | 2 | 3 |
| PAC | 0 | 1 |
| ATL lésion cible | 2 | 2 |
| Autre ATL | 1 | 7 |
| Hospitalisation pour angor aggravé | 1 | 7 |
| Total événements | 6 | 21 ($p = 0,02$) |

rence n'est pas due aux resténoses après angioplastie. Par ailleurs, le coût nécessaire à l'amélioration des symptômes était nettement inférieur (3708 ± 156 contre 6086 ± 370 dollars, $p < 0,01$) dans le groupe exercice.

L'objectif de cette étude n'est pas de démontrer que le reconditionnement à l'effort doit remplacer l'angioplastie.

Plus simplement, ces résultats confirment qu'une prise en charge non invasive du patient coronarien stable fondée sur un traitement médicamenteux efficace et sur le reconditionnement à l'effort est une alternative validée à une prise en charge plus agressive en dehors de populations spécifiques (sténose du troc commun, lésions tritronculaires avec dysfonction ventriculaire gauche). Par ailleurs, l'association de l'angioplastie au reconditionnement à l'effort est synergique puisque, dans l'étude ETICA [13], le taux d'événements cardiaques chez des patients dilatés est de 11,9 % dans le groupe dilatation + entraînement contre 33,2 % dans le groupe dilatation seule ($p < 0,01$) après un suivi de 33 ± 7 mois.

L'intérêt de l'exercice chez le coronarien stable est confirmé par l'étude de Wannamethee [14] : 772 patients de sexe masculin ont été suivis pendant cinq ans, et on a évalué prospectivement le lien entre l'activité physique et la mortalité totale et cardiovasculaire. Les patients ont été répartis en quatre groupes en fonction de l'intensité et de la fréquence des exercices physiques réalisés. La Fig. 2 démontre que la réalisation fréquente de sessions d'exercice d'intensité légère à modérée diminue la mortalité totale de façon significative (risques relatifs respectifs

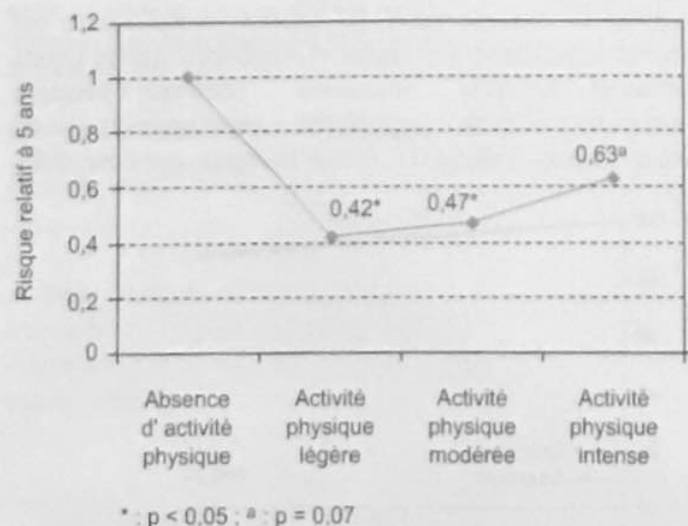


Fig. 2. Coronariens stables : mortalité totale à cinq ans en fonction de l'activité (données ajustées pour l'âge, le tabagisme, le diabète, les antécédents d'Idm et d'AVC) [14].

de 0,42 à 0,47), et cela après ajustement sur tous les facteurs de risque.

2. Faut-il entraîner les patients stables, encore ischémiques ?

Au préalable, il faut prendre conscience du fait que, aveuglés par les progrès des techniques de revascularisation et de la prévention secondaire, nous n'avons pas toujours conscience du fait que le nombre de patients coronariens stables symptomatiques (sous forme d'angor) est en augmentation [15]. Ainsi, dans l'étude RITA 2 [16] qui comparait angioplastie et traitement médical dans la maladie coronaire stable, plus d'un patient sur deux est à nouveau angineux, cinq ans après le geste de revascularisation. Si on analyse les résultats épidémiologiques des études ELAN [17] (étude française) et IONA [18], on observe que plus de 60 % des coronariens présentent des douleurs angineuses invalidantes (classe II à IV de la classification canadienne). Il existe ainsi, d'après la Société européenne de cardiologie [4] 30 à 40 000 sujets angineux par millions d'habitants, une projection rapide permettrait donc d'estimer le nombre de patients stables mais symptomatiques à environ deux millions en France.

