



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évaluation du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme à  
risque cardiovasculaire**

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2015 à 18h  
au Pôle Recherche  
**Par Anne-Laure MADIKA**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Anne-Sophie POLGE**

**Madame le Docteur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER**

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

AHA : American Heart Association  
AIT : Accident Ischémique Transitoire  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs  
ARA II : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive  
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire  
CFR : Réserve coronaire (Coronary Flow Reserve)  
COP : Contraception Œstro-Progestative  
CPI : Cardiopathie ischémique  
CT : Cholestérol total  
CV : Cardio-Vasculaire  
ECG : Électrocardiogramme  
ESC : Société Européenne de Cardiologie (European Society of Cardiology)  
ESH : Société Européenne d'Hypertension (European Society of Hypertension)  
FFC : Fédération Française de Cardiologie  
FDRCV: Facteurs de Risque Cardio-Vasculaires  
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche  
FMT : Fréquence Maximale Théorique pour l'âge  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HbA1c : Hémoglobine Glyquée  
HDL -c: Lipoprotéine à haute densité (High Density Lipoprotein)  
HTA : Hypertension Artérielle  
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IVUS : Ultrasons intra-coronaires (Intravascular Ultrasound)  
LDL-c : Lipoprotéine à basse densité (Low Density Lipoprotein)  
LED : Lupus Erythémateux Disséminé  
MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle  
NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCV : Risque Cardio-Vasculaire

SA : Semaine d'Aménorrhée

SAR : Sténose des Artères Rénales

SAS : Syndrome d'Apnées du Sommeil

SCA : Syndrome Coronaire Aigu

SCA ST+ : Syndrome Coronaire Aigu avec sus décalage du segment ST

SCA ST- : Syndrome Coronaire Aigu sans sus décalage du segment ST

SFC: Société Française de Cardiologie

TEP : Tomographie par émissions de positons

TG : Triglycérides

THM : Traitement Hormonal substitutif de la Ménopause

TINI : Test d'Ischémie Non Invasif

WISE : Women's Ischemia Syndrome Evaluation

---

## TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>7</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Données de la littérature</b> .....	<b>5</b>
I. Épidémiologie de la maladie coronaire de la femme .....	6
A. Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité chez la femme.....	6
B. La maladie coronaire, au premier rang des maladies cardiovasculaires de la femme .....	7
C. L'évolution de la maladie coronaire et l'émergence d'un nouveau profil de femmes atteintes.....	8
II. Spécificités de la maladie coronaire chez la femme .....	10
A. Une physiopathologie spécifique chez la femme.....	11
1. Des plaques d'athérome de morphologie différente .....	11
2. Des dissections coronaires spontanées .....	12
3. Un angor sans obstruction coronaire.....	12
a. Une absence fréquente de sténoses des gros troncs coronaires.....	12
b. Une atteinte fréquente de la microcirculation .....	13
<i>i. Altération de la structure vasculaire : le remodelage positif</i> .....	14
<i>ii. Altération de la fonction vasculaire : anomalie de la réactivité vasculaire</i> .....	15
c. Une majoration des événements cardiovasculaires, même en l'absence d'obstruction coronaire significative.....	17
d. Le concept d'angor microvasculaire .....	18
<i>i. Diagnostic</i> .....	20
<i>ii. Traitement</i> .....	20
B. Le risque cardiovasculaire et coronaire spécifique de la femme .....	21
1. Un impact plus délétère de certains facteurs de risque traditionnels sur le risque coronaire de la femme.....	21
a. Diabète .....	23
b. Tabac.....	23
c. Obésité .....	24
d. Syndrome métabolique.....	25
e. Dyslipidémie .....	25
f. Hypertension artérielle.....	25
g. Facteur psychosocial.....	26
h. Sédentarité .....	26
i. Syndrome d'apnée du sommeil .....	27
2. Des facteurs de risque spécifiques à la femme .....	27
a. Le risque hormonal.....	27
<i>i. Contraception œstro-progestative (COP)</i> .....	27
<i>ii. Grossesse</i> .....	28
<i>iii. Ménopause</i> .....	29
<i>iv. Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM)</i> .....	30
b. Inflammation.....	32
3. Les scores de risque cardiovasculaire .....	32
C. Une symptomatologie particulière de la maladie coronaire chez la femme,	

à l'origine d'un sous diagnostic .....	35
1. Présentation clinique .....	35
2. Des symptômes atypiques .....	36
3. Perception de la femme : la maladie coronaire méconnue.....	38
4. Perception du médecin : des symptômes négligés et un retard diagnostique .....	39
D. Inégalités de prise en charge .....	40
1. Des explorations non invasives ou invasives sous-utilisées chez la femme.....	40
a. Dans l'angor stable.....	40
b. Dans le syndrome coronaire aigu .....	41
2. Un retard thérapeutique .....	41
3. Un traitement médical moins intensif.....	42
a. En phase aiguë d'infarctus .....	42
b. En prévention secondaire.....	43
c. Dans l'angor stable.....	43
d. En prévention primaire .....	44
4. Une revascularisation inégale .....	44
a. Dans le SCA ST+ .....	44
b. Dans le SCA ST- .....	45
c. Dans l'angor stable.....	45
E. Pronostic de la maladie coronaire chez la femme .....	45
1. Dans l'angor stable.....	45
2. Dans le syndrome coronaire aigu.....	46
3. Causes de la surmortalité féminine .....	48
III. Modalités de détection et d'évaluation de la maladie coronaire chez la femme.....	49
A. Recommandations .....	49
1. Chez le patient asymptomatique .....	49
2. Cas particulier du diabétique asymptomatique.....	50
3. Chez le patient symptomatique .....	50
B. Problèmes spécifiques à l'évaluation de la maladie coronaire chez la femme.....	52
1. Problème de l'estimation du risque en prévention primaire.....	52
2. Problème de l'évaluation des symptômes et de la probabilité pré-test.....	53
a. Une classification de la douleur non adaptée .....	53
b. La maladie coronaire non obstructive non évaluée par la probabilité pré-test.....	55
3. Les tests d'ischémies non invasifs : problème de réalisation et d'interprétation chez la femme.....	55
a. Électrocardiogramme (ECG) d'effort .....	56
b. Échographie cardiaque de stress .....	58
c. Scintigraphie myocardique de stress.....	58
d. IRM cardiaque de stress.....	59
e. Autres examens utilisés dans la maladie coronaire.....	60
i. Le coroscanner .....	60
ii. La tomographie par émission de positons (TEP).....	60
4. La coronarographie .....	61
C. Plaidoyer pour des recommandations spécifiques chez la femme.....	61
1. Sélection des femmes et choix du meilleur test de dépistage .....	61
2. Cas particulier de la maladie coronaire non obstructive.....	63
D. Le dépistage de l'ischémie myocardique dans le cadre du circuit « Cœur,	

artères et femmes » .....	64
1. Le circuit « Cœur, artères et femmes » : un parcours de soins coordonné innovant dans le Nord-Pas-de-Calais .....	64
2. Intérêt du dépistage myocardique chez la femme à risque à travers le circuit « Cœur, artères et femmes » .....	65
<b>Étude Clinique .....</b>	<b>67</b>
I. Matériels et méthodes .....	68
A. Objectifs de l'étude .....	68
1. Objectif principal .....	68
2. Objectifs secondaires .....	68
B. Population .....	69
1. Critères d'inclusion .....	69
2. Critères d'exclusion .....	69
3. Constitution de la population .....	69
C. Paramètres étudiés .....	70
1. Données à l'inclusion .....	70
a. Modalités de la consultation .....	70
b. Facteurs de risque cardiovasculaire .....	71
c. Antécédents cardiovasculaires .....	73
d. Antécédents gynéco-obstétricaux .....	73
e. Traitements en cours .....	74
f. Paramètres biologiques .....	75
2. Stratification du risque coronaire et cardiovasculaire .....	75
a. Score de risque coronarien .....	75
b. Scores de risque cardiovasculaire global .....	75
3. Dépistage de l'ischémie myocardique .....	76
a. Symptômes .....	76
b. Électrocardiogramme de repos .....	77
c. Tests d'ischémie non invasifs .....	77
d. Coronarographie .....	78
4. Autres examens réalisés .....	79
5. Adaptation du traitement .....	79
6. Organisation du suivi .....	79
D. Analyse statistique .....	79
1. Contrôle des données .....	79
2. Analyse descriptive .....	79
3. Analyses comparatives .....	79
E. Ethique et droits des patientes .....	81
II. Résultats .....	82
A. Analyse descriptive .....	82
1. Données à l'inclusion .....	82
a. Médecins adressant en consultation .....	82
b. Facteurs de risque cardiovasculaire .....	82
c. Antécédents cardiovasculaires .....	85
d. Antécédents gynéco-obstétricaux .....	85
e. Traitements cardiovasculaires .....	86
f. Bilans biologiques .....	87
2. Stratification du risque cardiovasculaire .....	87
a. Selon la classification de l'AHA .....	87
b. Selon les différents scores de risque cardiovasculaire .....	88
3. Dépistage de l'ischémie myocardique .....	91
a. Symptômes .....	91

b.	Électrocardiogramme de repos (ECG) .....	91
c.	Tests d'ischémie myocardique non invasifs (TINI).....	91
d.	Coronarographie .....	93
4.	Autres examens réalisés et pathologies dépistées.....	94
a.	Autres examens .....	94
b.	Pathologies dépistées .....	95
5.	Modification du traitement .....	96
6.	Organisation du suivi selon le parcours « Cœur, artères et femmes » ..	96
B.	Analyse comparative .....	97
1.	Facteurs cliniques et biologiques prédictifs d'un dépistage positif .....	97
a.	Facteurs prédictifs d'un TINI positif .....	97
b.	Facteurs prédictifs d'un diagnostic de coronaropathie.....	98
2.	Performance des scores de risque cardiovasculaire .....	98
a.	Scores de risque cardiovasculaire.....	98
b.	Elaboration d'un score clinique coronaire chez la femme.....	100
3.	Étude comparative en fonction du statut diabétique.....	101
a.	Sur les facteurs de risque cardiovasculaire .....	101
b.	Sur les symptômes et l'électrocardiogramme.....	102
c.	Sur le résultat du dépistage de l'ischémie myocardique.....	102
4.	Étude comparative en fonction du statut ménopausique.....	102
a.	Sur les facteurs de risque cardiovasculaire .....	102
b.	Sur les symptômes et l'électrocardiogramme.....	102
c.	Sur le résultat du dépistage de l'ischémie myocardique.....	103
5.	Impact du dépistage de l'ischémie myocardique sur la prise en charge.....	103
a.	Modification du traitement après dépistage de l'ischémie myocardique.....	103
b.	Modification de la prise en charge en cas de TINI positif .....	104
c.	Modification de la prise en charge en cas de diagnostic positif de coronaropathie .....	105
6.	Étude de la prise en charge selon le sexe du cardiologue réalisant la consultation .....	105
a.	Sur la réalisation des TINI .....	105
b.	Sur les facteurs de risque cardiovasculaire .....	105
c.	Sur les symptômes.....	105
d.	Sur le résultat du dépistage.....	106
e.	Sur la correspondance gynécologique .....	106
III.	Discussion .....	107
A.	Des patientes à haut risque cardiovasculaire .....	107
B.	Rentabilité du dépistage de l'ischémie myocardique et des autres dépistages .....	109
C.	L'impact positif du dépistage de l'ischémie myocardique sur la prise en charge.....	110
D.	Des facteurs prédictifs d'un dépistage de l'ischémie myocardique positif .....	111
1.	La ménopause, une situation à risque coronaire majeure.....	111
2.	L'obésité, un facteur de risque fréquent .....	112
3.	Le HDL-cholestérol bas, un facteur de risque délétère chez la femme.....	113
4.	Les femmes diabétiques à haut risque, mais bien contrôlées.....	114
5.	Impact des autres facteurs de risque cardiovasculaire sur le dépistage positif de l'ischémie myocardique .....	115
E.	Modalités du dépistage de l'ischémie myocardique .....	115

---

F. Peu de lésions obstructives coronaires .....	117
G. Des symptômes atypiques, mais prédictifs de coronaropathie.....	118
H. Des scores de risque non adaptés à la femme .....	118
1. Une disparité de niveau de risque selon les scores .....	119
2. Une mauvaise prédiction de maladie coronaire par les scores de risque cardiovasculaire chez la femme.....	120
I. Une différence de perception de la maladie coronaire de la femme selon le sexe <sup>123</sup>	
J. Une coordination cardio-gynécologique à améliorer .....	124
K. Limites.....	125
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>127</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>130</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>141</b>



## RESUME

**Contexte** : La maladie coronaire est au premier rang des maladies cardiovasculaires, qui restent la première cause de mortalité chez la femme. Chez elle, la prévention, le dépistage et les épreuves diagnostiques tendent à être tardifs et moins fréquemment réalisés, et le traitement sous-optimal. Il n'existe pas actuellement de données de la littérature sur les conséquences d'un dépistage ciblé de l'ischémie myocardique chez la femme à risque. La sélection des patientes qui bénéficieront le plus de ce dépistage reste encore à définir.

**Méthodes** : Il s'agit d'une étude observationnelle prospective avec recueil rétrospectif des données d'une cohorte exhaustive de patientes à risque cardiovasculaire, symptomatiques ou non, reçues en soins externes dans le cadre du circuit « Cœur, artères et femmes » au CHRU de Lille du 1er janvier 2013 au 30 juin 2014 et ayant bénéficié d'un test d'ischémie myocardique non invasif. L'objectif principal était de déterminer la pertinence de ce dépistage ainsi que les facteurs susceptibles de mieux cibler les femmes à dépister.

**Résultats** : Le dépistage était positif chez 15,7% des 287 femmes incluses. Parmi les 30 femmes qui ont bénéficié d'une coronarographie, 72% n'avaient pas d'obstruction coronaire significative. Le diagnostic de coronaropathie a été retenu chez 24 femmes (8,4%). Les facteurs prédictifs indépendants d'un dépistage positif étaient une ménopause de plus de 5 ans (OR=4,17;  $p=0,001$ ), un HDL-c  $\leq 0,5$  g/dL (OR=2,45;  $p=0,023$ ) et un IMC  $\geq 32$  (OR=4,58;  $p=0,0001$ ). Ils ont permis l'élaboration d'un score clinique coronaire pour cibler le dépistage (AUC 0,765). Les symptômes, présents dans la moitié des cas, étaient prédictifs d'un test positif ( $p=0,010$ ) ou d'une coronaropathie ( $p=0,002$ ), mais majoritairement atypiques (dyspnée et douleur thoracique « non angineuse»). Les scores de risque cardiovasculaire classiques (Framingham, Agostino, Reynolds et SCORE) étaient peu performants pour prédire une atteinte coronaire (AUC 0,618 à 0,681). Le dépistage positif d'une maladie coronaire a entraîné un faible taux de revascularisation après coronarographie (17%), mais une modification significative du traitement médicamenteux ( $p=0,001$ ) avec une majoration de la prescription de statine ( $p=0,002$ ), antiagrégant plaquettaire ( $p<0,0001$ ) ou bêtabloquant ( $p=0,024$ ).

**Conclusion** : Le dépistage de l'ischémie myocardique chez des femmes à risque cardiovasculaire sélectionnées permet une optimisation de leur prise en charge en prévention secondaire.

## INTRODUCTION

Les progrès réalisés depuis 25 ans dans la prévention et la prise en charge de la maladie coronaire ont permis de diminuer de moitié la mortalité cardiovasculaire en France. Cependant, la femme ne profite pas encore pleinement de ces avancées. La réduction de la mortalité cardiovasculaire, et plus spécifiquement liée à la maladie coronaire, est plus importante chez l'homme (1). Les maladies cardiovasculaires demeurent ainsi la première cause de mortalité chez la femme.

Si la maladie coronaire apparaît plus tardivement chez la femme que chez l'homme, elle n'épargne pas la femme jeune. Nous assistons même à une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde chez les femmes jeunes (de moins de 65 ans), avec une gravité supérieure (2,3). Cette progression croissante est liée aux modifications socio-comportementales.

La maladie coronaire de la femme est devenue un réel problème de santé publique. Ce message essentiel n'est pas encore passé dans le grand public ainsi qu'auprès des professionnels de santé. En effet, la maladie coronaire chez la femme est souvent mal diagnostiquée et insuffisamment prise en charge. Cela s'explique notamment par une méconnaissance des femmes et des médecins des spécificités de la maladie coronaire de la femme (4).

Jusqu'alors la population féminine était sous représentée dans les études randomisées, mais des données récentes provenant de registres et d'études ont permis de progresser dans la connaissance des particularités de la maladie coronaire de la femme (5).

Le risque cardiovasculaire de la femme est sous-estimé, car ses spécificités ne sont pas prises en compte. La femme coronarienne est le plus souvent âgée, hypertendue et diabétique. Cependant, la femme jeune est également touchée du fait de la progression du tabagisme et de l'obésité. L'ischémie myocardique sans sténose des gros troncs coronaires, s'intégrant dans l'atteinte microvasculaire, est méconnue et négligée. Pourtant, c'est une situation à haut risque cardiovasculaire. Elle est à l'origine d'une symptomatologie atypique et souvent trompeuse, qui est source de retards diagnostiques et thérapeutiques. La présentation initiale de la maladie coronaire est fréquemment aiguë, à type d'infarctus du myocarde voire de mort subite chez des femmes jusqu'alors asymptomatiques. Chez la femme, la prévention, le dépistage et les épreuves diagnostiques de la maladie coronaire tendent à être plus tardifs et moins fréquemment réalisés. Le traitement s'en trouve retardé et sous-

optimal. La rééducation cardiaque est également moins souvent proposée. La surmortalité coronarienne chez la femme n'est pas expliquée uniquement par l'âge plus élevé et les comorbidités plus importantes (5,6).

Ces constatations doivent alerter et faire de la femme une cible prioritaire des actions de prévention. Il est indispensable d'améliorer à court terme la prise en charge des femmes à risque cardiovasculaire.

Des états généraux ont ainsi été consacrés « aux femmes, ces grandes oubliées » à Lille en 2012, dans le cadre de la démarche vers un plan cœur initiée par la Fédération Française de Cardiologie (FFC) et rassemblant de nombreuses associations professionnelles et de patients. Les recommandations issues de ces états généraux ont été reprises dans le livre blanc publié en octobre 2014 ([www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org)). La stratégie nationale proposée aux Agences Régionales de Santé (ARS) est d'adapter la prévention cardiovasculaire à la population féminine en ciblant les périodes clés hormonales (contraception, grossesse et ménopause). Cette approche implique également que les femmes soient mieux informées. Parallèlement, les professionnels de santé doivent être sensibilisés et formés à la santé cardiovasculaire des femmes. Il convient d'identifier les femmes à risque cardiovasculaire et de leur proposer une prise en charge adaptée, spécialisée et transversale. C'est dans cette optique que le Professeur Claire Mounier-Vehier a initié un circuit multidisciplinaire « Cœur, artères et femmes » au CHRU de Lille début 2013 qui démontre par sa vitalité, non seulement son intérêt, mais aussi son utilité (7).

Notre travail s'inscrit dans cette démarche multidisciplinaire d'amélioration des pratiques professionnelles autour de la santé cardiovasculaire de la femme. Pour ce faire, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement à la maladie coronaire de la femme et à son dépistage. En effet, l'ischémie myocardique, symptomatique ou non, est un facteur prédictif d'évènements coronaires. Il n'existe pas actuellement de données de la littérature sur les conséquences de son dépistage ciblé chez la femme à risque cardiovasculaire. Il paraît pourtant logique qu'un diagnostic de la maladie coronaire à un stade plus précoce conduise à une amélioration du pronostic cardiovasculaire chez la femme, en optimisant le traitement médical et en proposant plus souvent une réadaptation cardiaque. L'objectif à terme est d'obtenir la même diminution de mortalité cardiovasculaire chez la femme que celle actuellement observée chez l'homme. L'identification d'une ischémie myocardique permettrait de classer à « haut risque cardiovasculaire » les femmes dépistées positives afin

d'envisager une attitude thérapeutique de prévention secondaire et un suivi mieux coordonné. La sélection des patientes, relevant d'un tel dépistage qui soit rentable et bénéfique, reste néanmoins à définir.

L'objectif principal de notre étude a été de déterminer la pertinence du dépistage de l'ischémie myocardique chez des femmes à risque cardiovasculaire et d'identifier les facteurs susceptibles de mieux cibler les femmes à dépister. Les objectifs secondaires ont été d'évaluer l'impact du dépistage de l'ischémie myocardique sur la prise en charge thérapeutique et de comparer les différents scores de risque cardiovasculaire.

## **DONNEES DE LA LITTERATURE**

# **I. Épidémiologie de la maladie coronaire de la femme**

Les maladies cardiovasculaires, dominées par la maladie coronaire, constituent un problème de santé publique chez la femme. Il s'agit d'une véritable épidémie silencieuse et sous-estimée. Les décès liés à la maladie coronaire sont en augmentation et n'épargnent pas la femme jeune.