Clairement, il faut proposer des sessions de reconditionnement à l'effort chez les patients stables qui restent ischémiques (c'est-à-dire présentant des douleurs angineuses et/ou une épreuve d'effort positive), et cela pour deux raisons : d'une part l'amélioration du pronostic ainsi obtenue (comme démontré dans les études citées plus haut) et d'autre part car le reconditionnement à l'effort est — par lui-même — un puissant traitement anti-ischémique.

Cette notion a été démontrée dans une étude publiée par Todd [19] en 1990 qui comparait l'efficacité anti-ischémique d'un bêtabloquant à celle de l'entraînement physique : 40 patients angineux stables réalisaient une épreuve d'effort sous 100 mg d'aténolol. Ce traitement était alors arrêté et les patients randomisés en un groupe reconditionnement à l'effort (une courte séance de 11 minutes par jour à domicile) et un groupe témoin. Les résultats sont très clairs (Fig. 3) : s'il n'est pas surprenant que l'entraînement physique améliore au moins autant la durée de l'effort qu'un bêtabloquant, il faut souligner que l'on démontrait ici, pour la première fois, l'efficacité anti-ischémique (allongement du délai d'apparition du sous-décalage de ST de 1 mm à l'effort) de l'exercice. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude PET [7] : en effet, la diminution du nombre de crise d'angor et la diminution du trou de perfusion (reflet de la zone ischémique) myocardique ventriculaire gauche étaient identiques (Fig. 4) dans le groupe angioplastie et dans le groupe reconditionnement à l'effort (où la sténose coronaire serrée cible était respectée !). Ces deux études démontrent donc incontestablement l'effet anti-ischémique de l'exercice dont les mécanismes sont multiples (baisse de la fréquence cardiaque, amélioration de la fonction endothéliale, développement d'une circulation collatérale...). Il n'est alors pas surprenant que ce traitement soit conseillé aux

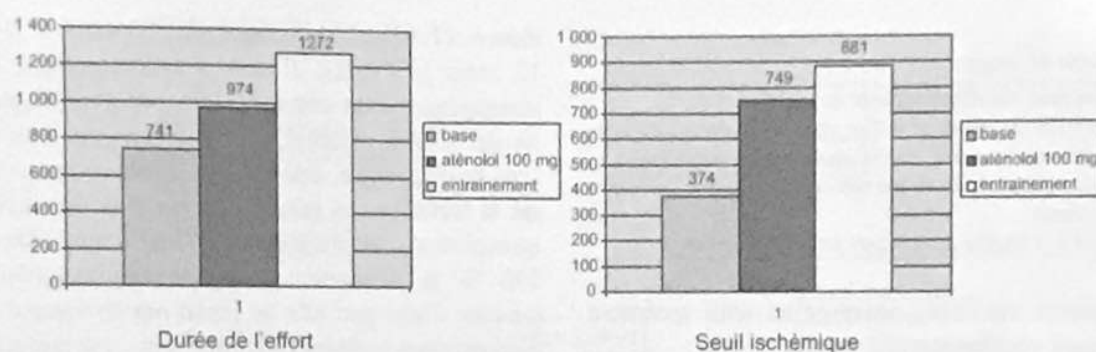


Fig. 3. L'entraînement physique est aussi efficace qu'un traitement par bêtabloquant [19].