## **A. Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité chez la femme**

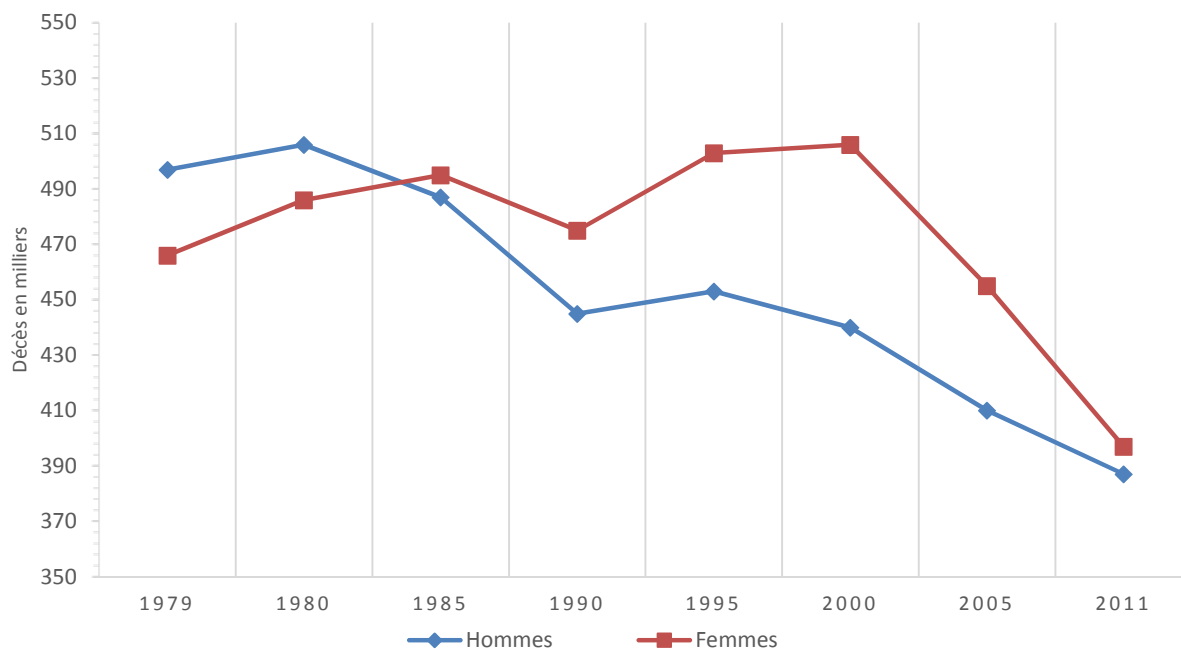
Grandes pourvoyeuses de morbidités, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les femmes en Europe et dans les pays industrialisés. Toutes les minutes aux États-Unis et toutes les six minutes en Europe, une femme décède d'une maladie cardiovasculaire.

En Europe, plus de 2,2 millions de femmes meurent chaque année de maladie cardiovasculaire alors que pour les hommes ce chiffre est de 1,9 million (8). D'après le rapport européen sur l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires actualisé en 2014, les maladies cardiovasculaires sont responsables de 51% des décès chez les femmes et de 42% chez les hommes. Le taux de décès prématuré féminin qui leur est attribuées avant l'âge de 75 ans est de 37% et de 27% avant 65 ans.

Aux États-Unis, en 2012, 33,7 % des femmes américaines étaient atteintes de maladie cardiovasculaire : soit 1 femme sur 9 avant l'âge de 45 ans et 1 femme sur 3 après 65 ans. Depuis 1984, davantage de femmes que d'hommes en meurent chaque année (Figure 1) (9).

En France, selon le dernier rapport du Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire portant sur les différentes causes de décès, les maladies cardiovasculaires arrivent en tête chez les femmes (30,1% en 2008). Presque 1 femme sur 3 en décède chaque année. Chez les hommes, elles ne constituent que la deuxième cause de décès (25,1 %), la cause tumorale étant prédominante (10).

**Figure 1 : Évolution de la mortalité cardiovasculaire pour les femmes et les hommes aux États-Unis de 1979 à 2011 (9)**



## B. La maladie coronaire, au premier rang des maladies cardiovasculaires de la femme

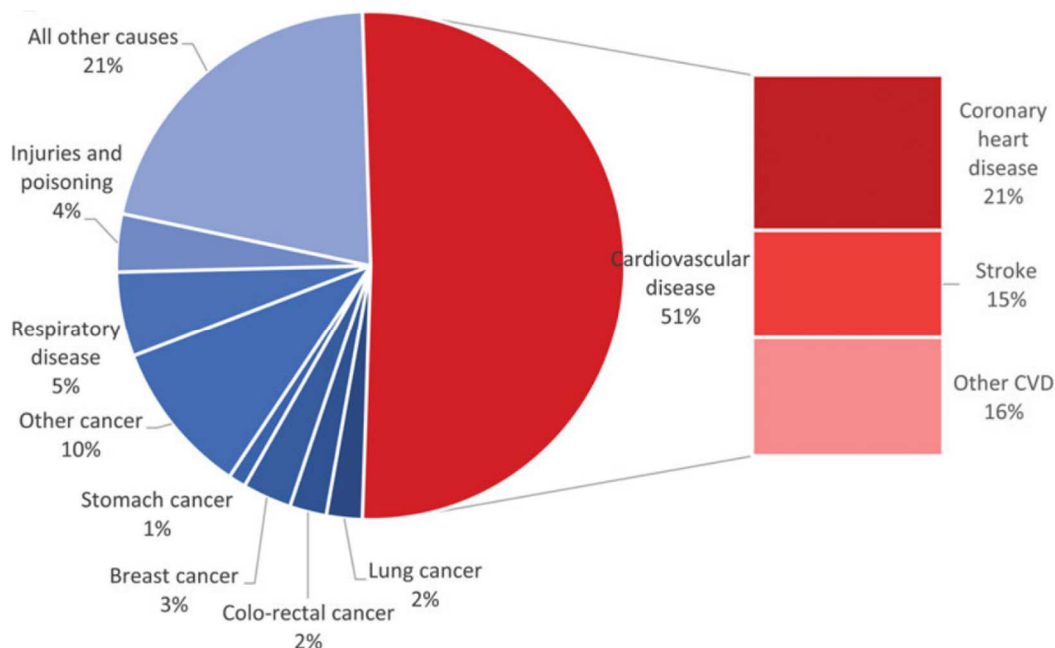
L'incidence et la gravité de la maladie coronaire chez la femme sont souvent sous-estimées. Or, la maladie coronaire est au premier rang des maladies cardiovasculaires. Non seulement elle est la première cause de décès chez la femme dans le monde et dans les pays développés, mais également la première cause mondiale de décès prématuré chez la femme, et ce dans les différentes classes d'âge (11). L'espérance de vie, plus longue de la femme, ne suffit donc pas à expliquer ces constats (9).

Aux États-Unis, le rapport de l'American Heart Association (AHA) indique qu'en 2012, 6,6 millions de femmes, soit 5 % de la population américaine, étaient atteintes de maladie coronaire et qu'une 1 femme sur 7 en mourait chaque année.

En Europe, la maladie coronaire est responsable de 21 % des décès chez la femme (contre 20 % chez les hommes). Chaque année, les femmes sont plus nombreuses que les hommes, en nombre absolu, à mourir de maladie coronaire. À titre de comparaison, le cancer du sein ne représente que 3 % des décès (Figure 2) (8). La maladie coronaire tue donc 7 fois plus que le cancer du sein, contrairement à une idée répandue chez les femmes et même chez les médecins (4).

Alors que la maladie coronaire est la première cause de décès chez la femme au niveau mondial, notamment aux États-Unis et en Europe, ce n'est pas le cas en France où elle n'arrive qu'après les maladies cérébro-vasculaires. En 2008, la maladie coronaire représentait 6,2 % des causes de décès chez la femme (10).

**Figure 2 : Causes de décès en Europe chez la femme selon les dernières données disponibles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (8)**



### C. L'évolution de la maladie coronaire et l'émergence d'un nouveau profil de femmes atteintes

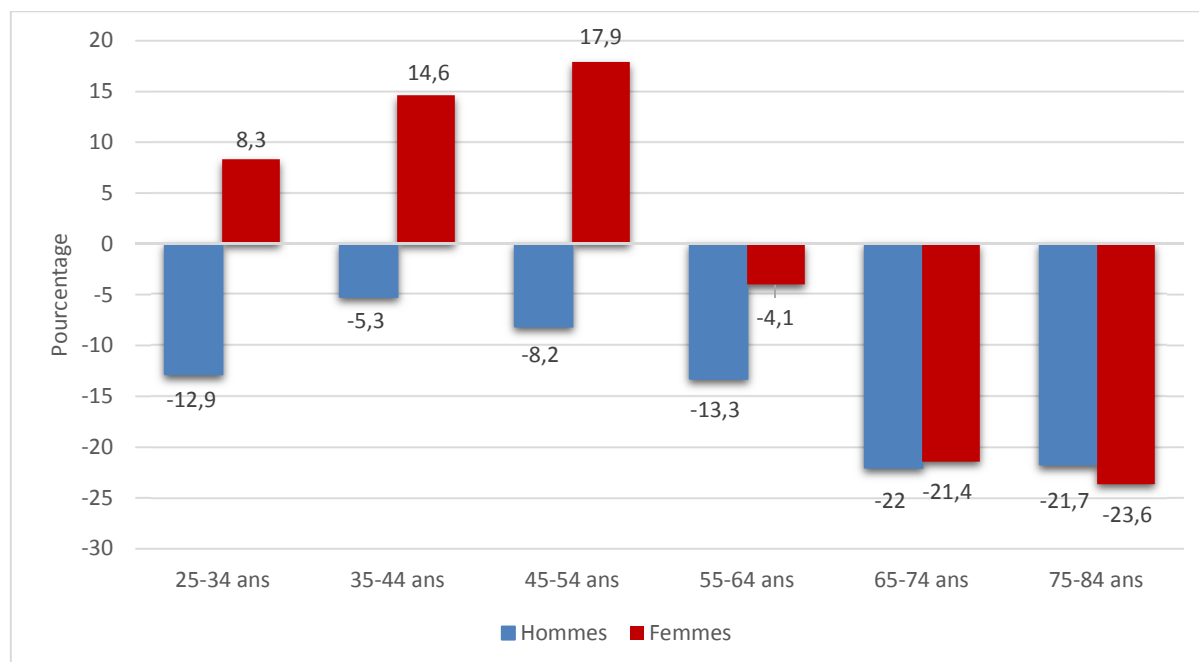
Au cours des dernières décennies, avec l'essor de la prévention primaire et secondaire et l'amélioration des stratégies thérapeutiques, une diminution de la mortalité cardiovasculaire et coronaire a été observée.

Ainsi, en France, de 2002 à 2008, le nombre de décès par maladie coronaire a diminué de 28 % chez la femme et de 32 % chez les hommes (10). De même, au cours de cette période, l'incidence de l'infarctus du myocarde en France a diminué de 2,5 % par an, une tendance similaire à d'autres pays.

Cette décroissance n'est, cependant, pas homogène selon l'âge et le sexe. En effet, une réduction marquée est constatée chez les patients de plus de 65 ans aussi bien chez les hommes (-22,7 %) que chez les femmes (-23,7 %). Elle est moindre chez les hommes jeunes de moins de 65 ans (-10,2 %), mais surtout en augmentation chez la femme jeune (+6,7 %) (Figure 3) (1,2).

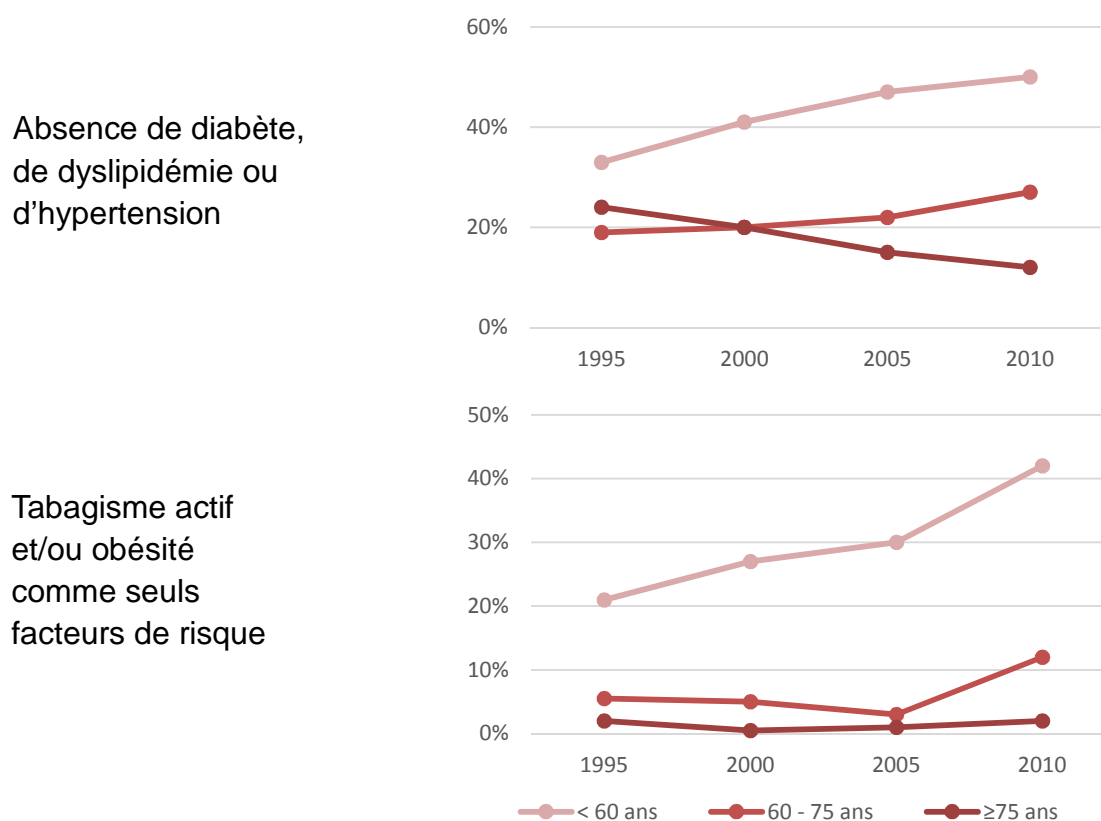


**Figure 3 : Évolution de l'incidence des hospitalisations pour infarctus du myocarde selon l'âge et le sexe entre 2002 et 2008 en France (1)**



Des résultats concordants sont présents dans l'étude de 4 registres français de syndromes coronariens aigus avec sus décalage du segment ST (SCA ST+) entre 1995 et 2010. La proportion des femmes de moins de 60 ans hospitalisées pour SCA ST+ en France a progressé de 11,8 % à 25,5 % durant cette période ; et ceci en parallèle avec l'augmentation de la prévalence du tabagisme actif de 37,5 à 73,1 % et de l'obésité de 17,6 % à 27,1 % (3).

Cette évolution chez la femme jeune est probablement la conséquence de la modification des comportements, contribuant à l'émergence d'un nouveau profil de risque cardiovasculaire chez la femme depuis ces 20 dernières années. Ainsi, on observe une augmentation de la proportion de femmes jeunes qui développe une coronaropathie sans hypertension, diabète ou dyslipidémie, mais avec un tabagisme et une obésité comme seuls facteurs de risque (Figure 4) (3). Bien que la maladie coronaire se développe toujours 7 à 10 ans plus tard que chez l'homme, elle n'est donc plus réservée aux seules femmes ménopausées (12, 13,14).

**Figure 4 : Évolution de la prévalence des facteurs de risque chez la femme (3)**

## II. Spécificités de la maladie coronaire chez la femme

La majorité des connaissances portant sur la prise en charge de la maladie coronaire repose sur des études ayant inclus principalement des hommes. Les femmes sont sous-représentées dans la plupart des essais cliniques (environ 25 à 30 %), alors qu'elles constituent 40 % des syndromes coronaires aigus (12).

Cependant, des données récentes spécifiques à la femme ont fait l'objet de publications, notamment grâce au programme américain Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) lancé par le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Ce programme a été conçu pour optimiser l'évaluation des symptômes et le diagnostic de la maladie ischémique de la femme (5). L'étude a inclus près de 1000 femmes. Elle a permis de recueillir des données sur les caractéristiques démographiques, cliniques, psychosociales, biologiques ainsi que sur les résultats des tests non invasifs et des coronarographies. Des progrès ont ainsi été faits sur la compréhension de la maladie coronaire de la femme dans ses différents aspects tels que la physiopathologie, les facteurs de risque, la présentation clinique et la symptomatologie, le diagnostic et le traitement.

## **A. Une physiopathologie spécifique chez la femme**

Des mécanismes physiopathologiques particuliers de la maladie coronaire ont été constatés chez les femmes. Les lésions épicaudiques sont moins étendues et moins obstructives chez la femme que chez l'homme. La vision traditionnelle de la maladie coronaire comme une ischémie myocardique avec obstruction des gros troncs coronaaires ne semble pas représenter tous les aspects de la maladie ischémique chez la femme. En dehors de l'athéromatose obstructive classique, d'autres mécanismes sont plus souvent incriminés chez la femme : érosion de plaque, dissection coronaire spontanée, dysfonction microcirculatoire et endothéliale.

### **1. Des plaques d'athérome de morphologie différente**

Des études autopsiques réalisées après morts subites ont permis de constater des différences de la morphologie de la plaque d'athérome selon le sexe (5, 15,16).

Les hommes présentent plus typiquement une plaque lipidique avec un centre nécrotique, source de rupture de plaque entraînant la mort subite. Chez la femme jeune, en pré-ménopause, il est plus souvent noté des plaques composées de cellules musculaires lisses et d'une matrice riche en protéoglycanes, sans centre nécrotique. Ce type de plaque est davantage sujet à l'érosion de plaque. La lumière artérielle est alors peu rétrécie et l'érosion entraîne la formation de thrombi au niveau de la plaque ou leur embolisation en distalité (15). Ainsi, l'érosion de plaque est responsable de plus de 80 % des thromboses conduisant à la mort subite chez la femme de moins de 50 ans. Elle survient deux fois plus souvent chez la femme que chez l'homme (37 % vs 18 %). Les femmes présentent moins souvent des ruptures de plaque (63 % vs 82 %). Il a également été observé, indépendamment du type de thrombus ou de la présence de nécrose, une plus grande fréquence d'embolisations distales chez la femme (16). L'érosion de plaque, plus récurrente chez la femme, pourrait contribuer à la mortalité plus élevée des femmes jeunes par rapport aux hommes du même âge au moment de l'accident aigu.

Chez la femme plus âgée (>50 ans), la rupture de plaque représente la majorité des lésions d'athérosclérose associée à la thrombose aiguë. La morphologie de la plaque rejoint celle de l'homme avec plus d'obstructions coronaaires. La composition de la plaque d'athérome diffère donc selon l'âge et le sexe. Cela suppose le rôle majeur de facteurs de risque et du statut hormonal sur les mécanismes physiopathologiques différents constatés entre les femmes jeunes et celles plus

âgées. À titre d'exemple, l'érosion de plaque est associée au tabagisme, particulièrement fréquent chez les femmes jeunes. L'hypercholestérolémie à la ménopause est, quant à elle, associée à la rupture de plaque (16).

## **2. Des dissections coronaires spontanées**

La dissection coronaire spontanée correspond à la dissection de l'intima ou la media de l'artère coronaire avec formation d'un hématome intramural, sans facteur déclenchant. Elle peut survenir en l'absence d'athérosclérose coronaire et provoquer un infarctus du myocarde ainsi qu'une mort subite. Ce phénomène est bien plus présent chez la femme. Seulement 18 % des cas ont été retrouvés chez l'homme. Il est aussi associé au péripartum (18 % des cas chez la femme) suggérant un rôle hormonal spécifique (17).

## **3. Un angor sans obstruction coronaire**

Bien souvent, les femmes symptomatiques et dont la coronarographie est normale ou subnormale, se voient attribuer un diagnostic « non cardiaque », une simple assurance de l'absence de pathologie coronaire, et en général une prescription de médicaments anxiolytiques (18). Ainsi, lorsque l'obstruction coronaire est écartée, il n'y a pas d'investigations complémentaires. Il en résulte une incertitude diagnostique, une répétition des hospitalisations pour douleurs angineuses et des coronarographies, responsables d'un retard thérapeutique. Toutefois, des publications récentes ont alerté sur le fait que le pronostic de ces femmes ne serait pas aussi bénin qu'il le paraissait. La maladie coronaire de la femme nécessite en réalité une nouvelle approche diagnostique et thérapeutique

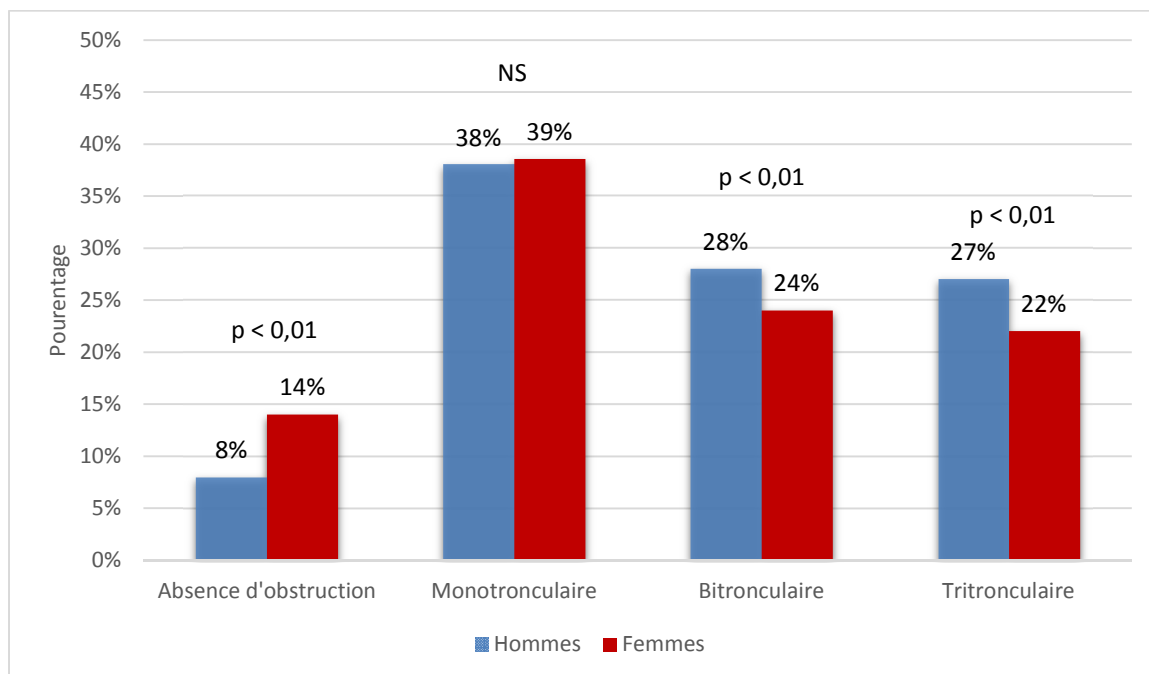
### **a. Une absence fréquente de sténoses des gros troncs coronaires**

Chez les femmes qui présentent pour un syndrome coronarien aigu, l'absence d'obstruction coronaire est observée plus couramment que chez les hommes (15 % vs 8 %) (Figure 5) (19). Ces patientes ont également moins d'atteintes pluri-tronculaires.

Une étude du programme Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) sur une population de 323 femmes a rapporté que près de 60 % des femmes ayant eu une coronarographie pour étayer une douleur thoracique ou un test d'ischémie myocardique anormal, ne présentaient pas d'occlusions coronaires significatives. Parmi elles, 34 % n'avaient même aucun signe visible d'athérosclérose et 23 % avaient

des sténoses non significatives (sténose <50 %). En comparaison, seuls 17 % des hommes n'avaient pas d'obstructions coronaires significatives (20,21).

**Figure 5 : Résultats des coronarographies réalisées chez les hommes et les femmes se présentant pour syndrome coronarien aigu (18)**



Pourtant, certaines de ces femmes présentent un test d'ischémie anormal. Dans WISE, 20 % avaient une preuve d'ischémie myocardique à l'IRM à l'exercice avec utilisation du Phospore 31. Cette méthode non invasive permet la mesure du phosphate myocardique afin d'identifier l'ischémie myocardique (22).

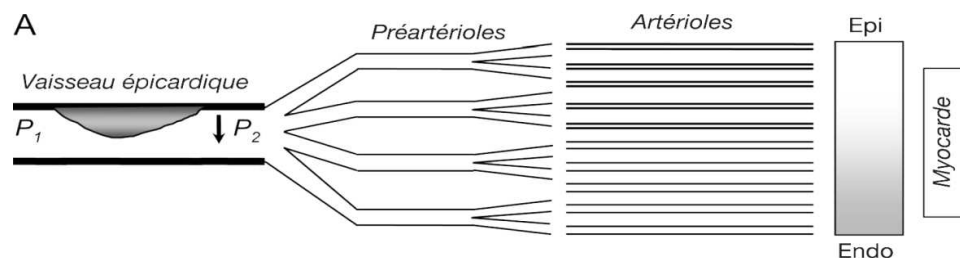
Ce groupe de femmes avec un test d'ischémie anormal et une coronarographie normale est hétérogène. Il ne doit pas être considéré systématiquement comme un faux positif du test d'ischémie ou comme une douleur non ischémique ou non cardiaque, mais plutôt comme un aspect particulier de la maladie coronaire lié à une physiopathologie différente. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement élucidés. Cependant, des données récentes mettent en avant le rôle spécifique de la microcirculation dans la maladie coronaire de la femme (6).

### **b. Une atteinte fréquente de la microcirculation**

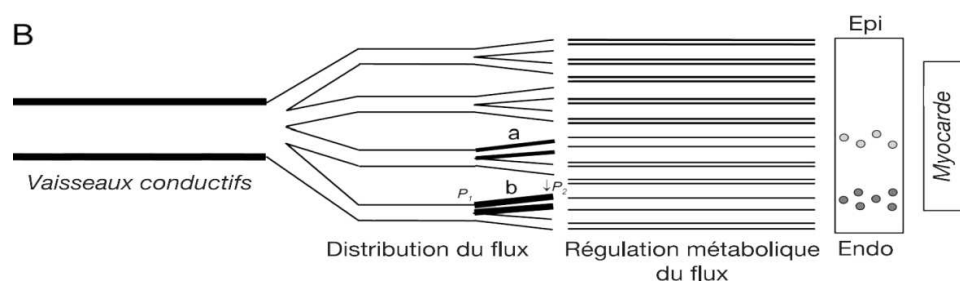
L'atteinte microcirculatoire correspond à l'atteinte des vaisseaux coronaires de petit calibre (moins de 500  $\mu\text{m}$  de diamètre) (23). Elle est responsable d'une authentique ischémie myocardique, sans sténose des gros troncs limitant le flux coronaire. Cette ischémie est répartie dans des zones disséminées du myocarde alors que le myocarde environnant possède un fonctionnement normal (Figure 6). Elle

n'entraîne pas de troubles décelables de la contractilité. Il est donc difficile de la mettre en évidence de manière objective par les tests usuels (24).

**Figure 6 : Ischémie myocardique selon le type d'atteinte épiscopardique ou microvasculaire (24)**



A. Ischémie myocardique causée par une sténose coronarienne épiscopardique significative. Elle s'étend à l'ensemble du territoire myocardique provoquant un trouble de la contractilité régional.



B. Ischémie myocardique causée par une dysfonction microvasculaire. Elle est localisée à de petites zones disséminées dans le myocarde affectant surtout les couches sous endocardiques.

L'atteinte microcirculatoire impliquerait un remodelage vasculaire (altération de la structure vasculaire) et une atteinte de la réactivité coronarienne, à la fois dépendante et indépendante de l'endothélium (altération de la fonction vasculaire).

**i. Altération de la structure vasculaire : le remodelage positif**

Dans une étude du programme WISE, l'exploration par IVUS (Ultrasons intracoronaires) de 100 femmes, avec douleur thoracique sans obstruction coronarienne significative, a retrouvé une haute prévalence d'athérosclérose avec un remodelage vasculaire dans 80 % des cas et une préservation de la taille de la lumière vasculaire dans 73 % des cas (25). Ce phénomène, appelé remodelage positif, n'entraîne pas, initialement, de rétrécissement de la lumière artérielle. En effet, la plaque d'athérome se développe vers l'extérieur avec une augmentation de la taille de l'artère par distension progressive de sa paroi et donc sans sténose significative. L'athérosclérose est plus importante, mais aussi plus diffuse. Ce remodelage positif est plus fréquent chez la femme. L'homme présente plutôt un remodelage négatif, conduisant à une

sténose focale malgré une athérosclérose moins diffuse. Les hormones sexuelles seraient impliquées dans ce remodelage vasculaire.

Les femmes ont aussi des artères coronaires de plus petit calibre que les hommes, indépendamment de la surface corporelle, et une collatéralité moins bien développée. (26)

Ainsi, l'association d'embolisations distales à partir d'érosions de plaque, d'artères coronaires de plus petit calibre et d'un remodelage positif pourrait expliquer en partie la physiopathologie spécifique de l'ischémie sans obstruction coronaire chez la femme (6).

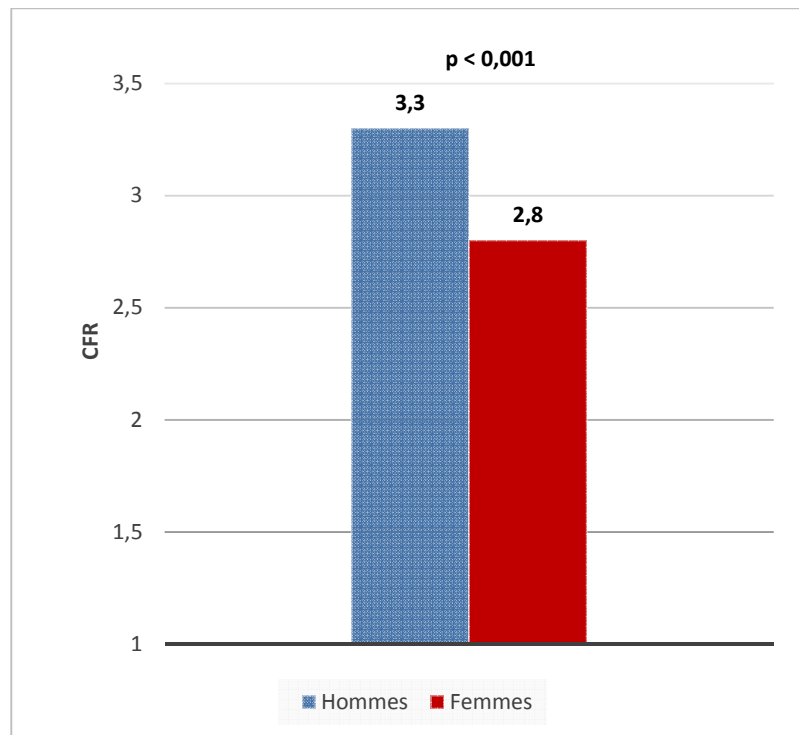
## ***ii. Altération de la fonction vasculaire : anomalie de la réactivité vasculaire***

D'autres mécanismes sont probablement impliqués dans la maladie coronaire non obstructive de la femme tels que la dysfonction microvasculaire et endothéliale. Elle entraîne une altération du tonus des artères coronaires, celui-ci étant sans cesse ajusté et régulé par des facteurs dépendants ou indépendants de l'endothélium.

La microcirculation peut être évaluée, en l'absence de sténoses limitant le débit sanguin, par la réserve coronaire (Coronary Flow Reserve, CFR). La réserve coronaire traduit la capacité à augmenter le flux sanguin coronaire après un stress ou l'injection d'agents vasodilatateurs. Elle est considérée comme normale en cas d'augmentation du flux coronaire de 2,5 à 5 fois par rapport à la base. C'est un paramètre global d'analyse du flux coronaire qui, en l'absence de sténose épicaudique significative, reflète la capacité de la microcirculation à répondre à des stimuli vasodilatateurs.

Dans une sous étude de WISE menée chez 159 femmes avec angor sans obstruction coronaire significative à la coronarographie, la réserve du flux coronaire a été testée en injectant de l'adénosine. Cette dernière permet d'explorer la dilatation microvasculaire indépendante de l'endothélium. La réserve coronaire était diminuée (<2,5) chez 47 % de ces femmes, suggérant une maladie de la microcirculation (27). Cette diminution de la réserve coronaire était plus importante chez la femme coronarienne que chez l'homme coronarien (Figure 7) (28). Une CFR diminuée serait aussi associée à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (29).

**Figure 7 : Comparaison de la réserve coronaire (CFR) des hommes et des femmes atteints de maladie coronaire (27)**



D'autres travaux ont souligné que le rétrécissement de l'artère rétinienne, signe périphérique d'atteinte microvasculaire de mesure non invasive, était associé aux évènements coronariens chez les femmes, mais pas chez les hommes (30). Ces travaux insistent sur le rôle prédominant de l'atteinte microvasculaire chez la femme par rapport à l'homme dans le développement de la maladie coronaire.

La fonction endothéliale joue un rôle dans la régulation du flux myocardique en libérant des facteurs vasoactifs. Sa dysfonction pourrait aussi prédire une future maladie coronaire. Dans une étude de WISE, plus de la moitié des femmes ayant un angor sans obstruction coronaire, avaient une dysfonction endothéliale. Celle-ci a été testée par injection d'acétylcholine lors de la coronarographie. L'acétylcholine induit une dilatation microvasculaire dépendante de l'endothélium. La dysfonction endothéliale est responsable au niveau de la microcirculation d'une limitation de perfusion myocardique. Les œstrogènes, par leurs effets vasodilatateurs, jouent un rôle dans la physiologie de la fonction endothéliale. L'hypo-œstrogénie lors de la ménopause contribuerait ainsi à l'atteinte de la microcirculation. Ces femmes, avec une mauvaise réponse à l'acétylcholine, présentaient une augmentation, à moyen terme, des évènements coronaires et cardiovasculaires, indépendamment des facteurs de risque et de l'étendue de la maladie coronaire (31). L'atteinte endothéliale



entraîne un risque presque 10 fois plus élevé d'évènements cardiovasculaires. Elle serait donc un marqueur d'athérosclérose précoce avant l'apparition des changements structurels visibles à la coronarographie (5).

### **c. Une majoration des évènements cardiovasculaires, même en l'absence d'obstruction coronaire significative**

Les dysfonctions microvasculaire et endothéliale sont toutes deux prédictives d'évènements coronariens et semblent être un précurseur de l'athérosclérose (29,31). Des données pronostiques récentes ont montré que les femmes, avec douleur angineuse sans obstruction coronaire significative, avaient un pronostic plus péjoratif que ce qui était considéré auparavant. En effet, elles présentaient un risque de 2 % de décès ou d'infarctus du myocarde à 30 jours (32).

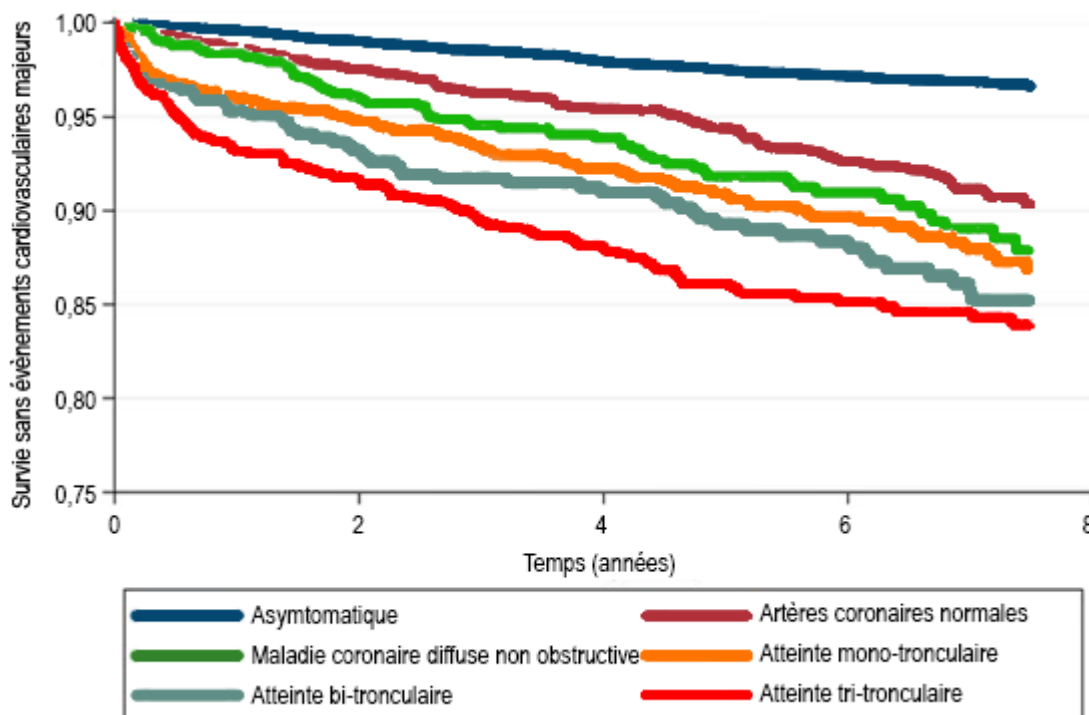
L'ischémie coronaire sans obstruction significative est bien prédictive d'évènements cardiovasculaires (33-35). Dans une sous étude de WISE, le risque d'évènements cardiovasculaires à 3 ans était augmenté de 4 % chez les femmes sans obstruction coronaire, mais ayant une ischémie myocardique à l'IRM au Phosphore 31, par rapport aux femmes avec une IRM normale. Les évènements cardiovasculaires recensés comprenaient les décès, les infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les AVC, mais aussi les hospitalisations pour angor instable et les coronarographies répétées. Ce sont ces deux derniers évènements qui faisaient surtout la différence (33). En effet, ces femmes présentent souvent des douleurs persistantes ou d'aggravation progressive malgré un traitement anti-ischémique. Cela entraîne une diminution de la qualité de vie et des ré-hospitalisations fréquentes (34).

Gulati et al. ont suivi 540 femmes suspectes d'ischémie coronaire, mais sans sténose significative à la coronarographie pendant 5 ans. Ils ont comparé les évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque) et la mortalité chez des femmes angineuses sans sténose significative (sténose de 1 à 49 %), des femmes angineuses avec coronaires normales et des femmes asymptomatiques sans antécédents cardiovasculaires. Le taux d'évènements à 5 ans était de 16 %, 7,9 % et 2,4 % respectivement, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Ces femmes étaient donc à plus haut risque cardiovasculaire qu'une population asymptomatique (35).

Enfin, une autre étude, réalisée chez des patientes relevant d'une coronarographie pour douleur angineuse, mettait en évidence un risque d'évènements cardiovasculaires majeurs et de mortalité toutes causes augmenté par rapport à une

population asymptomatique. Ce risque se renforçait avec le degré d'atteinte coronaire (Figure 8) (36).

**Figure 8 : Survie sans événements cardiovasculaires majeurs chez la femme, après ajustement sur l'âge (36)**



MACE : Événements cardiovasculaires majeurs, CAD : maladie coronaire, 1VD : atteinte mono-tronculaire 2VD : atteinte bi-tronculaire, 3VC : atteinte tri-tronculaire

#### d. Le concept d'angor microvasculaire

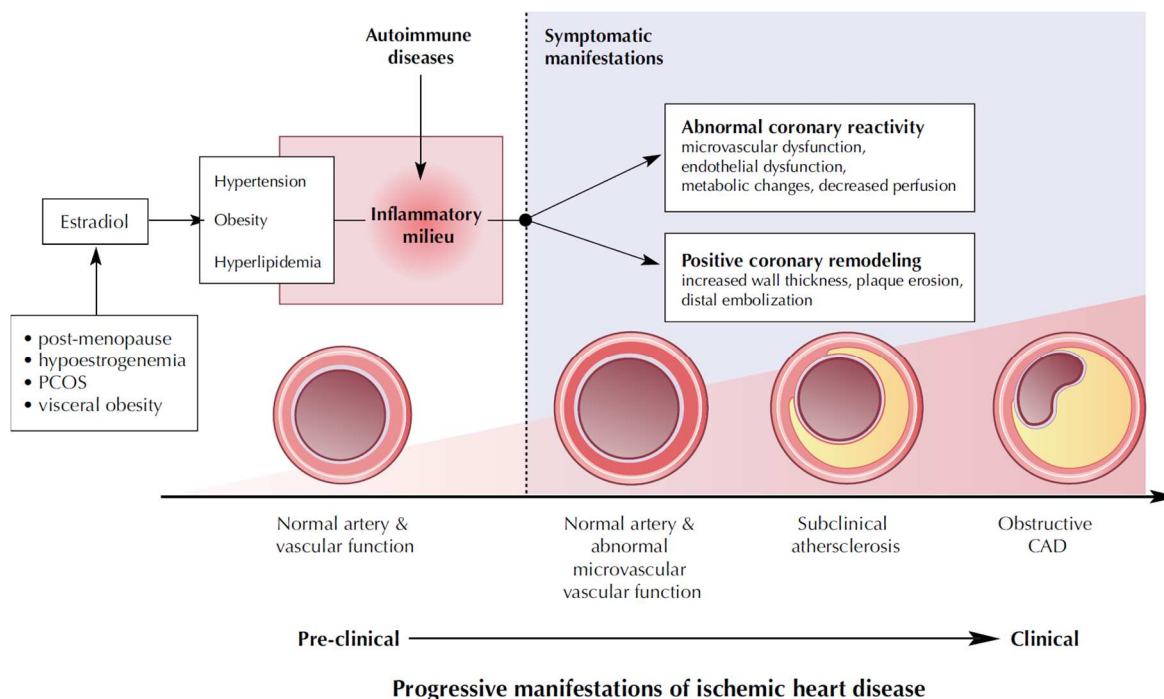
Le syndrome X a initialement été défini pour désigner cette entité clinique. Il est caractérisé par la présence d'un angor avec ischémie myocardique malgré des coronaires d'aspect normal à la coronarographie. Il suppose que toute autre affection cardiaque ait été éliminée (37). Cependant, différentes définitions de ce syndrome existent et il semble correspondre à un groupe hétérogène de malades.

Pour unifier ces patientes de manière plus précise sur le plan physiopathologique et plus spécifique à la femme, Shaw et al. proposent le terme « d'angor microvasculaire ». Ce terme désigne ce concept d'athérosclérose atypique sans anomalie des coronaires épicaudiques visible à la coronarographie. Les mécanismes physiopathologiques sont le remodelage vasculaire positif et la dysfonction microcirculatoire et endothéliale. Ils entraînent une ischémie coronaire et un moins bon pronostic. Ce type d'athérosclérose serait plus fréquent chez la femme du fait de

facteurs de risque spécifiques, d'une inflammation vasculaire plus importante, d'un remodelage artériel plus fréquent et de modifications hormonales (Figure 9) (6).

Cet aspect particulier de la maladie coronaire expliquerait les symptômes souvent atypiques et persistants, la moindre performance des tests de détection de l'occlusion coronaire ainsi que la fréquence paradoxalement plus importante de symptômes et d'ischémie, malgré l'absence d'occlusion coronaire.

**Figure 9 : Le concept d'angor microvasculaire selon Shaw et al. (6)**



PCOS : Syndrome des ovaires polykystiques, CAD : maladie coronaire

De plus, bien que la relation entre dysfonction microvasculaire et athérosclérose épicaudique ne soit pas encore totalement comprise, elle serait un marqueur précoce d'athérosclérose. Elle pourrait expliquer le risque accru d'un futur événement coronaire. Ces patientes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, il n'est pas surprenant que l'athérosclérose épicaudique se développe plus tard dans l'histoire de la maladie. Il est donc important d'identifier l'athérome non obstructif. Il est aussi nécessaire de prendre en compte les marqueurs de dysfonction microvasculaire chez la femme pour permettre une meilleure stratification du risque cardiovasculaire à un stade précoce de la coronaropathie. La démarche diagnostique chez la femme ne doit plus seulement se baser sur la probabilité d'occlusion coronaire. L'atteinte microvasculaire doit devenir une nouvelle cible diagnostique et thérapeutique.

Pour l'instant, nous disposons de peu d'études sur le diagnostic et le traitement de l'atteinte microvasculaire.

### ***i. Diagnostic***

Le diagnostic d'atteinte microvasculaire est porté après exclusion des causes cardiaques et extracardiaques de douleur thoracique d'allure angineuse. La symptomatologie ne permet pas de distinguer l'atteinte obstructive de l'atteinte non obstructive. Le diagnostic est difficile. Les tests de provocations invasifs que sont la mesure du flux coronaire diastolique dans la coronaire après injection d'adénosine ou la mesure de la réserve coronaire (CFR), sont très rarement réalisés lors de la coronarographie. En effet, ils sont complexes, consommateurs de temps et invasifs. Une réserve coronaire inférieure à 2 suggère fortement une atteinte microvasculaire, mais elle peut être préservée dans les formes modérées. La tomographie par émission de positons (TEP) pourrait également être un moyen diagnostique, mais elle a, pour l'instant, été peu étudiée, peu développée et demeure peu disponible (23).