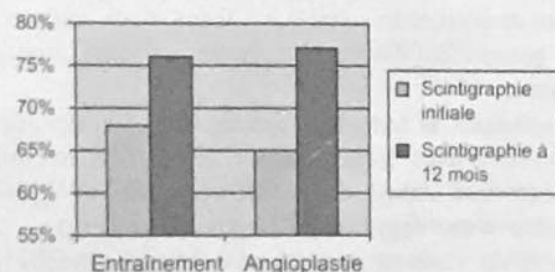


Fig. 4. Perfusion myocardique lors d'une scintigraphie d'effort démaquillée chez des patients coronariens dilatés ou entraînés. Même diminution du trou de perfusion ventriculaire gauche dans les deux groupes de patients [7].

angineux stables par les Sociétés européennes et américaines de cardiologie [2,4].

3. Identification du risque et prescription du réentraînement

Avant de débiter le programme de reconditionnement à l'effort, une évaluation du risque évolutif spontané et des risques éventuellement liés à l'exercice est réalisée (Tableau 2). Il ne s'agit pas simplement de contre-indiquer l'exercice dans certaines situations classiques (infection évolutive, rétrécissement aortique serré, péricardite aiguë, thrombus intraventriculaire gauche récent ou mobile, phlébite, poussée d'insuffisance

cardiaque...) mais aussi d'adapter les modalités de l'entraînement à la sévérité du patient. Cette stratification repose sur l'historique et l'examen clinique ainsi que, systématiquement sur l'épreuve d'effort et l'échographie cardiaque.

Il faut insister sur le rôle particulier de l'épreuve d'effort qui permet de réaliser un bilan pronostic, d'individualiser la prescription de l'exercice et qui entraîne parfois en cas de positivité un renforcement du traitement médicamenteux.

Chez le coronarien, des capacités d'efforts faibles (< 5 METs) ou l'impossibilité de réaliser une épreuve d'effort, la persistance d'un sous-décalage de ST supérieur à 1 mm et l'absence d'élévation pressionnelle à l'effort sont les éléments principaux indiquant un moins bon pronostic à long terme [20]. Après réalisation du bilan, trois types de patients peuvent être individualisés. Premièrement, les sujets chez qui l'exercice est contre-indiqué : il s'agit dans la très grande majorité des cas d'une contre-indication temporaire (épanchement péricardique, phlébite, thrombus ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque décompensée...) et le patient pourra débiter un programme après amélioration. Deuxièmement, les patients à risque faible ou intermédiaire vont pouvoir débiter un programme d'entraînement classique dont la prescription est actuellement basée en France principalement sur une fréquence cardiaque d'entraînement ($F_{C_{\text{repos}}} + 0,6 \text{ à } 0,8 (F_{C_{\text{max}}} - F_{C_{\text{repos}}})$) qui correspond grossière-

Tableau 2
Critères utilisés pour la stratification du risque du patient cardiaque et pour la prescription de son activité physique [20]

| Niveau de risque | |
|------------------|--|
| Faible | Évolution clinique hospitalière non compliquée (pas de récurrence ischémique, d'insuffisance cardiaque ou d'arythmie ventriculaire sévère) ; Bonnes capacités fonctionnelles (> 6 METs) à distance (trois semaines ou plus) de la phase aiguë ; Fonction ventriculaire gauche systolique conservée ; Pas d'ischémie myocardique résiduelle au repos ou à l'effort ; Pas d'arythmie ventriculaire sévère au repos ou à l'effort. |
| Intermédiaire | Capacités fonctionnelles moyennes (5-6 METs) à distance (trois semaines ou plus) de la phase aiguë ; seul ischémique élevé ; Fonction ventriculaire gauche systolique modérément altérée ; Ischémie myocardique résiduelle modérée et/ou sous-décalage du segment ST inférieur à 2 mm au test d'effort ou ischémie myocardique réversible lors des explorations isotopiques ou échocardiographiques ; Arythmie ventriculaire peu sévère (classe I ou II de Lown) au repos ou à l'effort. |
| Élevé | Évolution clinique hospitalière compliquée (insuffisance cardiaque, choc cardiogénique et/ou arythmie ventriculaire sévère) ; Survivants de mort subite ; Capacités fonctionnelles basses (< 5 METs) à distance (trois semaines ou plus) de la phase aiguë ; Fonction ventriculaire gauche sévèrement altérée (fraction d'éjection < 30 %) ; Ischémie myocardique résiduelle sévère (angor d'effort invalidant, seuil ischémique bas et/ou sous-décalage du segment ST > 2 mm à l'électrocardiogramme d'effort) ; Arythmie ventriculaire complexe (classes III, IV et V de Lown) au repos à l'effort. |