### ***ii. Traitement***

Ces patientes à haut risque cardiovasculaire nécessitent une prise en charge préventive, avec notamment contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Des études sont disponibles sur l'évaluation de différents traitements médicamenteux dans la réduction des symptômes, mais il y existe peu d'études sur la diminution directe du risque d'évènements cardiaques.

Plusieurs traitements à visée anti-ischémique ont été évalués. Ce sont les bêtabloquants qui restent les plus efficaces pour la diminution des symptômes (38). Les inhibiteurs calciques sont peu efficaces alors que l'imipramine a montré un bénéfice sur la symptomatologie (6).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les statines améliorent la fonction endothéliale et pourraient être bénéfiques dans l'angor microvasculaire. Un essai randomisé a montré que la prescription d'IEC améliorerait la réserve coronaire chez ces femmes à risque (39). La restauration de la fonction endothéliale permettrait aussi une amélioration du pronostic. C'est ce que suggère une étude réalisée chez 400 femmes ménopausées et hypertendues qui présentaient une diminution de 7,3 fois du risque d'évènements coronaires par l'amélioration de la fonction endothéliale (40).

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) recommande le contrôle optimal des facteurs de risque cardiovasculaire. La prescription des médicaments au titre de la prévention secondaire, dont l'aspirine et une statine, est recommandée (recommandation de classe I, B). À visée anti-angineuse, les bêtabloquants sont

recommandés en première intention (I, B). Les antagonistes calciques sont recommandés si les bêtabloquants ne sont pas suffisamment efficaces ou sont mal tolérés (I, B). Les IEC ou le nicorandil peuvent être envisagés chez les patientes ayant des symptômes réfractaires (IIb, B). Les dérivés des xanthines et les traitements non pharmacologiques, tels que les techniques de neurostimulation, peuvent être envisagés chez les patientes ayant des symptômes réfractaires malgré les médicaments précédemment cités (IIb, B) (23).

## **B. Le risque cardiovasculaire et coronaire spécifique de la femme**

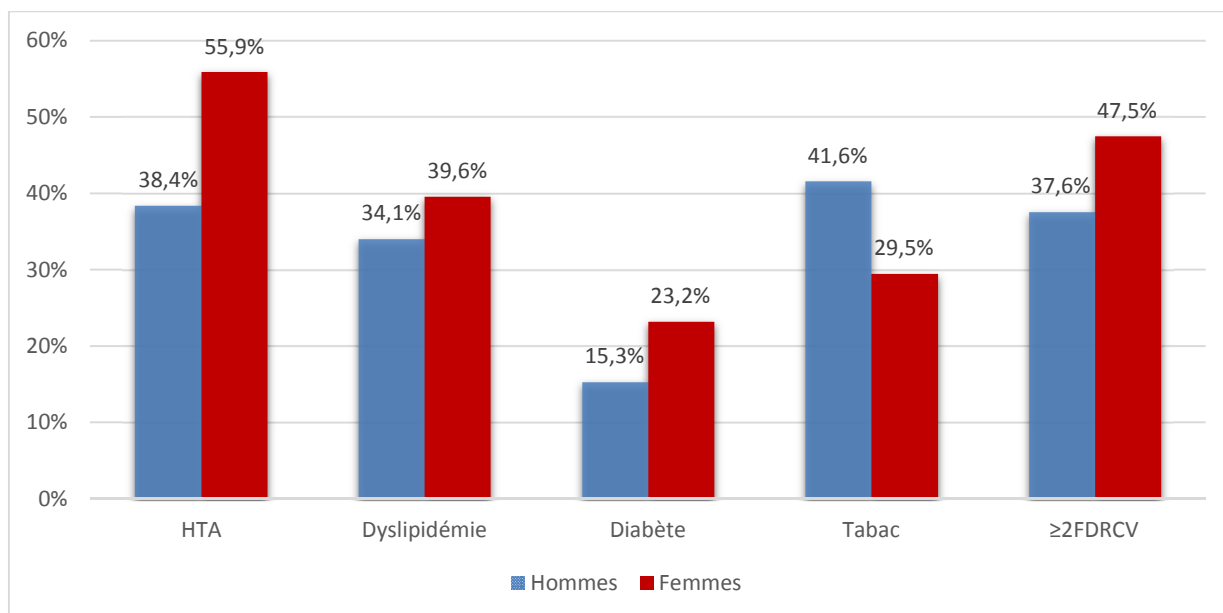
La femme partage des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels avec l'homme, mais il existe des différences sur leur importance et leur poids relatif sur le risque cardiovasculaire. De plus, leur dépistage n'est pas suffisamment réalisé chez la femme, qui présente aussi des facteurs de risque spécifiques hormonaux.

### **1. Un impact plus délétère de certains facteurs de risque traditionnels sur le risque coronaire de la femme**

La prévalence des facteurs de risque augmente avec l'âge, et ce de manière plus importante chez la femme que chez l'homme pour certains facteurs de risque. D'après l'étude américaine de Framingham, les femmes sont très fréquemment porteuses d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire et plus de 80 % des femmes de plus de 45 ans en ont au moins deux (41,42).

Chez la femme coronarienne, certains facteurs de risque tels que le diabète et l'hypertension artérielle semblent être plus fréquents que chez l'homme (43,44). Dans le registre français du syndrome coronaire aigu FAST-MI et dans une étude multicentrique internationale réalisée chez des coronariens, les femmes avaient plus de diabète et d'hypertension artérielle que les hommes. Elles présentaient plus souvent plus de 2 facteurs de risque (Figure 10).

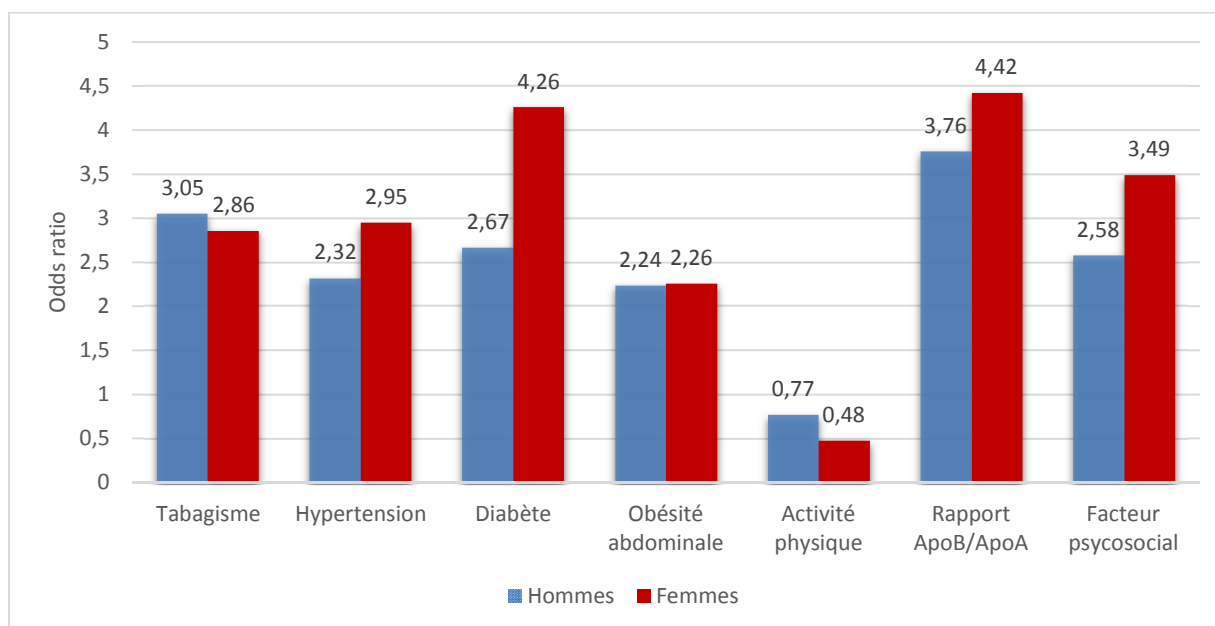
**Figure 10 : Distribution des facteurs de risque cardiovasculaire chez la femme coronarienne (44)**



Les différences étaient toutes significatives ( $p < 0,001$ )

L'étude INTERHEART (45) a montré que les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels avaient un impact différent sur la maladie coronaire selon le sexe. Dans cette étude cas-témoin menée dans 52 pays, les auteurs ont étudié la relation entre différents facteurs de risque et l'infarctus du myocarde. Ils ont calculé l'odds ratio (OR) de chaque facteur de risque selon le sexe ainsi que le risque attribuable en population (RAP), qui prend en compte la prévalence du facteur de risque dans la population. Des odds ratios similaires ont été enregistrés chez les femmes et les hommes pour l'association entre l'infarctus du myocarde, le tabagisme et la dyslipidémie. En revanche, le risque d'infarctus lié à l'hypertension, au diabète ou au facteur psychosocial apparaît plus important chez la femme (Figure 11). Les facteurs de risques modifiables constituent 90 % du risque d'infarctus du myocarde. Ainsi, 9 infarctus sur 10 pourraient être évités par le contrôle de ces facteurs de risque.

**Figure 11 : Association des facteurs de risque avec l'infarctus du myocarde chez les hommes et les femmes après ajustement sur l'âge, le sexe et la région d'après INTERHEART (45)**



### a. Diabète

Plusieurs études ont rapporté une incidence et une mortalité cardiovasculaires plus élevées chez la femme diabétique que chez l'homme diabétique. Le risque de maladie coronaire est multiplié par 3 chez la femme diabétique (6).

Dans FAST-MI, 26 % des femmes ayant présenté un infarctus du myocarde étaient diabétiques (43). Dans INTERHEART, le diabète avait un poids bien plus important sur le risque coronaire chez la femme que chez l'homme. Ceci a été confirmé dans une méta-analyse de 37 études prospectives, publiée en 2006. Le risque relatif de maladie coronaire fatale chez les patients diabétiques par rapport aux non-diabétiques était 50 % plus élevé chez la femme (RR=3,50) que chez l'homme (RR=2,06), après ajustement sur l'âge et les autres facteurs de risque cardiovasculaire (46). Cela s'explique par l'annulation probable de l'effet protecteur des œstrogènes sur le risque de maladie coronaire par le diabète. Celui-ci est, de plus, associé à une dysfonction endothéliale et des anomalies plaquettaires.

### b. Tabac

Selon les données de l'OMS, au cours du siècle dernier, la prévalence du tabagisme chez les femmes a considérablement augmenté dans l'ensemble des pays industrialisés, et se rapproche aujourd'hui de celle des hommes. En Europe, la

prévalence du tabagisme féminin est de 22 % (12). D'après le registre FAST-MI, il y avait moins de 40 % de femmes tabagiques en 1995 alors qu'il y en avait plus de 70 % en 2010 (43).

Le tabagisme, actif ou passif, est un facteur de risque majeur chez la femme, notamment chez la femme jeune. Ainsi, plus de 60 % des infarctus chez les moins de 60 ans sont attribuables au tabac. Fumer 3 à 4 cigarettes par jour multiplie par 3 le risque d'évènement cardiovasculaire. L'étude INTERHEART a confirmé que le tabagisme était le facteur de risque modifiable le plus fortement corrélé avec le risque d'infarctus du myocarde (45). Le risque de mortalité cardiovasculaire d'une femme fumeuse équivaut au risque d'une femme non fumeuse pesant 42 kg de plus (47).

Le tabagisme a aussi un impact délétère plus important sur le risque cardiovasculaire chez la femme que chez l'homme. Dans une récente méta-analyse de 2,4 millions de patients, par rapport à l'homme fumeur, la femme fumeuse a un risque augmenté de 25 % de développer une coronaropathie, après ajustement sur les autres facteurs de risque (48). Le risque de décéder d'une maladie cardiovasculaire serait 4 fois plus élevé chez la femme fumeuse par rapport à la non-fumeuse, alors que ce risque serait deux fois plus élevé chez l'homme fumeur par rapport au non-fumeur (49). La femme fumeuse présente son premier épisode d'infarctus du myocarde 13,7 ans plus tôt que la non fumeuse (contre 6,2 ans chez l'homme) (49).

Ce sur-risque chez la femme est encore accru par l'association à la contraception œstro-progestative, surtout après 35 ans.

L'arrêt du tabac diminue le risque cardiovasculaire et la mortalité. L'arrêt total permet de réduire ce risque d'un tiers à deux ans, et totalement à 5 ans. Le sevrage est, cependant, plus difficile à obtenir chez la femme que chez l'homme, avec des échecs et des rechutes plus nombreuses (50).

### **c. Obésité**

La prévalence de l'obésité augmente de manière alarmante chez la femme des pays développés. Elle s'accompagne de dyslipidémie, d'insulino-résistance, de diabète et d'hypertension artérielle, qui participent au risque coronarien des femmes obèses. En France, d'après l'étude ObEpi 2012, au cours des 10 dernières années, la prévalence de l'obésité a augmenté, principalement chez les femmes âgées de 18 à 25 ans. Depuis 2003, la prévalence de l'obésité était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (15,7 % versus 14,3 % ;  $p < 0,01$ ) (51).



Plus que l'indice de masse corporelle (IMC), la circonférence abdominale (CA) semble être mieux corrélée au risque cardiovasculaire chez la femme (52). L'obésité abdominale se développe surtout après la ménopause et est également associée aux autres facteurs de risque cardiovasculaire. De même, il semble que l'obésité, prise isolément, n'apparaît pas comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Son effet délétère se manifesterait plutôt au sein du syndrome métabolique (53, 54).

#### **d. Syndrome métabolique**

Il est défini par la présence de trois critères parmi les 5 suivants : circonférence abdominale  $\geq 88$ cm, triglycérides  $\geq 1,5$  g/L ou traitement hypolipémiant, HDL-cholestérol  $< 0,5$  g/L, hypertension artérielle définie par PAS  $\geq 130$  ou PAD  $\geq 85$  mmHg ou traitement antihypertenseur, glycémie à jeun  $\geq 1$  g/L ou diabète, traité ou non (55).

Il est associé de manière indépendante au risque de décès et d'évènements cardiovasculaires majeurs, contrairement à l'indice de masse corporelle, avec un risque multiplié par deux (53).

#### **e. Dyslipidémie**

Le profil lipidique se modifie avec l'âge chez la femme, du fait des modifications hormonales de la ménopause. Les œstrogènes naturels ont un effet bénéfique en diminuant le LDL-cholestérol et en augmentant le HDL-cholestérol. Après la ménopause, le LDL-cholestérol et le cholestérol total augmentent alors que le HDL-cholestérol diminue modérément (9). Près de 40 % des femmes après 55 ans ont une hypercholestérolémie. Un HDL-cholestérol bas est associé de manière plus importante au risque cardiovasculaire chez la femme que chez l'homme (54).

Les triglycérides sont également plus augmentés chez la femme à la ménopause que chez l'homme. L'hypertriglycéridémie est souvent associée à l'obésité et au diabète. Elle apparaît comme un facteur de risque plus important de maladie coronaire chez la femme que chez l'homme. Une méta-analyse de 17 études a en effet montré que le risque relatif de maladie coronaire lié à l'hypertriglycéridémie est de 32 % chez l'homme versus 76 % chez la femme (54).

Bien que l'efficacité des statines en prévention primaire et secondaire soit similaire dans les deux sexes, elles sont moins prescrites chez la femme (56).

#### **f. Hypertension artérielle**

L'incidence de l'hypertension artérielle augmente avec l'âge, et ce de manière plus importante chez la femme. Sa prévalence est plus élevée chez la femme, après

la ménopause, que chez l'homme du même âge (12). Près d'une femme sur deux est hypertendue à 45 ans. Elle est 2 à 3 fois plus fréquente en cas de contraception orale avec œstrogènes de synthèse.

L'hypertension artérielle est un des facteurs de risque les plus fréquents chez la femme coronarienne avec 68 % des femmes hypertendues dans FAST-MI (44). Dans INTERHEART, le risque d'infarctus lié à l'hypertension apparaissait plus important chez la femme : l'hypertension artérielle était responsable de 29 % des infarctus chez la femme contre 15 % chez l'homme (43).

### **g. Facteur psychosocial**

Le stress, les troubles anxio-dépressifs et le faible niveau socioéconomique touchent particulièrement les femmes. En France, d'après un rapport de la DRESS (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques) datant de 2009, elles sont environ deux fois plus nombreuses que les hommes à souffrir d'un épisode dépressif. Cela semble s'expliquer, entre autres, par le fait qu'elles soient plus nombreuses à être en situation socio-économique défavorisée (57).

Ces facteurs de risque psycho-sociaux sont corrélés à la maladie coronaire de manière plus importante chez la femme que chez l'homme. Dans INTERHEART, le facteur psychosocial apparaissait aussi puissant chez la femme que l'hypertension artérielle et le diabète. Le stress épisodique dans la vie professionnelle et personnelle augmentait le risque d'infarctus du myocarde de 45 % alors que le stress permanent l'augmentait de 117 % (43).

Il paraît donc indispensable d'évaluer et de prendre en charge le stress psychosocial chez la femme du fait de son impact majeur sur le risque cardiovasculaire. En 2012, l'ESC y a consacré un chapitre dans ses nouvelles recommandations sur la prévention cardiovasculaire.

### **h. Sédentarité**

La sédentarité est un facteur de risque plus fréquent de maladie cardiovasculaire chez la femme. Dans INTERHEART, la sédentarité était responsable de 12,2 % des infarctus, après ajustement sur les autres facteurs de risque. Selon une récente étude, chez les femmes à partir de l'âge de 30 ans, le risque attribuable à la sédentarité rattrapait ceux imputables au tabac, à l'hypertension artérielle, et au surpoids (58).

L'activité physique réduit à la fois le risque coronaire, mais aussi le risque de diabète de type 2. Ainsi, une activité physique modérée réduit de 50 % le risque de

maladie cardiovasculaire (59). Dans INTERHEART, l'activité physique protégeait plus la femme que l'homme avec une diminution du risque de 52 % versus 23 %. Les programmes de réadaptation sont pourtant moins souvent proposés à la femme qu'à l'homme, notamment après un infarctus du myocarde (60).

### **i. Syndrome d'apnée du sommeil**

Le syndrome d'apnée du sommeil est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Il est cependant sous diagnostiqué chez la femme du fait de symptômes souvent trompeurs (61).

Il doit être évoqué chez la femme lors des périodes de perturbations hormonales que sont la grossesse et la ménopause, notamment en cas de surpoids, d'hypertension artérielle gravidique, ou de diabète gestationnel.

## **2. Des facteurs de risque spécifiques à la femme**

### **a. Le risque hormonal**

Les hormones sexuelles jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie coronaire chez la femme. C'est ce qu'indique l'incidence de la maladie coronaire plus faible chez la femme jeune par rapport aux hommes de même âge alors qu'elle augmente après la ménopause ou chez les femmes avec hyperandrogénie (6). Les œstrogènes naturels provoquent une modification favorable du profil lipidique, un effet vasodilatateur artériel, une diminution du fibrinogène et de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'un effet antioxydant. Ils améliorent également la fonction endothéliale en augmentant la libération de facteurs vasodilatateurs de l'endothélium. Les modifications hormonales au cours de la vie d'une femme sont donc responsables d'un risque cardio-vasculaire spécifique. Les trois phases clés de la vie hormonale de la femme : « contraception, grossesse et ménopause », sont un temps privilégié d'évaluation du risque cardiovasculaire (13). Les antécédents gynéco-obstétricaux doivent être intégrés dans la stratification du risque cardiovasculaire de la femme.

### **i. Contraception œstro-progestative (COP)**

La contraception par œstrogènes de synthèse est la plus utilisée en France (62). Elle agit sur l'athérosclérose, la thrombose et la vasomotricité artérielle par son action sur le métabolisme lipidique et glucidique, la pression artérielle, l'anti-agrégation plaquettaire, les facteurs de coagulation et l'endothélium.

D'après les grandes cohortes américaines et danoises, le risque artériel (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) est dix fois moins important

que le risque veineux avec un risque coronarien multiplié par 1,5 à 2 (63,64). Une méta-analyse récente de 11 études a mis en évidence un risque d'infarctus du myocarde multiplié par 1,7 (2,9 pour les premières générations, 2,1 pour les deuxièmes générations et 1,8 pour les troisièmes générations) (65).

Ce risque artériel dépend fortement des facteurs de risque associés, le tabagisme arrivant loin devant, suivi de l'âge. Avant, mais surtout après 35 ans, l'association « tabac-COP » majore significativement le risque d'accident thrombotique artériel. De même, l'association « hypertension artérielle-COP » multiplie par 3 le risque d'accident ischémique cardiaque ou cérébral. La composition des pilules joue aussi probablement un rôle dans ce risque. Certaines études montrent même une disparition du sur-risque d'infarctus du myocarde chez les utilisatrices de pilule faiblement dosées en œstrogènes (63).

Au total, le risque d'infarctus du myocarde augmente de manière dose-dépendante, mais aussi âge-dépendante avec le tabac et la pilule. Ainsi, plus la contraception est fortement dosée en œstrogènes de synthèse, plus le nombre de cigarettes fumées est élevé, plus l'âge de la femme est avancé, plus le risque d'accident coronaire est élevé.

Le risque artériel s'avère faible surtout si les contre-indications sont respectées. Avant la prescription d'une COP, la recherche de facteurs de risque artériel est donc essentielle. Elle est contre-indiquée en cas d'obésité, d'un diabète, d'une hypertension artérielle ou d'un tabagisme, surtout après 35 ans, et en cas d'antécédents thromboemboliques artériels ou veineux. Le dépistage de ces facteurs de risque par un suivi clinique annuel et une biologie tous les 5 ans sont nécessaires. Leur découverte impose un changement de contraception. Des fiches d'aide à la prescription des contraceptifs oraux combinés ont été réalisées par la Haute Autorité de Santé (HAS). Une fiche spécifique explique comment identifier une femme à risque cardiovasculaire, et propose des niveaux d'éligibilité des contraceptifs en fonction des facteurs de risque présents (66).

## **ii. Grossesse**

La grossesse induit des changements hémodynamiques entraînant un stress important vasculaire et métabolique, véritable test pour de futurs évènements cardiovasculaires. Certaines complications de la grossesse notamment les désordres hypertensifs gravidiques et le diabète gestationnel, sont des facteurs de risque

cardiovasculaire indépendants et des marqueurs précoces d'évènements cardio-vasculaires.

L'hypertension artérielle gravidique et la pré-éclampsie sont des marqueurs prédictifs d'hypertension artérielle future et d'évènements cardio-vasculaires. Une méta-analyse a montré qu'en cas d'antécédent de pré-éclampsie, le risque de maladie coronaire est doublé (RR=2,16), le risque relatif d'hypertension est de 3,70 et d'accident vasculaire cérébral de 1,81 (67).

Le diabète gestationnel augmente le risque cardiovasculaire essentiellement par le développement ultérieur d'un diabète. En effet, après l'accouchement, le risque de développement d'un diabète de type 2 est multiplié par 7, avec un sur-risque en cas d'obésité ou de difficulté de perte de poids après la grossesse. Ainsi, 35 à 60 % de ces femmes vont développer un diabète de type 2 dans les 20 ans suivant leur grossesse (68).

### **iii. Ménopause**

La ménopause est définie par l'arrêt des cycles menstruels depuis plus d'un an. Son âge moyen en France est de 51 ans. Elle entraîne une augmentation du risque cardiovasculaire et coronaire par la perte de la protection hormonale, associée à une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels.

Les perturbations hormonales entraînent un syndrome métabolique et vasculaire avec une augmentation du diabète, de l'hypertension artérielle, de l'obésité, et de la dyslipidémie (Tableau 1) (54).

La carence ostrogénique représente aussi un facteur de risque d'athérosclérose coronaire. Une étude issue du programme WISE a étudié le taux d'hormones sexuelles chez des femmes pré-ménopausées bénéficiant d'une coronarographie pour suspicion d'ischémie myocardique. L'interruption du cycle ovulatoire avec hypo-estrogénie d'origine hypothalamique était associée à des lésions coronaires significatives angiographiques avec un risque multiplié par 7 de lésions coronaires obstructives chez ces femmes (69).

L'hystérectomie précoce ou la ménopause précoce avant 40 ans sont également des facteurs de risque cardiovasculaire, avec une espérance de vie raccourcie de 2 ans par rapport aux femmes ayant une ménopause normale ou tardive (12). D'après la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), cohorte américaine multicentrique, la ménopause précoce est un prédicteur fort de maladie coronaire, avec un risque doublé, après ajustement sur les autres facteurs de risque (70).

**Tableau 1 : Effets de la ménopause sur les facteurs de risque cardiovasculaire (54)**

<b>Profil lipidique</b>	Augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides Diminution du HDL-cholestérol
<b>Pression artérielle</b>	Augmentation de la rigidité artérielle Augmentation de la prévalence de l'HTA
<b>Métabolisme glucidique</b>	Augmentation de l'insulino-résistance Augmentation de la prévalence du diabète
<b>Obésité</b>	Redistribution des graisses avec obésité abdominale Augmentation de la prévalence de l'obésité
<b>Syndrome métabolique</b>	Augmentation de la prévalence du syndrome métabolique

#### **iv. Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM)**

Suite aux premières études épidémiologiques, on pensait que le THM était bénéfique sur le risque cardiovasculaire et il était prescrit en prévention cardiovasculaire.

Puis, en 2002, l'étude Women's Health Initiative (WHI), vaste étude randomisée américaine très médiatisée, a montré une augmentation des événements cardiovasculaires et du cancer du sein en cas de prescription de THM. Cette publication a entraîné une chute drastique des prescriptions de THM dont les conséquences se font encore ressentir aujourd'hui (71).

Depuis, ces résultats ont été remis en cause par des études plus récentes et l'analyse de sous-population de l'étude WHI. En effet, les femmes de WHI étaient souvent obèses, avec une moyenne d'âge élevée, dont un grand nombre était à plus de 10 ans de ménopause. La notion de fenêtre d'intervention du traitement hormonal de la ménopause sur ses effets positifs ou délétères a alors été évoquée (72). Les œstrogènes auraient un rôle préventif s'ils sont pris dès l'installation de la ménopause, avant la constitution des plaques d'athérome avec risque de rupture de plaque. À l'inverse, les œstrogènes auraient un effet négatif et aggravant lorsque le traitement est institué à distance de la ménopause alors que les plaques d'athérome sont déjà constituées. Le THM prescrit aux femmes de 50 à 59 ans n'augmente pas le risque cardiovasculaire chez les femmes en bonne santé et pourrait même le diminuer (73,74).

En 2012 ont été présentés les résultats de l'étude KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) (73). Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle versus placebo qui a duré 4 années. Elle a inclus 727 femmes de 42 à 58 ans avec une moyenne d'âge de 52 ans à l'inclusion (contre 63 ans pour la WHI) réparties en 3 groupes : un groupe placebo, un groupe traité par œstrogènes faibles doses par voie orale associés à de la progestérone et un groupe par œstrogènes voie transdermique associés à de la progestérone. L'athérome, évalué selon l'épaisseur intima-média carotidienne (mesurée par ultrasons) et les calcifications des artères coronaires (évaluées par tomographie), n'a pas été aggravé par le THM. De même, il n'y avait pas de modification tensionnelle quelle que soit la voie d'administration. Les œstrogènes par voie orale ont été associés à une augmentation du HDL-cholestérol et une diminution du LDL-cholestérol, mais une augmentation des triglycérides. Les œstrogènes par voie percutanée n'ont pas modifié le profil lipidique. Dans les groupes THM, il y a eu un effet positif du traitement sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, l'humeur, la sexualité et la densité osseuse. L'étude KEEPS a souligné l'intérêt du THM chez les femmes en début de ménopause. Elle a conforté le rôle important de la dose d'œstrogènes, de la voie d'administration et du type de progestatif utilisé.

En octobre 2012, a été publiée une étude randomisée danoise : THM versus pas de traitement chez 1 006 femmes avec un âge moyen à l'inclusion de 50 ans. Le THM a été prescrit dès l'installation de la ménopause (74). Les auteurs ont conclu qu'après 10 ans de traitement hormonal, les femmes traitées dès l'installation de la ménopause présentaient un risque réduit de mortalité toute cause, d'accidents cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde, sans risque augmenté de cancer, de thromboses veineuses ou d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Ainsi, les publications les plus récentes tendent à montrer que des doses habituelles d'estrogènes n'augmentent pas voire peuvent diminuer les maladies coronariennes et la mortalité toutes causes confondues pour les femmes de moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause.

Finalement, un consensus international sur le traitement hormonal de la ménopause, à l'initiative de l'International Menopause Society (IMS), a été rédigé en 2012 (75). L'option d'un THM doit être une décision individuelle fondée sur un objectif de qualité de vie. La décision d'instaurer le traitement doit tenir compte des facteurs de risque comme l'âge, la durée de la ménopause, les risques thromboemboliques,

vasculaires (coronaropathie ou accident vasculaire cérébral) et de cancer du sein. Le THM doit être initié dans la fenêtre d'intervention thérapeutique. Les données actuelles ne justifient pas, cependant, l'utilisation du THM en prévention cardio-vasculaire ou après 10 ans de ménopause.

### **b. Inflammation**

Les maladies auto-immunes médiées par l'inflammation telle que la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou le lupus érythémateux disséminé (LED) sont 2 à 50 fois plus fréquentes chez la femme. Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans cette population.

Une étude montrait que les femmes de 35 à 44 ans, présentant un LED, avaient 50 fois plus de risque de présenter un infarctus du myocarde que celles qui en étaient indemnes (76). Dans la PR, la mortalité coronaire était augmentée de 59 % par rapport à la population générale. D'après une étude danoise, la PR se révélait être un facteur de risque cardiovasculaire aussi important que le diabète. Le risque de développer un infarctus du myocarde était de 1,7, que ce soit chez les patients avec une PR ou chez les patients diabétiques ( $p=0,64$ ) (77). L'augmentation du risque cardiovasculaire observée dans ces pathologies semble être d'origine multifactorielle. Les facteurs pro-inflammatoires spécifiques à la maladie jouent un rôle important dans la survenue de l'athérosclérose, et paraissent également potentialiser l'effet des facteurs de risque traditionnels (78).

De manière générale, la protéine C réactive (CRP) est plus élevée chez la femme que chez l'homme. Or, la CRP est corrélée aux événements cardiovasculaires et aux autres marqueurs de risque tels que le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et l'insuffisance cardiaque (6, 54).

Le rôle de l'inflammation dans la différence de la maladie coronaire selon le sexe a de fait été suggéré. La prise en compte de l'inflammation s'avère utile pour améliorer la stratification du risque chez la femme (13).

### **3. Les scores de risque cardiovasculaire**

L'étude INTERHEART a clairement démontré l'effet synergique des facteurs de risque cardiovasculaire. De nombreux scores de risque ont été développés pour la stratification du risque chez le patient asymptomatique.

Le score de risque le plus connu est le score de Framingham. C'est un score de risque global qui utilise les facteurs de risque traditionnels que sont l'âge, le tabac, la



pression artérielle, le diabète et le taux de cholestérol. Il classifie le risque d'évènements coronaire (décès d'origine coronaire ou infarctus du myocarde) à 10 ans en « bas », « intermédiaire » ou « haut ». Le niveau de risque détermine l'intervention thérapeutique notamment sur le cholestérol et la pression artérielle.

Cependant, il a été démontré que, chez la femme, le score de Framingham et les facteurs de risque traditionnels sous-estiment le risque cardiovasculaire. En effet, ce score classe plus de 80 % des femmes à « bas risque » avant 70 ans et même jusqu'à 80 ans, trois quarts des femmes ayant un risque inférieur à 10 % (79). Or, la classification en risque faible implique l'absence de traitement des facteurs de risque ou de règles hygiéno-diététiques d'après Framingham. Dans une étude réalisée chez près de 2500 femmes non diabétiques et asymptomatiques d'âge moyen 55 +/- 10 ans, 90 % étaient classées à « bas risque », 10 % à risque « intermédiaire » et aucune à « haut risque ». De plus, 84 % des femmes à « basrisque » avaient des calcifications coronaires significatives (80).

Près de 20 % des évènements coronaires chez la femme surviennent en l'absence des facteurs de risque majeurs utilisés dans le score de Framingham. A l'inverse, certaines femmes, malgré la présence de facteurs de risque, ne présentent pas d'évènement coronaire (44). La compilation des facteurs de risque traditionnels sous-estime donc le risque chez la femme. Il y a nécessité d'un score spécifique avec utilité de nouveaux biomarqueurs pour aider cette stratification. D'autres scores existent, notamment le score européen SCORE, mais ils n'ont pas fait la preuve d'une meilleure stratification chez la femme.

Un score de risque spécifique à la femme a été développé : le score de Reynolds (81). Il inclut, outre des facteurs de risque traditionnels, l'antécédent familial de maladie cardiovasculaire, l'HbA1c et la CRP ultrasensible. Ce score reclasse 43 % des femmes à risque « intermédiaire » selon Framingham vers un risque « bas » ou « haut ». Il s'avère donc plus précis pour la stratification du risque cardiovasculaire chez la femme.

Plus récemment, pour prendre en compte les spécificités du risque cardiovasculaire chez la femme, Mosca a publié pour l'AHA en 2011 une mise à jour de ses recommandations pour la prévention du risque cardiovasculaire de la femme (13). Cette classification prend en compte des facteurs de risque spécifiques de la femme notamment le risque hormonal et des situations à risque plus délétères. La femme est désormais soit à « haut risque cardiovasculaire », soit à « risque cardiovasculaire » soit en « situation idéale de santé cardiovasculaire » si elle ne

présente pas de facteur de risque avec une hygiène de vie parfaite (Tableau 2). Des recommandations thérapeutiques adaptées découlent de cette classification avec chez toutes les femmes, des mesures hygiéno-diététiques (Tableau 3).

**Tableau 2 : Classification du risque cardiovasculaire chez la femme d'après les recommandations de l'AHA (13)**

Niveau de risque	Critères cliniques
<b>Risque élevé (au moins un des éléments suivants)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Maladie coronaire</li> <li>— Maladie cérébro-vasculaire</li> <li>— Artériopathie oblitérante des membres inférieurs</li> <li>— Anévrisme de l'aorte abdominale</li> <li>— Insuffisance rénale chronique ou terminale</li> <li>— Diabète</li> <li>— Score de risque de Framingham à 10 ans <math>\geq 10</math> %</li> </ul>
<b>À risque <math>\geq 1</math> FRCV majeur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Tabagisme</li> <li>— Diététique inappropriée</li> <li>— Sédentarité</li> <li>— Obésité, surtout centrale</li> <li>— PAS <math>&gt; 120</math> mm Hg, PAD <math>&gt; 80</math> mm Hg ou HTA traitée</li> <li>— Cholestérol total <math>&gt; 2</math> g/l, HDL-C <math>&lt; 0,5</math> g/l ou dyslipidémie traitée</li> <li>— Syndrome métabolique</li> <li>— Fibrillation auriculaire</li> <li>— Athérosclérose infra-clinique (calcification coronaire, plaque carotidienne ou EIM élevée)</li> <li>— Adaptation cardiovasculaire faible à l'effort ; anomalie de récupération de la fréquence cardiaque à l'arrêt de l'entraînement</li> <li>— Antécédent familial de maladie cardiovasculaire au premier degré avant 55 ans chez l'homme et avant 65 ans chez la femme</li> <li>— Maladie systémique auto-immune</li> <li>— Antécédents d'HTA gravidique, de pré éclampsie, de diabète gestationnel.</li> </ul>
<b>Situation idéale (tous les critères)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Aucun facteur de risque traité ou non</li> <li>— Activité physique régulière, alimentation équilibrée.</li> </ul>

**Tableau 3 : Recommandations pour la prévention cardiovasculaire chez la femme d'après l'AHA (13)**

Niveau de risque	Recommandations	Niveau de recommandation
<b>Pour toutes les femmes</b>	Arrêt du tabac Activité physique Alimentation équilibrée Contrôle du poids	Classe I
<b>Femmes à risque</b>	Contrôle de la pression artérielle Contrôle du cholestérol si > 1,9 g/L	Classe I
	Aspirine	Classe II
<b>Femmes à risque élevé</b>	Réadaptation après évènement cardiaque Contrôle de la pression artérielle Contrôle du cholestérol avec cible LDL-c < 1 g/L Traitement du diabète IEC (ARA II en deuxième intention) Bétabloquant	Classe I
	Contrôle du cholestérol avec cible LDL-c < 0,7 g/L pour les femmes à très haut risque Aspirine Supplémentation en acides gras oméga-3	Classe II

### **C. Une symptomatologie particulière de la maladie coronaire chez la femme, à l'origine d'un sous diagnostic**

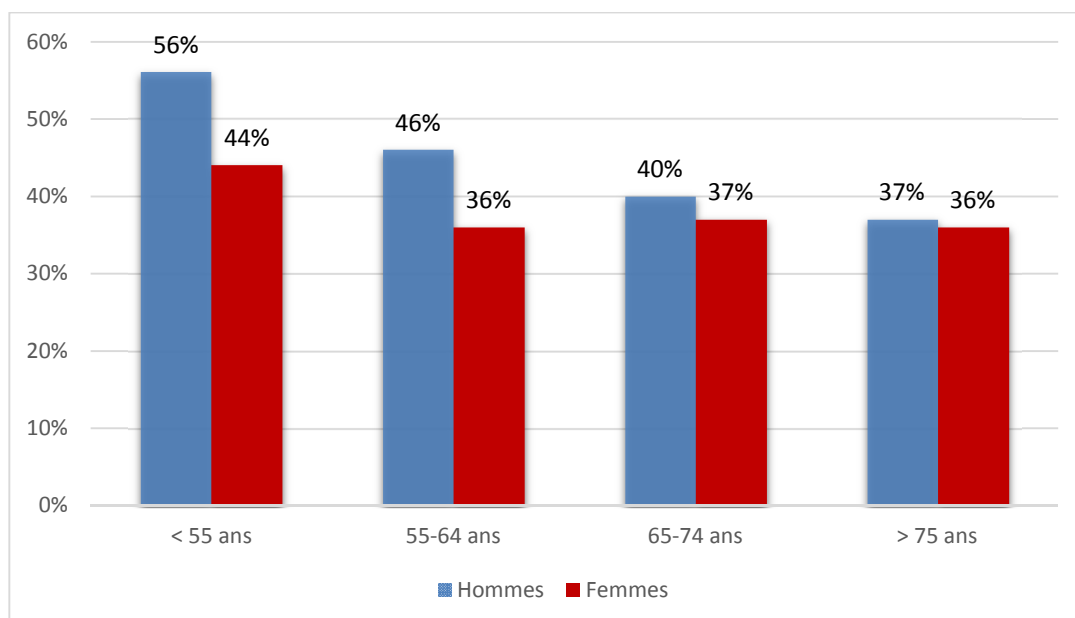
La présentation clinique et la symptomatologie de la maladie coronaire montrent des particularités très trompeuses chez la femme. D'autant plus que la performance des examens non invasifs diagnostiques n'est pas la même que chez les hommes. La prise en charge est donc rendue plus compliquée par des tableaux cliniques plus spécifiques, liés à une physiopathologie particulière. Une perception biaisée de la maladie coronaire de la femme par les patientes elles-mêmes et les médecins, couplée à une méconnaissance des symptômes féminins, conduit souvent à des erreurs diagnostiques et à une mauvaise orientation.

#### **1. Présentation clinique**

L'angor stable est la présentation la plus fréquente de la maladie coronaire de la femme. Elle est plus fréquente que chez l'homme (sex ratio 1,20) (82).

Les femmes ont aussi plus souvent que les hommes une présentation aiguë de la maladie coronaire avec infarctus du myocarde inaugural sans prodromes. Ainsi, en cas de mort subite, il n'était pas connu d'antécédent cardiaque pour 2 femmes sur 3. Les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-) et l'angor instable sont plus fréquents que les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+) (Figure 12). Cela est plus marqué chez la femme jeune, alors que la présentation chez la femme plus âgée se rapproche de celle de l'homme. La physiopathologie différente chez la femme jeune, avec plus d'angor sans obstruction coronaire, pourrait expliquer cette différence (83). Les femmes ont aussi plus couramment des troponines négatives.

**Figure 12 : Présentation sous forme de SCA ST+ selon le sexe et l'âge à partir des 10 253 patients de l'Euro Heart Survey (83)**



*L'interaction entre l'âge et le sexe était significative ( $p < 0,0001$ )*

## 2. Des symptômes atypiques

Le diagnostic de maladie coronaire est plus difficile chez les femmes, car leurs symptômes sont différents de la description classique de l'angor typique, défini à partir de populations majoritairement masculines. Le rôle des œstrogènes dans la modulation de la nociception pourrait être une explication.

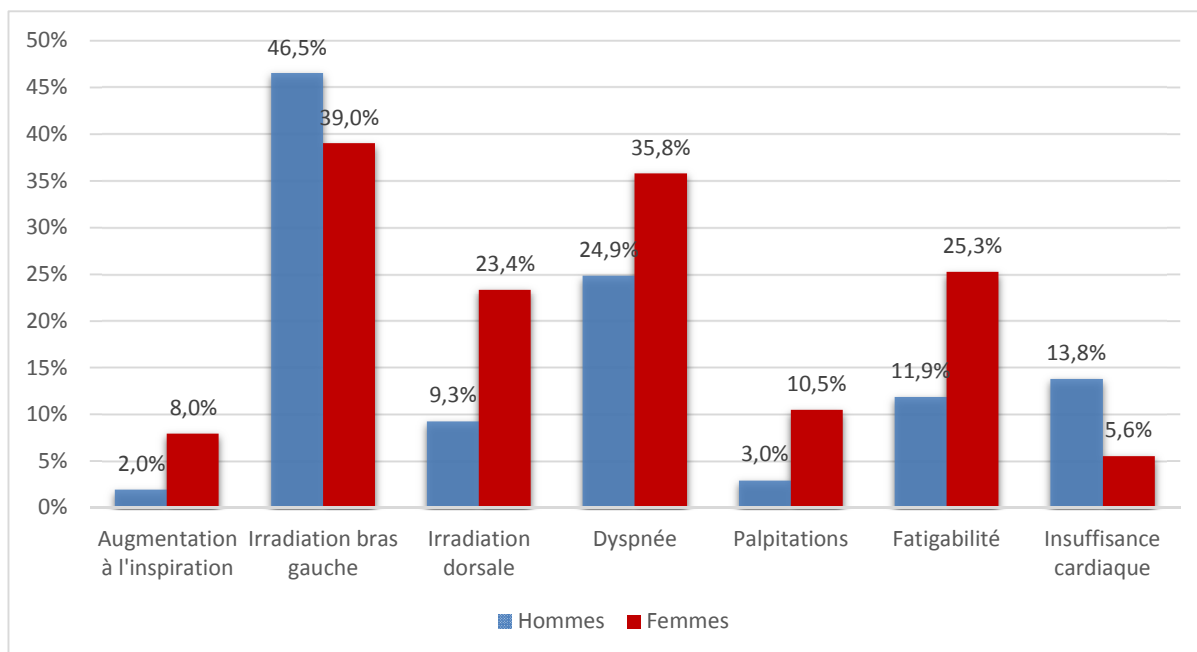
La douleur thoracique typique est le plus fort prédicteur de syndrome coronarien aigu aussi bien chez la femme que chez l'homme. Cependant, la même symptomatologie chez la femme ne prédira pas l'obstruction coronaire comme chez l'homme du fait d'une physiopathologie particulière.