Tableau 3
Classification canadienne de l'angor

| | |
|-------------------|---|
| Classe I | Angor pour des efforts violents ou sportifs |
| Classe II | Angor à la montée de plus d'un étage à pas normal, ou à la marche rapide, ou à la marche anormale par temps froid |
| Classe III | Angor à la marche en terrain plat ou à la montée d'un étage à pas normal |
| Classe IV | Angor à la marche de quelques pas, toilette, repos |

rement à la fréquence cardiaque observée au seuil anaérobie ventilatoire (ou seuil ventilatoire 1).

Ces séances d'entraînement en endurance (réalisées sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique) ont une durée quotidienne de 30 à 45 minutes et sont associées à des séances de gymnastique-assouplissement et à des séances de musculation douce.

Troisièmement, les patients à risque élevé, cumulant les indices de mauvais pronostic (fraction d'éjection basse, ischémie sévère et précoce, troubles du rythme ventriculaire graves) sont des patients chez qui le réentraînement à l'effort comporte plus de risques, mais chez qui les bénéfices sont élevés en termes de qualité de vie. La prescription de l'exercice est ici plus précautionneuse : on débute habituellement par des sessions de gymnastique segmentaire douce sous surveillance télémétrique pendant les premiers jours, ce qui permet en parallèle une adaptation du traitement médicamenteux et la prescription ultérieure d'un entraînement en endurance prudent (mais indispensable). Enfin, il faut insister sur le cas particulier des nombreux patients qui restent ischémiques (épreuve d'effort positive et/ou angor) mais qui ne vont pas bénéficier d'une revascularisation à moyen terme (ischémie modérée, pontage occlusif, sujet âgé...). Ici, on l'a vu, le reconditionnement à l'effort est indispensable en raison de son efficacité sur l'ischémie, sur les symptômes, et sur le pronostic. L'exercice est ici prescrit en endurance à une fréquence cardiaque d'entraînement inférieure de 10 battements par minute à la fréquence cardiaque de début d'ischémie observée à l'épreuve d'effort. Rappelons que, dans l'étude PET, cette technique entraînait une amélioration spectaculaire de la symptomatologie, le score de classification cana-

dienne (Tableau 3) passant de $1,5 \pm 0,1$ à $0,4 \pm 0,1$ après 12 mois ($p < 0,01$). Il faut souvent renforcer le traitement antiangineux dans cette dernière catégorie de patient, afin de reculer le seuil ischémique et leur permettre ainsi de s'entraîner sans douleur. Mais, une épreuve d'effort négative, même si elle est la technique la mieux corrélée à la diminution de la fréquence des crises d'angor [31], ne permet pas de prédire à 100 % la disparition complète des symptômes angineux puisque d'une part elle ne prend pas en compte les variations de conditions extérieures (froid, vent...) et puisque d'autre part il s'agit d'un exercice progressif, calibré (Fig. 5), permettant un « échauffement » cardiaque (préconditionnement et ouverture du réseau de circulation collatérale). Il peut donc persister chez tous les patients des douleurs angineuses à l'effort, dans la vie quotidienne.