Les femmes ont plus fréquemment une présentation aiguë inaugurale que les hommes, qui ont souvent des douleurs prodromiques. Chez la femme, il n'existe pas de douleur précoce dans plus de la moitié des cas de SCA. Les signes prodromiques sont fréquents, mais souvent trompeurs ou peuvent passer inaperçus. La douleur est rarement le premier symptôme. C'est ce qu'a démontré une étude américaine menée chez 515 femmes ayant présenté un infarctus du myocarde : la présentation aiguë était plus fréquente que les prodromes. Le prodrome le plus fréquent était une fatigue inhabituelle (70,7 %) puis venaient les troubles du sommeil (47,8 %) et la dyspnée (42,1 %) ; seulement 29,7 % des femmes rapportaient une douleur précoce (84).

Les symptômes sont également différents à la phase aiguë. La douleur reste généralement le symptôme le plus fréquent, mais elle est parfois absente, plus frustrée à type de fatigabilité ou de localisation inhabituelle épigastrique ou abdominale. D'autres symptômes trompeurs peuvent prédominer comme la dyspnée, des sueurs, des signes digestifs, une faiblesse généralisée ou une anxiété. Ainsi, dans cette même étude américaine, à la phase aiguë, le symptôme le plus fréquent était la dyspnée (57,9 %), puis suivaient la faiblesse généralisée (54,8 %), et la fatigue (42,9 %) alors que 43 % des femmes n'avaient pas de douleur thoracique aiguë (85). Dans une méta-analyse de 69 études, Canto et al. rapportent que l'absence de douleur thoracique ou d'inconfort en cas d'infarctus du myocarde était plus fréquente chez la femme que chez l'homme (37 % vs 27 %) (86).

Les mêmes constatations ont été faites dans l'observatoire CASSANDRE (Causes, Analyse de la Sous-évaluation des Syndromes coronaires Aigus et des Disparités en France chez les femmes). Ce registre multicentrique français constitué de 319 patients a été mis en place par la Société Française de Cardiologie (SFC) pour étudier les pratiques cliniques et les disparités entre hommes et femmes dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus (87). Il rapporte également une atypie de la symptomatologie du syndrome coronarien aigu chez la femme. La douleur thoracique était présente dans 70 % des cas dans les deux sexes à la même intensité. Cependant, elle avait une irradiation plus volontiers dorsale et augmente plus souvent à l'inspiration chez la femme, ce qui peut être source d'erreur diagnostique. Une dyspnée, des palpitations et une fatigabilité étaient des plaintes plus fréquentes. Les femmes souffraient également plus d'insuffisance cardiaque concomitante (Figure 13).

**Figure 13 : Symptômes chez les hommes et les femmes présentant un syndrome coronarien aigu d'après CASSANDRE (87)**



*Les différences étaient toutes significatives ( $p < 0,05$ ).*

En situation stable, sont retrouvées les mêmes atypies. Les symptômes sont parfois sans lien avec l'effort et surviennent plutôt lors des activités quotidiennes ou lors de stress psychologique, ce qui est souvent source de sous-évaluation et de retard diagnostique.

C'est donc l'apparition de nouveaux symptômes, même atypiques, qui doit alerter le clinicien, plus que leur localisation thoracique ou leur survenue à l'effort.

### 3. Perception de la femme : la maladie coronaire méconnue

Les femmes méconnaissent le risque d'évènement coronaire. Elles ont tendance à sous-estimer leur douleur et à appeler ou consulter les services d'urgence moins souvent ou plus tard que les hommes. Cela participe au délai plus long de prise en charge de l'infarctus du myocarde chez la femme, notamment de moins de 65 ans.

Dans une étude américaine réalisée en 2009 par Mosca & al., lorsque les femmes étaient interrogées sur les signes de crise cardiaque, 56 % citaient la douleur thoracique, du cou, des épaules ou du bras, 29 % la dyspnée et 15 % les nausées. En 2012, la perception des femmes s'est un peu améliorée puisqu'elles étaient 18 % à reconnaître aussi les signes atypiques de crise cardiaque. En 2012, 65 % appelleraient les urgences (911) en cas de signes de crise cardiaque par rapport à 53 % en 2009 (4).

En France, l'observatoire CASSANDRE a permis de constater une méconnaissance des facteurs de risques cardiovasculaires et de la maladie coronaire par les femmes. En effet, 46 % des hommes et 30 % des femmes estimaient que l'infarctus du myocarde est moins fréquent chez les femmes. De plus, 8,2 % des hommes et 3,4 % des femmes estimaient qu'une femme ne peut pas avoir d'infarctus du myocarde. Même si elles connaissaient les signes d'un infarctus, les femmes pensaient moins souvent que les hommes, lors de l'apparition des premiers symptômes, être victimes d'un problème cardiaque (48 % contre 56 %), et encore moins d'un infarctus du myocarde (33 % contre 41 %). Le SAMU était appelé par 57 % des hommes et seulement 45 % des femmes. De plus, 40 % des hommes et 31 % des femmes croyaient que l'infarctus du myocarde était moins grave chez la femme. Les facteurs de risque étaient également méconnus avec seulement 55 % des hommes et 57 % des femmes qui savaient que le diabète augmentait le risque d'infarctus. Plus étonnant, 15 % des hommes et 27 % des femmes pensaient que le tabac n'augmentait pas le risque d'infarctus. D'autre part, les femmes consultent moins leur cardiologue, mais plus souvent leur médecin traitant que les hommes (87).

#### **4. Perception du médecin : des symptômes négligés et un retard diagnostique**

Les connaissances sur la maladie coronaire de la femme ont évolué ces dernières années notamment grâce à l'étude WISE menée aux États-Unis par le NHLBI. La perception de la maladie coronaire chez la femme s'améliore, mais des inégalités persistent. Ainsi, certains médecins, notamment les hommes, sont persuadés que la maladie coronaire est une pathologie masculine. Ils méconnaissent le risque cardiovasculaire spécifique de la femme qu'ils considèrent comme protégée par son statut hormonal.

Dans l'enquête de l'institut français d'opinion publique (IFOP), réalisée en 2011 pour la Fédération Française de Cardiologie (FFC) auprès de 401 médecins généralistes, seuls 54 % savaient que la maladie cardiovasculaire est la première cause de mortalité chez la femme alors que 35 % considéraient que c'était le cancer du sein et 9 % le cancer poumon (88).

Les médecins sont moins alertés par la symptomatologie douloureuse thoracique chez la femme et ont plus souvent tendance à conclure à une cause non cardiaque. Les femmes se voient souvent prescrire des anxiolytiques ou des antidépresseurs par des médecins qui confondent les symptômes atypiques de maladie coronaire avec les

troubles anxio-dépressifs (89). Dans une étude réalisée chez les patients se présentant aux urgences pour suspicion de syndrome coronarien aigu, le fait d'être une femme de moins de 55 ans était un facteur prédictif de non hospitalisation (OR 6,7) avec un taux augmenté de mortalité (90). Dans la méta-analyse de Canto et al, 34 % des femmes contre 27 % des hommes avaient un infarctus du myocarde non diagnostiqué (85). Pour le même niveau d'augmentation des troponines, les hommes avaient 50 % de chances supplémentaires d'avoir un diagnostic d'infarctus (86). Il s'agit d'une véritable perte de chance avec un retard diagnostique dans la prise en charge entraînant des conséquences plus graves.

## **D. Inégalités de prise en charge**

En plus du retard diagnostique et thérapeutique, les femmes sont également sous-traitées dans la maladie coronaire.

Alors que les recommandations européennes ou américaines ne font aucune différence en fonction du sexe pour la prise en charge de l'angor stable ou du syndrome coronaire aigu, des différences persistent dans le traitement de la maladie coronaire selon le sexe. Pourtant, tous les traitements ont la même efficacité chez l'homme et la femme. Les doses doivent cependant être adaptées, en prenant en compte le risque iatrogène, notamment hémorragique.

### **1. Des explorations non invasives ou invasives sous-utilisées chez la femme**

#### **a. Dans l'angor stable**

Les femmes bénéficient moins souvent d'examens complémentaires et ne sont pas aussi bien dépistées sur le plan coronaire que les hommes.

Dans l'étude PARITE, étude française portant sur la prise en charge de l'HTA et du risque cardiovasculaire global par les cardiologues libéraux, le dépistage de l'ischémie myocardique était significativement moins réalisé chez la femme : 44,2 % des hommes ont été dépistés contre seulement 22,6 % des femmes ( $p < 0,001$ ) (61).

Dans l'étude de l'Euro Heart Survey, les femmes bénéficiaient de 5 fois moins d'épreuves d'effort dans le cadre de l'angor stable, et ce même après ajustement sur l'âge, les comorbidités, la durée et la sévérité des symptômes, l'utilisation des traitements anti-angineux et la disponibilité de l'examen dans le centre. Le risque de faux positif de l'épreuve d'effort n'explique pas cette différence, car seul un quart des femmes ne bénéficiant pas d'épreuve d'effort ont eu une imagerie de stress (91). De



même, il y avait 40 à 50 % moins de coronarographies réalisées chez la femme que chez l'homme, après ajustement sur différentes variables, en particulier le résultat de l'épreuve d'effort. Dans CLARIFY, vaste étude menée auprès de 30 000 patients angineux stables, malgré plus d'angor (28 % vs 20 %) et plus d'ischémie aux tests non invasifs chez la femme, moins de coronarographies ont été réalisées (79,6 % vs 86,5 % chez l'homme,  $p < 0,0001$ ) (92).

### **b. Dans le syndrome coronaire aigu**

D'après Schiele et al., chez 3 510 patients issus du registre Franc-Comtois des syndromes coronariens aigus, malgré des caractéristiques initiales similaires, les hommes ont 57 % de chances supplémentaires d'avoir une coronarographie par rapport aux femmes (93). De même, en cas de SCA ST-, dans FAST MI, les femmes avaient significativement moins d'angiographie (86 % versus 92 %) (43). Dans l'étude CURE, l'angiographie était réalisée chez 39 % des femmes contre 45 % des hommes (94).

## **2. Un retard thérapeutique**

De manière générale, les femmes sont adressées plus tard pour une exploration coronaire que les hommes. C'est ce que montre l'étude SPIRIT WOMEN, étude interventionnelle chez 1600 femmes. Cette étude a été conçue pour évaluer l'efficacité du stent actif XIENCE à libération d'évérolimus chez la femme et pour recueillir des données de santé spécifiques aux femmes coronariennes. Le délai est 24 % plus court chez les hommes pour la réalisation de la revascularisation percutanée, les femmes étant adressées, en moyenne, 5 jours plus tard (95).

Dans le syndrome coronarien aigu, l'observatoire CASSANDRE nous révèle des disparités entre hommes et femmes, avec des délais de prise en charge plus longs chez la femme. En effet, 21 % des femmes sont prises en charge dans les trois heures suivant les premières manifestations cliniques, alors que 36 % des hommes sont pris en charge dans ce délai ( $p = 0,031$ ) (87).

D'après les données de CRUSADE, en cas de SCA ST-, les femmes bénéficiaient significativement moins d'électrocardiogramme réalisé dans les 10 minutes suivant leur admission à l'hôpital (25,2 % vs. 29,3 %). De plus, elles étaient moins souvent prises en charge par un cardiologue durant leur hospitalisation (53,4 % vs. 63,4 %) (96).

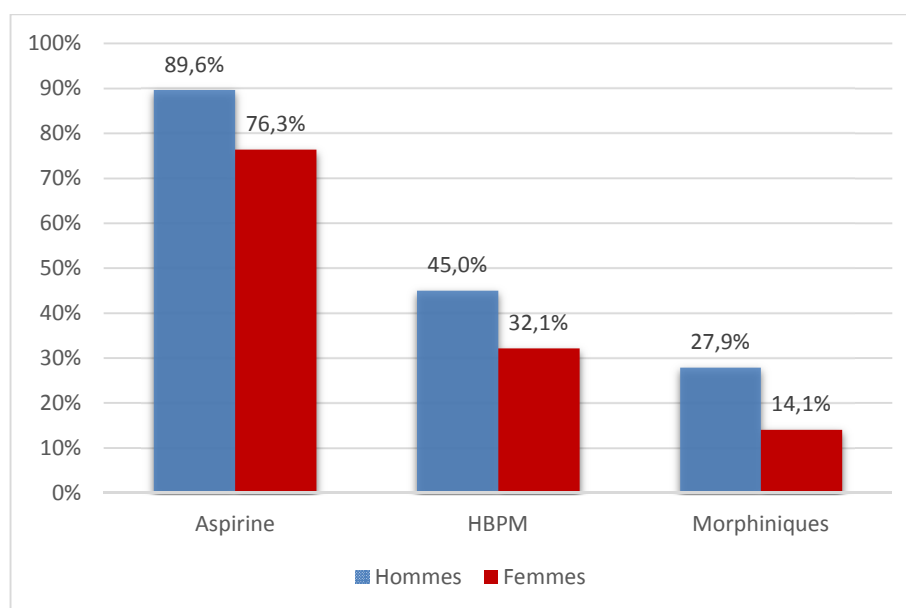
### 3. Un traitement médical moins intensif

Malgré les recommandations établissant leur bénéfice, plusieurs études ont montré que l'aspirine, les bêtabloquants, l'héparine et les statines étaient sous prescrits chez la femme, aussi bien en phase aiguë qu'à long terme (82, 92,97-99).

#### a. En phase aiguë d'infarctus

L'observatoire CASSANDRE rapporte un traitement médical moins souvent mis en œuvre chez la femme devant un syndrome coronaire aigu par rapport à l'homme. Les femmes recevaient significativement moins d'aspirine, moins d'héparine de bas poids moléculaire, et moins d'antalgiques morphiniques que les hommes alors que l'intensité de la douleur était identique (Figure 14). La thrombolyse était effectuée dans 5 % des cas féminins contre 15 % des cas masculins (81). D'autres études multicentriques ont fait les mêmes constatations (6, 96,97).

**Figure 14 : Traitement médical réalisé en phase aiguë d'infarctus du myocarde chez l'homme et la femme d'après CASSANDRE (87)**



*HBPM : Héparine de bas poids moléculaire. Les différences étaient significatives après ajustement sur l'âge et le type d'infarctus ( $p < 0,05$ ).*

Dans le cas des médicaments anti-thrombotiques, leur sous-utilisation ne peut pas s'expliquer uniquement par un risque iatrogène plus important, car il a été démontré qu'en cas d'ajustement des doses au poids et à la fonction rénale, le sur-risque hémorragique disparaissait chez la femme (96).

### b. En prévention secondaire

Après un infarctus du myocarde, les femmes reçoivent moins souvent de traitement médical (97, 98, 99). À la sortie d'hospitalisation, les femmes ont significativement moins d'aspirine (87,5 % vs. 90,4 %), de bêtabloquant (80,5 % vs. 82,7 %), et de statines (55,9 % vs. 63,4 %) que les hommes, alors que ces traitements sont indiqués (96).

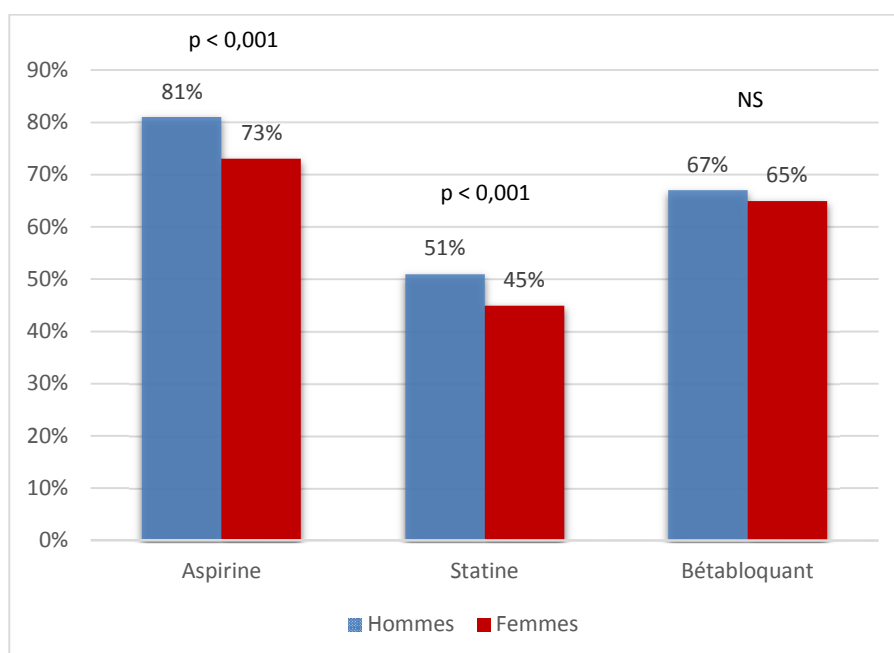
Selon une enquête des CDC (Centers for Disease Control), portant sur près de 30 000 consultations, les femmes ne bénéficiaient pas des mêmes conseils d'hygiène de vie que les hommes. Même lorsqu'elles avaient un diagnostic de maladie coronaire, moins de 10 % d'entre elles avaient un bon contrôle de leur cholestérol. Les objectifs cibles étaient moins souvent atteints chez la femme (99).

De même, les femmes bénéficient moins souvent de rééducation cardiaque après un évènement coronaire (100).

### c. Dans l'angor stable

Dans la cohorte de l'Euro Heart Survey comprenant 3779 patients angineux stables, de même que dans celle de CLARIFY, les femmes avaient significativement moins de statine, de bêtabloquants et d'aspirine à l'évaluation initiale et à 1 an de suivi (Figure 15) (91, 92). La présence de co-morbidités ou l'âge plus avancé peut expliquer en routine le moindre recours aux antiplaquettaires, mais pas aux autres traitements.

**Figure 15 : Différences de prise en charge thérapeutique dans l'angor stable d'après l'Euro Heart Survey (91)**



#### **d. En prévention primaire**

Les femmes bénéficient de moins de statine en prévention primaire alors que leur efficacité a été prouvée (91). De plus, les femmes sont moins souvent conseillées sur la nutrition, l'activité physique ou le contrôle du poids. À facteurs de risques égaux, les femmes sont moins traitées et les objectifs tensionnels ou de cholestérol sont moins souvent atteints (13). Les recommandations de prévention ne sont que rarement appliquées aux femmes alors même qu'elles pourraient être sensibles à ces arguments aux 3 phases de leur vie hormonale.

#### **4. Une revascularisation inégale**

Les femmes bénéficient moins souvent de coronarographies que les hommes. Par conséquent, elles sont moins souvent revascularisées par voie percutanée ou chirurgicale. Cette différence pourrait contribuer à la surmortalité féminine.

Pourtant, il a été démontré la même efficacité de la revascularisation dans les deux sexes pour le syndrome coronaire aigu et l'angor stable.

De plus, l'amélioration des techniques a diminué les problèmes liés au diamètre artériel plus petit chez la femme, pouvant rendre plus complexes les procédures. Les taux de succès de l'angioplastie se sont en effet améliorés, avec même de meilleurs résultats chez la femme en termes de resténose ou de thrombose pour les stents de nouvelle génération, d'après l'étude SPIRIT WOMEN (95). De même, l'abord radial a permis la diminution des complications vasculaires. Les résultats des traitements modernes sont donc aussi bons chez la femme. Les préjugés concernant les lésions coronaires qui seraient moins accessibles à la revascularisation n'ont plus lieu d'être grâce à l'amélioration des techniques modernes.

#### **a. Dans le SCA ST+**

D'après l'étude de Schiele, en cas de SCA ST+, les hommes avaient 72 % plus de chances d'être revascularisés par thrombolyse et 24 % de plus par voie percutanée (93). Le registre e-MUST, développé par l'Agence Régionale de Santé d'Île de France, recense en continu, les SCA ST+, pris en charge par les SAMU/SMUR d'Île-de-France. L'analyse des données du registre montre que les stratégies thérapeutiques précoces étaient moins souvent enclenchées chez la femme où le diagnostic semblait plus hésitant. La reperfusion en pré-hospitalier était réalisée chez 6,4 % des femmes contre 13,3 % des hommes (101). Pourtant, le bénéfice de la revascularisation précoce est identique dans les deux sexes.

### **b. Dans le SCA ST-**

En cas de SCA ST-, dans CURE, une angioplastie ou un pontage était réalisés chez 30 % des femmes et 40 % des hommes (94).

Pourtant, les travaux les plus récents ont montré une supériorité de la stratégie invasive chez la femme, initialement controversée. L'étude TACTICS TIMI en 2004 et la méta-analyse de 8 essais publiés en 2008 (102) ont montré que la stratégie invasive améliorait le pronostic. Ainsi, une stratégie invasive réduisait le risque de décès, de récurrences d'infarctus et de syndromes coronariens répétés de 19 à 27 % dans les deux sexes. Chez la femme, ce risque n'était, toutefois, pas diminué en cas de bas risque déterminé par le score TIMI avec troponines négatives.

Les recommandations ne diffèrent pas selon le sexe, mais elles sont moins souvent appliquées chez la femme, même en cas de haut risque déterminé par le score TIMI.

### **c. Dans l'angor stable**

Dans la cohorte de l'Euro Heart Survey, les femmes bénéficiaient de 3 fois moins de revascularisations percutanées ou chirurgicales (13 % vs 29 % chez l'homme) (91). L'explication parfois donnée pour cette différence est la moindre fréquence d'obstructions coronaires chez la femme. Cependant, même en cas de maladie coronaire avec obstruction significative confirmée à la coronarographie, il y avait moins de revascularisations chez la femme après ajustement sur l'âge, le diabète, la sévérité des symptômes, l'extension de la maladie coronaire et la fonction ventriculaire gauche (RR=0,70). À lésions coronaires égales, il y avait donc moins d'angioplasties.

De même, dans CLARIFY, les femmes étaient moins nombreuses à bénéficier de procédures de revascularisation, qu'il s'agisse d'angioplasties ou de pontages (p=0,0007) (92).

## **E. Pronostic de la maladie coronaire chez la femme**

De manière générale, la maladie coronaire chez la femme est de plus mauvais pronostic que chez l'homme.

### **1. Dans l'angor stable**

Dans l'angor stable, le pronostic semble être identique dans les deux sexes (92). Cependant, dans la cohorte de coronariens stables de l'Euro Heart Survey, bien qu'il n'y ait pas de différence de mortalité dans la population globale, en cas d'obstruction coronaire à la coronarographie, les femmes avaient un risque de décès ou d'infarctus

myocardique non fatal à 1 an multiplié par 2, après ajustement sur l'âge, la sévérité de l'atteinte coronaire et le diabète (91).

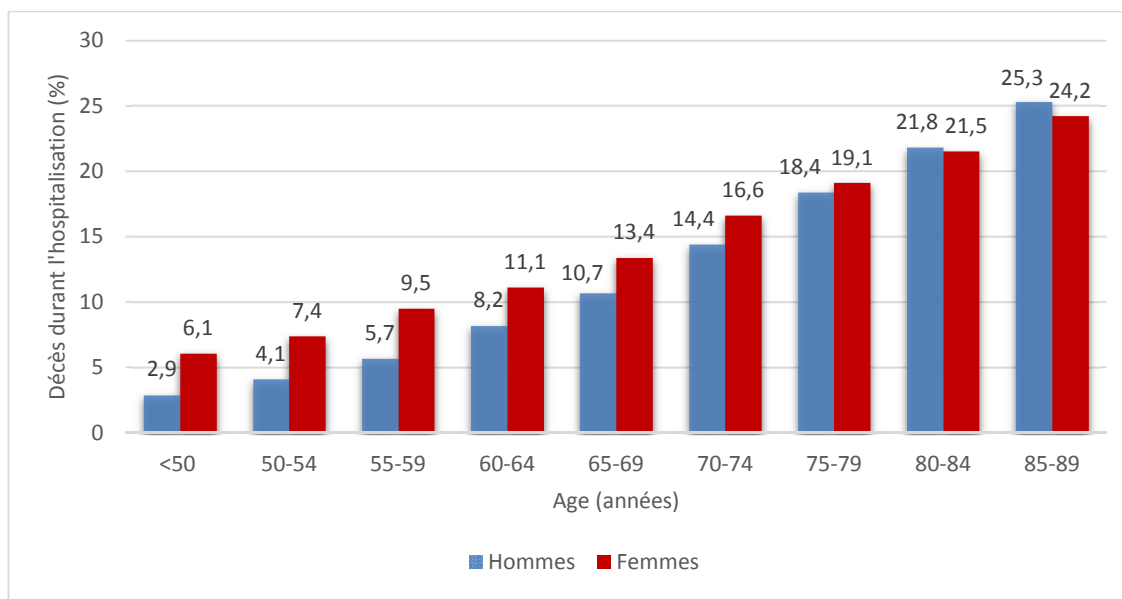
## **2. Dans le syndrome coronaire aigu**

Dans le syndrome coronaire aigu, les femmes ont une mortalité et une morbidité plus grandes que les hommes.

En France, d'après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de 2012, la mortalité intra-hospitalière d'un syndrome coronarien aigu chez la femme en 2008 était de 12,4 % versus 6 % chez l'homme. Cette différence se retrouvait dans toutes les classes d'âge, mais était plus importante chez la femme de moins de 55 ans avec un odds ratio à 1,73 vs 1,15 chez les femmes plus âgées. Plus la femme était jeune, plus la différence était importante (6). En plus de cette différence selon l'âge, la surmortalité était plus importante en cas de SCA ST+ que de SCA ST- .

Ce risque augmenté de décès chez la femme jeune a également été retrouvé dans une cohorte de 384 878 patients issus du National Registry of Myocardial Infarction-2 (NRMI-2). Les femmes jeunes avaient un taux de mortalité intra-hospitalière doublé par rapport aux hommes du même âge, en cas d'infarctus du myocarde (103). Après ajustement sur différents facteurs de risque, le sexe féminin demeurait un facteur de risque de mortalité intra-hospitalière avant 60 ans. Plus la femme était jeune, plus le risque relatif de décès était important par rapport à l'homme avec une augmentation de 11 % du risque par diminution de la tranche d'âge de 5 ans (Figure 16). Les femmes présentaient plus de choc cardiogénique et d'insuffisance cardiaque alors que l'altération de la fonction ventriculaire gauche était moins marquée.

**Figure 16 : Taux de mortalité intra-hospitalière après infarctus du myocarde chez les hommes et les femmes selon l'âge (103)**



*L'interaction entre l'âge et le sexe était significative ( $p < 0,001$ )*

Dans l'étude MONICA, réalisée à partir de trois registres français d'infarctus du myocarde, la surmortalité persistait à 28 jours, quelle que soit la tranche d'âge (104). À plus long terme, les courbes de mortalité se rejoignaient sauf chez la femme de moins de 60 ans où la létalité restait significativement supérieure (105). De plus, la femme présentait significativement plus de récurrences d'infarctus que l'homme avec 18 % des hommes et 35 % des femmes subissant un nouvel accident coronaire dans les 6 ans suivant le SCA (6). Cette surmortalité féminine se retrouvait également après utilisation de fibrinolytiques ou après revascularisation chirurgicale (6). Enfin, alors que l'incidence de la mort subite diminue chez l'homme, elle reste stable chez la femme. Il y a plus de femmes que d'hommes qui présentent une mort subite avant leur arrivée à l'hôpital (52 % versus 42 % chez l'homme) (6).

Les femmes présentent également deux fois plus de complications hémorragiques et vasculaires que les hommes après angioplastie. Le sexe féminin est un facteur prédictif de saignement majeur intra-hospitalier au cours d'un syndrome coronarien aigu (106). Ce risque peut être partiellement expliqué par un surdosage des médicaments, plus fréquent chez la femme. Le risque hémorragique est néanmoins plus important chez les femmes, même lorsqu'elles reçoivent les doses appropriées de médicament. Il y a également plus de complications liées à la voie d'abord chez la femme, probablement du fait d'un calibre artériel plus petit. Ces

complications hémorragiques et vasculaires contribuent à la morbidité et la mortalité de la femme hospitalisée pour syndrome coronaire aigu.

### 3. Causes de la surmortalité féminine

Plusieurs explications ont été avancées pour cette surmortalité féminine avec des données parfois controversées et dépendant du type de SCA.

Plusieurs travaux mettent en avant les différences liées au statut clinique. Les femmes coronariennes sont généralement plus âgées avec de plus nombreuses comorbidités, une présentation clinique plus aiguë et une sévérité plus importante de la maladie coronaire (43). Le rôle de l'âge est prépondérant dans toutes les études et l'ajustement sur l'âge réduit la surmortalité féminine. Un ajustement supplémentaire sur les facteurs de risque, les comorbidités et la gravité initiale réduit encore la surmortalité chez les femmes.

D'autres études ont mis en cause la prise en charge moins performante chez la femme avec un délai de traitement plus long, une sous-utilisation des procédures invasives à visée diagnostique et thérapeutique, un traitement médical moins intensif et moins de revascularisations (107). Dans l'étude de Schiele, un traitement similaire effacerait totalement le sur-risque chez la femme (93). Certains auteurs attribuent cette sous-utilisation à la différence d'âge et de comorbidités, rendant parfois le traitement plus difficile à mettre en œuvre chez la femme. Les procédures sont plus complexes avec un risque iatrogène plus important, lié à un calibre plus fin et plus sinueux des artères coronaires.

Cependant, tous ces facteurs ne suffisent pas à expliquer totalement la différence de mortalité entre les deux sexes, notamment chez la femme jeune. Dans l'étude de Vaccarino, les comorbidités, la sévérité de l'infarctus et la différence de prise en charge précoce n'expliquaient qu'un tiers de cette surmortalité qui restait 7 % plus élevée chez la femme, après ajustement sur ces facteurs (103). Dans NRMI-2, la surmortalité chez la femme jeune, par rapport aux hommes du même âge, survenait paradoxalement alors qu'elles avaient moins d'obstruction coronaire significative, des infarctus plus petits et une fonction ventriculaire gauche plus souvent préservée (103). Les raisons de cette différence ne sont pas encore clairement établies. Elles résident probablement dans des différences physiopathologiques encore imparfaitement comprises.



### **III. Modalités de détection et d'évaluation de la maladie coronaire chez la femme**

#### **A. Recommandations**

##### **1. Chez le patient asymptomatique**

L'ESC en 2013 (23) et l'AHA en 2010 (108) recommandent de :

- réaliser un électrocardiogramme de repos chez les hypertendus et les diabétiques (recommandation de classe IIa, C),
- mesurer l'épaisseur intima-media, l'indice de pression systolique et le score calcique au coroscanner en cas de risque intermédiaire (IIa, B),
- de réaliser un ECG d'effort en cas de risque intermédiaire et chez les adultes sédentaires reprenant une activité physique (IIb, B),
- de réaliser une imagerie de stress chez le diabétique, en cas d'hérédité familiale importante ou en cas de score calcique > 400 (IIb, C),
- de ne pas réaliser d'imagerie de stress en cas de risque bas ou intermédiaire (III).

Il est rappelé qu'il n'y a pas d'étude pour la prise en charge de ces patients avec un test pathologique, mais que le principe de la stratification du risque est le même que pour les patients symptomatiques. En cas de haut risque, la coronarographie peut être considérée, mais il n'y a pas d'étude ayant démontré l'amélioration du pronostic si elle est réalisée.

Les dernières recommandations de la Société Française de Cardiologie (SFC) en 2002 (109) renaient une indication du dépistage de l'ischémie myocardique dans les situations suivantes :

- sujets asymptomatiques de plus de 40 ans, ayant des facteurs de risque de maladie coronaire,
- sujets asymptomatiques de plus de 40 ans, exerçant une profession qui engage la sécurité collective,
- sujets souhaitant reprendre une activité sportive intense.

Il n'y a pas d'indication chez les patients asymptomatiques chez lesquels la probabilité pré-test de maladie coronaire est très faible, de l'ordre de 10 %.

## 2. Cas particulier du diabétique asymptomatique

Chez le diabétique, les recommandations de l'ALFEDIAM de 2004 (110) préconisent la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse en cas de :

- Patient diabétique de type 2 âgé de plus de 60 ans ou ayant un diabète reconnu depuis plus de 10 ans et présentant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels,
- Patient diabétique de type 1 âgé de plus de 45 ans et traité depuis plus de 15 ans et ayant au moins deux autres facteurs de risque traditionnels,
- Patient diabétique de type 1 ou 2 ayant, quels que soient l'âge ou le niveau des facteurs de risque traditionnels, soit une artériopathie des membres inférieurs et/ou un athérome carotidien, soit une protéinurie,
- Patient diabétique de type 1 ou 2 ayant, quel que soit l'âge, une micro-albuminurie avec au moins deux autres facteurs de risque traditionnels,
- Reprise d'une activité sportive par un sujet sédentaire âgé de plus de 45 ans.

Depuis, le bénéfice du dépistage de l'ischémie myocardique a été remise en cause. En effet, l'étude DIAD (111) n'a pas montré de bénéfice sur le pronostic du dépistage systématique chez les diabétiques à « bas risque » (patients asymptomatiques, sans antécédents cardiovasculaires et sans anomalies à l'ECG). La question reste débattue en 2015. D'autres études sont nécessaires pour mieux définir les caractéristiques des patients à dépister. Les recommandations 2013 de l'ESC sur le patient diabétique (112) concluent ainsi que le dépistage de l'ischémie myocardique doit être considéré chez des patients sélectionnés et considéré comme étant à « haut risque » (IIb).

## 3. Chez le patient symptomatique

L'ESC recommande de procéder en trois étapes pour l'évaluation de la maladie coronaire. Il n'est pas fait de différence en fonction du sexe.

La première étape consiste en la détermination de la probabilité pré-test. La douleur thoracique est classée en 3 catégories : angor typique, angor atypique ou douleur non angineuse (Tableau 4). La probabilité pré-test dépend des symptômes, des facteurs de risque cardiovasculaire et de la prévalence de la maladie selon l'âge (Tableau 5).

**Tableau 4 : Classification de la douleur thoracique selon l'ESC (d'après la classification de Diamond et Forrester) (23)**

<b>Angor typique</b>	3 critères parmi les suivants : - douleur rétro-sternale - provoqué par l'exercice - soulagé en quelques minutes par le repos ou les nitrés
<b>Angor atypique</b>	2 critères parmi les précédents
<b>Douleur thoracique non angineuse</b>	1 ou aucun critère parmi les précédents

**Tableau 5 : Probabilité pré-test en pourcentage d'obstruction coronaire en cas de douleur thoracique d'après l'ESC (23)**

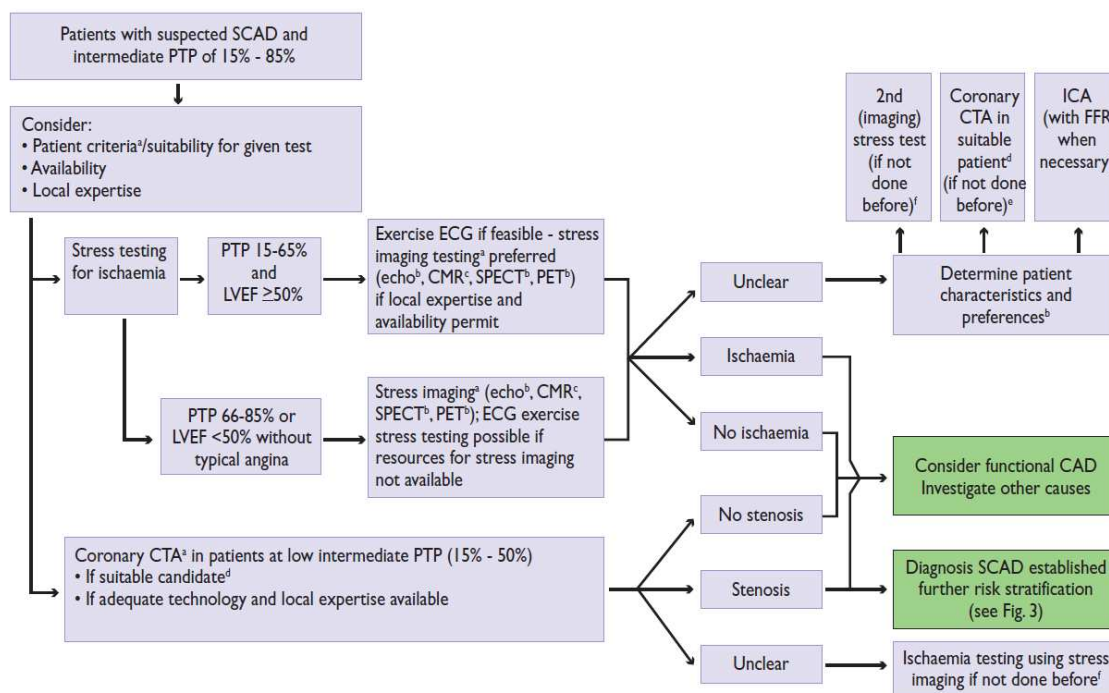
Age	Typical angina		Atypical angina		Non-anginal pain	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

La deuxième étape est la réalisation des tests d'ischémie non invasifs. L'interprétation des tests utilise l'approche bayésienne. Ils doivent donc être réalisés chez les patients à risque intermédiaire (probabilité pré-test entre 15 et 85 %). Il n'est pas recommandé de réaliser un test en cas de faible probabilité pré-test (<15%). La faible prévalence de la maladie, dans ce cas, entraîne un risque de faux positifs trop important (faible valeur prédictive négative). Le choix du test dépend de la probabilité pré-test (Figure 17). Si le premier test est litigieux, un deuxième test sera réalisé.

Après le diagnostic positif de maladie coronaire obstructive, la troisième étape est la stratification du risque d'évènement coronaire (probabilité post-test). Celui-ci dépend, entre autres, de la clinique et de la réponse au test d'ischémie. Cette stratification permet de sélectionner les patients qui bénéficieront d'un traitement invasif (revascularisation).

Les recommandations de l'AHA sont similaires. Elles se basent également sur la probabilité pré-test.

**Figure 17 : Stratégie de réalisation des tests d'ischémie non invasifs d'après l'ESC (23)**



SCAD : maladie coronaire significative, PTP : probabilité pré-test, LVEF : fraction d'éjection ventriculaire gauche, Coronary CTA : Coroscanner, CMR : Imagerie par résonance magnétique, SPECT : scintigraphie myocardique, PET : Tomographie par émission de positons, ICA : coronarographie

## B. Problèmes spécifiques à l'évaluation de la maladie coronaire chez la femme

Plusieurs éléments spécifiques de la maladie coronaire de la femme rendent les précédentes recommandations inadaptées à la femme pour l'évaluation du risque coronaire, des symptômes ou l'interprétation des tests d'ischémie myocardique.

### 1. Problème de l'estimation du risque en prévention primaire

Les facteurs de risque traditionnels sous-estiment le risque d'accident coronaire chez la femme. Ainsi, 20 % des évènements coronaires surviennent en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire majeurs. L'évaluation du risque chez la femme n'est pas complète sans prise en compte des facteurs de risque spécifiques et du risque hormonal.

L'évaluation du risque chez la femme doit prendre en compte les facteurs de risque traditionnels, les antécédents médicaux et les symptômes. Elle doit également tenir compte des antécédents gynéco-obstétricaux, du statut hormonal et de l'utilisation d'une contraception avec œstrogènes de synthèse ou d'un traitement

hormonal de la ménopause. La stratification du risque chez la femme doit être optimisée selon des scores spécifiques tels que le score de Reynolds ou selon des recommandations dédiées à la femme telles que celles de l'AHA (13).

## **2. Problème de l'évaluation des symptômes et de la probabilité pré-test**

Les recommandations de l'ESC décrivent l'évaluation de la probabilité pré-test de la maladie coronaire avant la réalisation des tests d'ischémie non invasifs ou de la coronarographie. Chez la femme, l'évaluation de cette probabilité est plus difficile à déterminer que chez l'homme. Elle suit un modèle masculin non adapté à l'atypie des douleurs chez la femme.

### **a. Une classification de la douleur non adaptée**

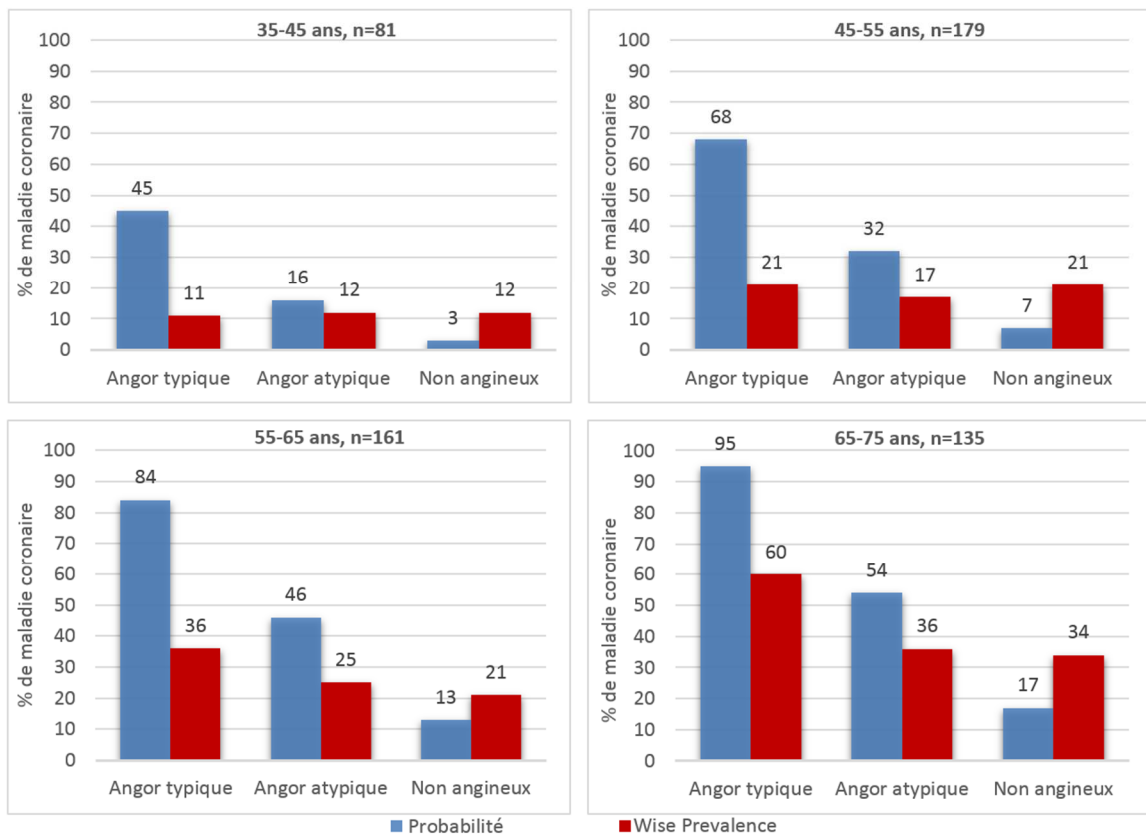
La classification utilisée dans les recommandations ESC repose sur une définition masculine. Elle n'est pas adaptée aux femmes qui présentent fréquemment des symptômes atypiques. Ainsi, chez elles, l'angor typique est moins prédictif de maladie coronaire. Les symptômes atypiques ne diminuent pas la probabilité de la maladie coronaire dans la même mesure que chez l'homme. L'évaluation de la douleur thoracique est un moins bon prédicteur de maladie coronaire chez la femme.