En renforçant le traitement antiangineux on sort donc du cercle vicieux dans lequel l'angor d'effort est responsable d'une sédentarité accrue (par crainte des douleurs), elle-même responsable d'une aggravation du pronostic vital pour entrer dans un cercle vertueux dans lequel le renforcement du traitement médicamenteux permet de réaliser le reconditionnement à l'effort qui sera en lui-même responsable d'une diminution de la fréquence des crises et d'une amélioration du pronostic (Fig. 6). Le choix du traitement antiangineux est fondé sur les recommandations des sociétés savantes c'est-à-dire que les bêtabloquants sont indiqués [2,4] en première intention. En cas d'ischémie persistante sous bêtabloquants, les circonstances de la douleur et le profil du patient permettant de déterminer l'association médicamenteuse la plus appropriée : dérivés nitrés et amlodipine en cas de participation spastique par exemple. En cas de douleurs angineuses liées à l'effort, il faut noter que les antiangineux à mode d'action métabolique (ranolazine, trimétazidine) se sont révélés efficaces en association aux bêtabloquants ou aux inhibiteurs calciques bradycardisants dans l'ensemble des études [21-25] publiées, probablement en raison de leur différence complète de mécanisme d'action. Ce n'est en revanche pas toujours le cas des antiangineux à action hémodynamique dont l'efficacité — évaluée sur des cri-

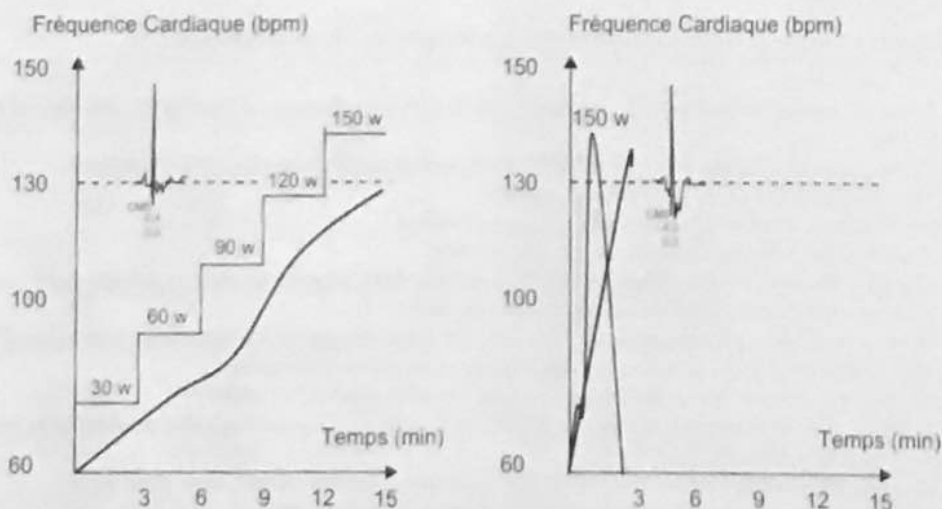


Fig. 5. Une épreuve d'effort ne représente pas forcément la vie quotidienne.
5A épreuve d'effort classique progressive.
5B effort abrupt (bûcheronnage).

Cette stratégie thérapeutique entraîne des effets indésirables rares, le plus souvent, comme attendu, de type angor d'effort, ce qui incite à renforcer parfois le traitement antiangineux afin de permettre aux patients de rentrer dans un cercle vertueux où l'exercice bien toléré fait partie intégrante du traitement au long cours de la maladie coronaire.

Références

- [1] Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, Mac Alister F. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659-72.
- [2] Gibbons R, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice Guidelines. *Circulation* 1999;99:2829-48.
- [3] Fletcher G, Balady GJ, Amsterdam E, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
- [4] Management of stable *angina pectoris*. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
- [5] Haskell WL. Cardiovascular complications during exercise training of cardiac patients. *Circulation* 1978;57:920-4.
- [6] Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA* 1986;256:1160-3.
- [7] Hambrecht R, Walther C, Möbius S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-8.
- [8] Oldridge N, Guyatt G, Fischer M, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
- [9] O'Connor G, Buring J, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234-44.
- [10] Steffen-Batey L, Nichaman M, Goff D, et al. Change level of physical activity and risk of all-cause mortality on reinfarction. The Corpus Christi Heart Project. *Circulation* 2000;102(18):2204-9.
- [11] Dorn J, Naughton J, Imamura D, et al. Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients. The National Exercise and Heart Disease Project (NEHDP). *Circulation* 1999;100:1764-9.
- [12] Witt B, Jacobsen S, Weston S, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:988-96.
- [13] Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1891-900.
- [14] Wanamethee SG, Shaper AG, Walker MA. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:1358-63.
- [15] Danchin N. Maladie coronaire - avons nous failli ? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53:272-3.
- [16] Henderson RA, Pocock SJ, Clayton T, et al. Seven years outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty vs medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-70.
- [17] Guize L, Ducimetière P, Consoli SM, et al. Caractéristiques d'une cohorte française de 4000 patients angineux. L'étude ELAN. *Arch Mal Cœur* 2000;93:219-26.
- [18] The IONA Study Group. Effects of nicorandil on coronary events in patients with stable angina. The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.
- [19] Todd IC, Ballantyne D. Antianginal efficacy of exercise training: a comparison with betablockade. *Br Heart J* 1990;64:14-9.
- [20] Monpère C, Sellier P, Meurin P, et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte. Version 2. *Arch Mal Cœur* 2002;95(10):963-97.
- [21] Chaitman R, Pepine J, Parker O, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angineux. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.
- [22] Michaelides Vysoulis GP, Bonoris PE, et al. Antianginal efficacy of trimetazidine-propranolol vs isosorbide dinitrate-propranolol in stable angina. *Clin Drug Invest* 1997;13(1):8-14.
- [23] Swed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. Efficacy and safety of trimetazidine in patients with persistent stable *angina pectoris* under betablocker therapy: Trimpol II multicentre study. *Eur Heart J* 2001;22:2267-74.
- [24] Sellier P, Broustet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg: patients with stable *angina pectoris*. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(5):361-9.
- [25] Hanania G, Haïat R, Olive T, et al. L'insuffisance coronaire chronique dans les hôpitaux généraux : registre ETICC comparaison entre la trimetazidine et le mononitrate d'isosorbide en complément du traitement bêta-bloquant. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002;51:268-74.
- [26] Madjlessi S, Fillette F, Rary-krause M, et al. Effects of amlodipine on transient myocardial ischaemia in patients with a severe coronary condition treated with a betablocker. *Eur Heart J* 1995;16:1780-8.
- [27] Savonitto S, Ardissino D, Epstrop K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine vs monotherapy in patients with stable *angina pectoris*. Results of the International multicenter angina exercise study (IMAGE). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:311-6.
- [28] Di Bianco R, Schoemaker F, Singh J. Amlodipine combined with beta-blockade for chronic angina: results of a multicenter, placebo-controlled, randomized double-blind study. *Clin Cardiol* 1992;15:519-24.
- [29] De Vries RJM, Dunselman P, Van Veldhuisen D, et al. Comparison between felodipine and isosorbide mononitrate as adjunct to betablockade in patients superior to 65 years of age with *angina pectoris*. *Am J Cardiol* 1994;74:1201-6.
- [30] Packer M. Combined beta-adrenergic and calcium entry blockade in *angina pectoris*. *N Engl J Med* 1989;320(11):709-18.
- [31] Frishman W, Charlap S, Kimmel B, et al. Diltiazem, nifedipine and their combination in patients with stable *angina pectoris*: effects on angina, exercise tolerance and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 1988;77:774-86.
- [32] Mittleman MA, Maclure M, Toffler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993;329:1677-83.
- [33] Meurin P, Domniz T, Bourmayan C. Coronary stent occlusion following strenuous exertion: is the risk actual? Is it preventable? *Int J Cardiol* 2000;74:349-51.
- [34] Roffi M, Wenaweser P, Windecker S, et al. Early exercise after coronary stenting is safe. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(9):1569-73.
- [35] Pavy B. Exercise training for cardiac patients: results of a French multicentric register of complications during cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;12(3):290-1.