C'est ce qu'a démontré une étude issue de WISE chez 481 femmes adressées pour coronarographie (113). Les auteurs ont étudié la prédiction de la maladie coronaire par la classification traditionnelle de la douleur selon les trois critères repris par les recommandations de l'ESC (Tableau 4). Ils l'ont ensuite comparé à un second questionnaire développé spécialement pour la femme avec les signes atypiques (localisation, intensité, durée et déclencheurs de la douleur). Selon la classification « traditionnelle » ESC, une maladie coronaire était prédite chez 35 % des femmes avec un angor typique, 22 % avec angor atypique, 27 % avec des symptômes non angineux et 8 % en l'absence de symptômes. L'angor typique avait une sensibilité de 35 % et une spécificité de 77 %. Cela suggère un taux élevé de faux négatifs et de sous diagnostics chez la femme. La classification ESC n'est donc pas discriminante chez la femme. Les auteurs ont ensuite comparé la probabilité de maladie coronaire obstructive estimée et la prévalence de la maladie coronaire confirmée par la coronarographie chez les femmes de l'étude. La probabilité pré-test et la prévalence réelle de maladie coronaire étaient significativement différentes dans tous les groupes selon le type de symptômes. Les femmes avec une douleur « non angineuse » avaient

presque deux fois plus de maladie coronaire que ce qui était prédit par la probabilité pré-test. Après ajustement sur le diabète, le cholestérol total, le tabac et l'hypertension, l'association entre la classification de la douleur angineuse et la maladie coronaire n'apparaissait qu'au-delà de 55 ans. Elle augmentait ensuite avec l'âge (Figure 18). Aucun des trois critères de la douleur (rétro-sternale, à l'effort et cédant au repos ou sous nitrés) n'était prédictif, plus particulièrement chez la femme jeune. L'évaluation de la douleur angineuse est effectivement un faible prédicteur de la maladie coronaire chez la femme dont elle sous-estime la prévalence. Cela est particulièrement marqué chez la femme de moins de 55 ans, probablement du fait des différences physiopathologiques.

La prédiction de la maladie coronaire par les autres critères pris en compte dans le questionnaire spécifique dépendait de l'âge. Chez la femme de moins de 55 ans, la maladie coronaire était plus fréquemment retrouvée en cas de douleur dans les épaules, le bras ou la main ou en cas de douleur à type de brûlure, engourdissement ou poids dans la poitrine. À l'inverse, chez les femmes de plus de 55 ans, la douleur dans le cou était prédictive d'absence de maladie coronaire.

**Figure 18 : Comparaison de la probabilité de maladie coronaire selon la classification de Diamond et Forrester et la prévalence de maladie coronaire selon les différentes classes d'âge chez la femme (113)**



La prédiction de la maladie coronaire peut ainsi être améliorée par la prise en compte d'autres caractéristiques de la douleur plus spécifiques chez la femme. Des outils plus précis s'avèrent nécessaires pour guider la sélection des femmes en vue de la réalisation des tests d'ischémie. Une attention particulière doit être donnée aux symptômes, en recherchant des signes atypiques, mais plutôt évocateurs chez la femme.

#### **b. La maladie coronaire non obstructive non évaluée par la probabilité pré-test**

La deuxième difficulté pour l'évaluation de la probabilité pré-test chez la femme est la forte prévalence d'absence de sténose coronaire significative. La probabilité pré-test estime le risque d'obstruction coronaire. Or, le pronostic de ces femmes avec ischémie myocardique sans sténoses significatives n'est pas bénin non plus.

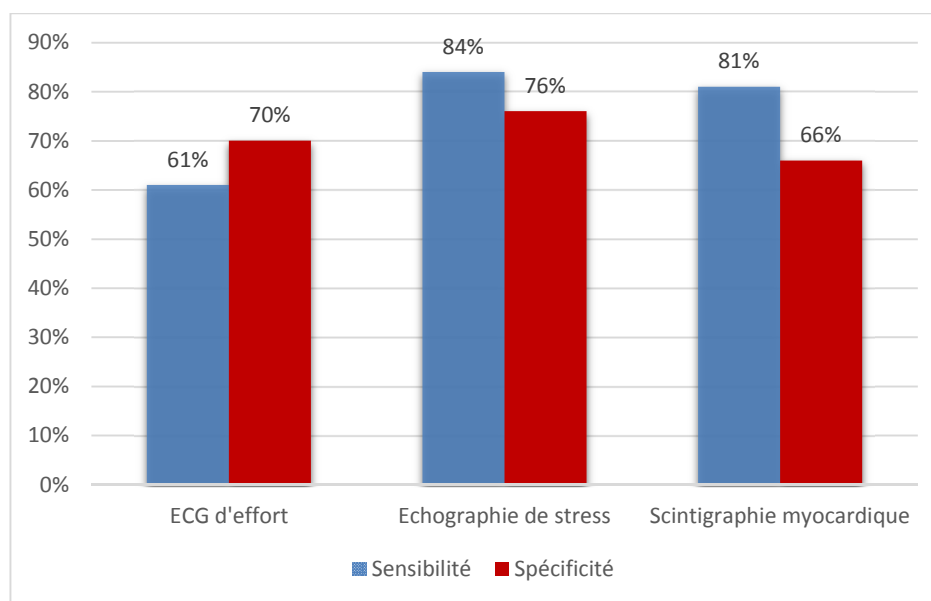
Lorsque les femmes présentent des symptômes évoquant une ischémie myocardique, ils sont moins prédicteurs de l'obstruction coronaire que chez l'homme. Cette probabilité de coronaropathie obstructive plus basse est retrouvée dans la table de probabilité de l'ESC selon Diamond et Forrester (Tableau 5). Par exemple, un homme de 55 ans avec une douleur angineuse typique a une probabilité de maladie coronaire obstructive de 90 %. Une femme du même âge aura une probabilité allant de 55 à 90 %. Cette observation a été également notée dans des séries plus récentes.

Il est important que l'évaluation de la douleur chez la femme prenne aussi en compte l'atteinte microvasculaire.

### **3. Les tests d'ischémies non invasifs : problème de réalisation et d'interprétation chez la femme**

Les performances diagnostiques des tests d'ischémie non invasifs diffèrent entre l'homme et la femme. La sensibilité et la spécificité sont parfois moindres chez la femme (Figure 19) (114). Une attention particulière doit être donnée au choix du test et à son interprétation. De plus, une documentation de l'ischémie myocardique n'est pas toujours expliquée par une sténose ou une occlusion coronaire chez la femme. Ces tests sont donc parfois inadaptés à la physiopathologie spécifique de la maladie coronaire de la femme par atteinte microvasculaire.

**Figure 19 : Comparaison de la performance diagnostique des tests d'ischémie non invasifs chez la femme d'après la méta-analyse de Kwok (114)**



#### a. Électrocardiogramme (ECG) d'effort

L'électrocardiogramme d'effort est le test d'ischémie non invasif le plus ancien et le plus utilisé. Il est facilement accessible et de réalisation simple. Il ne peut être réalisé que si l'ECG de repos est normal et la capacité d'effort suffisante.

De multiples études ont montré des différences importantes selon le sexe dans l'interprétation de l'épreuve d'effort. Sa performance diagnostique est moindre chez la femme. Il est par conséquent sous-utilisé par crainte de faux positifs. Dans la méta-analyse de Kwok portant sur plus de 3000 femmes, la sensibilité était de 61 % et la spécificité de 70 % avec le critère diagnostique de sous décalage du segment ST de plus de 1 mm. Chez l'homme, elles étaient de 72 % et 77 % respectivement (114). La sensibilité est encore moins bonne pour la détection des lésions mono-tronculaires. Aussi, chez les femmes jeunes sans facteur de risque, la probabilité de maladie coronaire est si faible qu'aucun test non invasif ne devrait être réalisé en l'absence de symptôme. Un test d'effort ne servirait qu'à « semer le doute » s'il présentait la moindre ambiguïté.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette moins bonne performance de l'ECG d'effort chez la femme (54,115) :

- la prévalence plus faible de maladie coronaire chez la femme et une plus grande prévalence d'atteinte mono-tronculaire par rapport aux hommes (115),



- la capacité fonctionnelle souvent moindre des femmes. Il en résulte un test sous-maximal. Cela est lié à l'âge plus avancé, aux co-morbidités plus fréquentes, mais également aux protocoles d'effort classiques non adaptés à la physiologie cardiovasculaire de la femme (54),
- les disparités à l'électrocardiogramme. Les femmes présentent plus souvent des modifications du segment ST et de l'onde T à l'ECG de repos (sous-décalage du segment ST et onde T négatives) et un voltage plus bas (54),
- l'influence hormonale. Chez la femme pré-ménopausée, les œstrogènes endogènes, de par leur structure similaire à la digoxine, peuvent avoir un effet digoxine-like. Cela entraîne des faux positifs dans l'interprétation des modifications du segment ST. De plus, les seuils ischémiques cliniques et électrocardiographiques varient en fonction du cycle menstruel. Lors de la phase lutéale, où le taux d'œstrogène est bas, la prévalence de l'ischémie est plus importante et apparaît pour un effort moins important. En milieu de cycle, quand le taux d'œstrogènes est au plus haut, l'ischémie est plus difficilement induite avec moins de douleurs thoraciques et donc un risque de faux négatifs (116). Après la ménopause, il est constaté une augmentation nette de la prévalence de la maladie coronaire. Les tests d'effort ont de fait une meilleure valeur prédictive. En revanche, le traitement hormonal substitutif augmente la vasoréactivité périphérique et le temps d'effort. Il diminue l'ischémie en cas de pathologie coronaire. Cela peut générer des faux négatifs (115).

Pour améliorer la performance de l'ECG d'effort chez la femme, d'autres critères que les modifications du segment ST doivent être pris en compte. Les scores ergométriques conservent une bonne valeur pronostique chez la femme. Il s'agit notamment du score de Duke. Ce score combine la durée d'exercice, le caractère limitant ou non de la douleur et le sous-décalage du segment ST. Il permet de sélectionner les patientes réellement à haut risque d'évènements coronariens ultérieurs. La capacité fonctionnelle est également prédictive d'évènements cardiovasculaires et de la mortalité toute cause (117). L'impossibilité d'atteindre 85 % de la fréquence cardiaque maximale théorique pour l'âge est associée à une plus grande probabilité de maladie coronaire et une diminution de la survie. La vitesse de récupération de la fréquence cardiaque de repos améliore également la stratification du risque (117).

### **b. Échographie cardiaque de stress**

L'échographie de stress peut être réalisée à l'effort sur bicyclette. Lorsque le patient ne peut réaliser un effort suffisant, un agent pharmacologique de stress, le plus fréquemment la Dobutamine, est utilisé. Ses avantages sont un moindre coût, une accessibilité facile et l'absence d'exposition radiative. Il donne également la possibilité de l'analyse concomitante des structures cardiaques, notamment valvulaires et de la fonction ventriculaire. Cela peut être utile au diagnostic différentiel. Ses inconvénients sont la mauvaise échogénicité liée à l'obésité, au tissu mammaire et aux pathologies pulmonaires (avec cependant la possibilité d'utilisation de contraste), la nécessité d'un opérateur entraîné et le risque de test sous maximal à l'effort.

Sa performance diagnostique pour la détection de la maladie coronaire chez la femme est reconnue (118,119). Dans la méta-analyse de Kwok & al, la sensibilité moyenne était de 84 % et la spécificité de 76 % (114). Elles sont meilleures que les autres tests. La spécificité par rapport à la scintigraphie myocardique est meilleure. L'explication tient au fait que les anomalies segmentaires myocardiques apparaissent après les troubles de la perfusion dans la cascade ischémique. En revanche, l'échographie de stress détecte moins facilement les sténoses intermédiaires (50-70 %) ou mono-tronculaires alors qu'elles sont visibles à la scintigraphie. Cependant, l'échographie de stress garde une bonne valeur prédictive négative pour exclure la maladie coronaire, notamment chez femme jeune (119). De plus, sa valeur pronostique, en fonction du nombre de segments myocardiques touchés, a été récemment soulignée (118).

L'échographie de stress est donc un test non invasif efficace pour détecter l'ischémie myocardique chez la femme. Elle permet de stratifier le risque de maladie coronaire chez les femmes avec une probabilité « intermédiaire » à « haute » de maladie coronaire.

### **c. Scintigraphie myocardique de stress**

La scintigraphie myocardique de stress est réalisée soit avec un test d'effort soit avec une injection d'agents pharmacologiques de stress comme le dypiridamole ou l'adénosine.

Elle a une bonne performance diagnostique chez la femme. Chez les patients explorés pour douleur thoracique, la scintigraphie a la même performance diagnostique chez la femme et chez l'homme (120). Dans la méta-analyse de Kwok, la sensibilité moyenne était de 81 % et la spécificité de 66 % (112). La bonne sensibilité

est à rapporter au fait que les défauts de perfusion myocardique sont des signes d'ischémie plus précoces que les modifications cliniques, électrocardiographiques ou de la cinétique segmentaire. Une scintigraphie myocardique normale chez la femme a une excellente valeur prédictive négative de 99 % avec un taux d'évènement très bas (<1 %).

Chez la femme, la spécificité peut être néanmoins diminuée par des atténuations mammaires gênant la qualité d'image et générant de faux positifs, en particulier dans les territoires antérieur et latéral (54). La taille plus petite du cœur chez la femme peut aussi diminuer la résolution spatiale et la détection des petites anomalies de perfusion. Un autre inconvénient est l'irradiation. De plus, la scintigraphie myocardique est basée sur une analyse comparative de différences régionales. Elle peut apparaître normale dans le cadre d'une réduction globale de perfusion myocardique retrouvée dans l'atteinte coronaire pluri-tronculaire ou dans l'atteinte diffuse microvasculaire. Dans le cadre de la maladie coronaire non obstructive, fréquente chez la femme, les anomalies de perfusion ne doivent pas être systématiquement attribuées à un faux positif en présence de signes objectifs d'ischémie (55).

La scintigraphie a aussi une très bonne valeur pronostique en fonction du nombre de territoires myocardiques mal perfusés (120). Chez la femme diabétique, la scintigraphie myocardique est particulièrement intéressante pour la prédiction des évènements cardiovasculaires. En effet, ces femmes ont le taux de survie sans évènements coronaires le plus bas, en cas d'ischémie inductible à la scintigraphie myocardique. La fraction d'éjection ventriculaire gauche post-stress et le volume systolique ventriculaire gauche sont également des marqueurs pronostiques.

#### **d. IRM cardiaque de stress**

Au cours de l'IRM cardiaque de stress, la perfusion myocardique est étudiée après injection d'agents pharmacologiques (adénosine ou dobutamine) lors du premier passage du gadolinium.

Les avantages de l'IRM de stress sont sa bonne résolution spatiale et temporelle, l'absence d'irradiation et l'absence d'utilisation d'agent néphrotoxique.

L'IRM de stress avec dobutamine ou adénosine a aussi une excellente valeur diagnostique chez la femme avec une sensibilité et une spécificité voisines de 85 %. Il n'y a pas différence selon le sexe pour le diagnostic de maladie coronaire obstructive (121).

L'intérêt de l'IRM cardiaque chez la femme est sa capacité à dépister l'ischémie sous endocardique qui jouerait un rôle dans l'atteinte microvasculaire. Celle-ci serait la cause des douleurs angineuses persistantes chez les femmes n'ayant pas obstruction coronaire significative. Une forte corrélation entre l'ischémie sous endocardique et les tests de réactivité coronaire, évaluant la microcirculation, a ainsi été démontrée dans une large cohorte (122). L'IRM de stress permet également d'apprécier les anomalies du métabolisme myocardique. Enfin, elle a une valeur pronostique. La présence d'une ischémie myocardique à l'IRM est un facteur prédictif d'évènements coronaires et de décès d'origine coronaire (122).

Les inconvénients de cette technique sont sa disponibilité, son coût, ses contre-indications, telles que la claustrophobie ou la présence de matériel étranger, et la formation à la technique. Par ailleurs, il y a encore peu de données dans la littérature sur son utilisation pour le dépistage de l'ischémie myocardique.

#### **e. Autres examens utilisés dans la maladie coronaire**

##### ***i. Le coroscanner***

Le coroscanner est une technique anatomique non invasive. Il permet d'éliminer une sténose coronaire significative de manière performante avec une valeur prédictive négative de plus de 95 % chez la femme (123). La sensibilité était de 85 % et la spécificité de 99 % dans les deux sexes. Sa valeur pronostique a également été démontrée chez la femme. Ses limitations sont l'exposition aux rayons X. C'est un examen intéressant chez des femmes à probabilité « faible » ou « intermédiaire » de maladie coronaire ou chez lesquelles un faux positif des tests d'ischémie est suspecté.

##### ***ii. La tomographie par émission de positons (TEP)***

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie fonctionnelle visualisant la distribution d'un radio-pharmaceutique émetteur de positons, administré au patient. Le traceur le plus souvent utilisé est le 18-fluorodéoxyglucose. Il entre en compétition avec le glucose et s'accumule dans les cellules myocardiques, permettant la visualisation des zones myocardiques saines, dormantes ou infarctées. La TEP est couplée à la tomodensitométrie, ce qui permet une meilleure analyse des images fonctionnelles en superposant les données fonctionnelles aux structures morphologiques.

La sensibilité de la tomographie par émissions de positons pour la détection d'anomalies de perfusion myocardique est de 90 % et sa spécificité 89 % (124). Ses

avantages chez la femme, par rapport à la scintigraphie myocardique, sont une meilleure résolution spatiale, et la diminution des artéfacts liés à l'atténuation mammaire. Elle permet la quantification absolue du flux sanguin myocardique régional et global pour évaluer la maladie microvasculaire (55).

Sa valeur pronostique est démontrée pour la prédiction des décès d'origine coronaire, des infarctus du myocarde et des décès toutes causes. Cependant, il n'y a pas de données disponibles selon le sexe.

En revanche, l'irradiation est plus importante que la scintigraphie myocardique. Elle reste peu accessible et coûteuse.

#### **4. La coronarographie**

Les femmes ont des artères coronaires de plus petit calibre, souvent plus tortueuses, avec un trajet intra-myocardique plus fréquent et une collatéralité moins développée. Elles ont moins souvent une atteinte pluri-tronculaire que les hommes, surtout chez la femme jeune. De plus, le risque d'atteinte coronaire est sous-estimé par la coronarographie du fait de lésions non obstructives malgré un athérome plus diffus.

### **C. Plaidoyer pour des recommandations spécifiques chez la femme**

#### **1. Sélection des femmes et choix du meilleur test de dépistage**

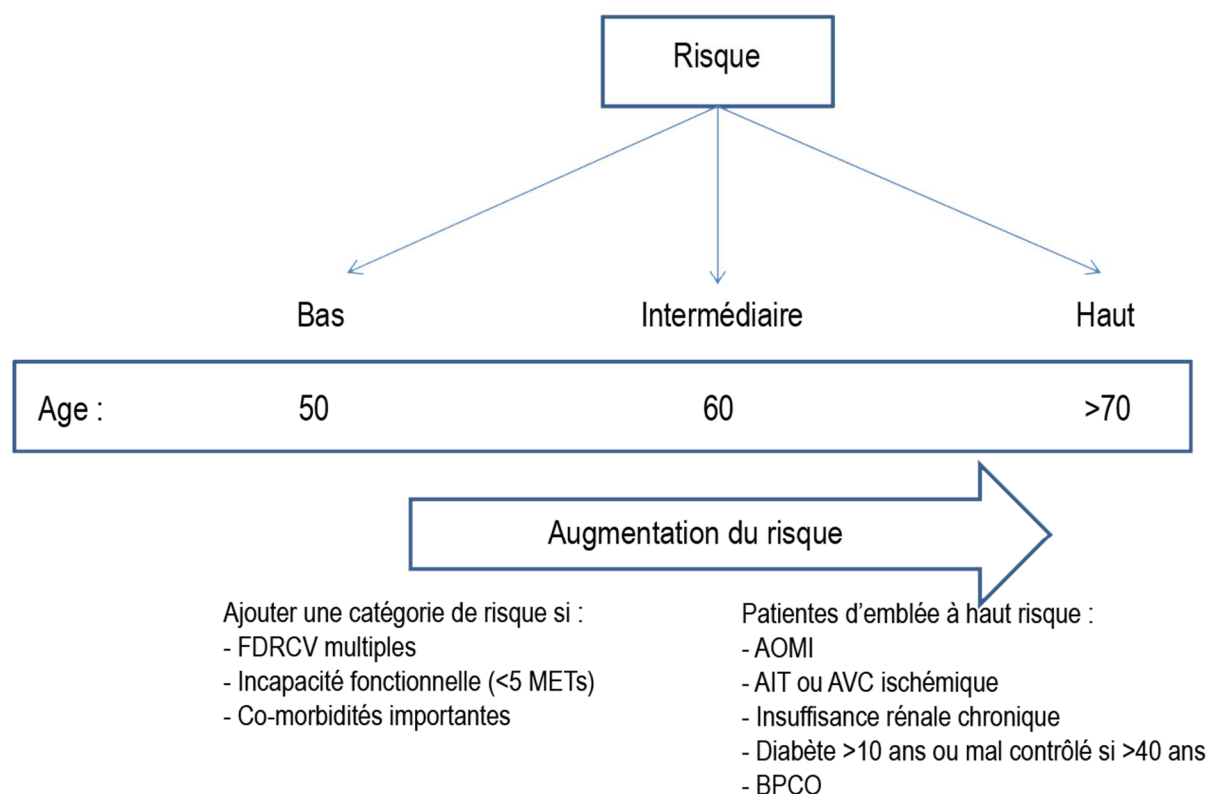
Les recommandations américaines et européennes ne différencient pas l'homme et la femme. Le choix du test de dépistage non invasif doit se faire selon les caractéristiques du patient (anomalies à l'ECG de repos, capacité d'effort, expositions aux radiations) et la probabilité pré-test.

Cependant, chez la femme, la stratification du risque spécifique, l'évaluation de la douleur particulière et la moindre performance des tests diagnostiques rendent plus difficile le dépistage de la maladie coronaire. Les auteurs de WISE (54) et l'AHA (118) ont donc proposé une prise en charge spécifique (Figure 20 et 21).

La réalisation du test d'ischémie est indiquée en cas de risque « intermédiaire » à « haut » de maladie coronaire. L'AHA propose un algorithme pour la détermination de ce risque. Il prend en considération la prévalence selon l'âge et les facteurs de risque spécifiques (Figure 21). Cependant, le risque hormonal n'est pas pris en compte. Les symptômes à prendre en compte sont la douleur thoracique typique ou atypique, la dyspnée et la limitation lors des activités quotidiennes.

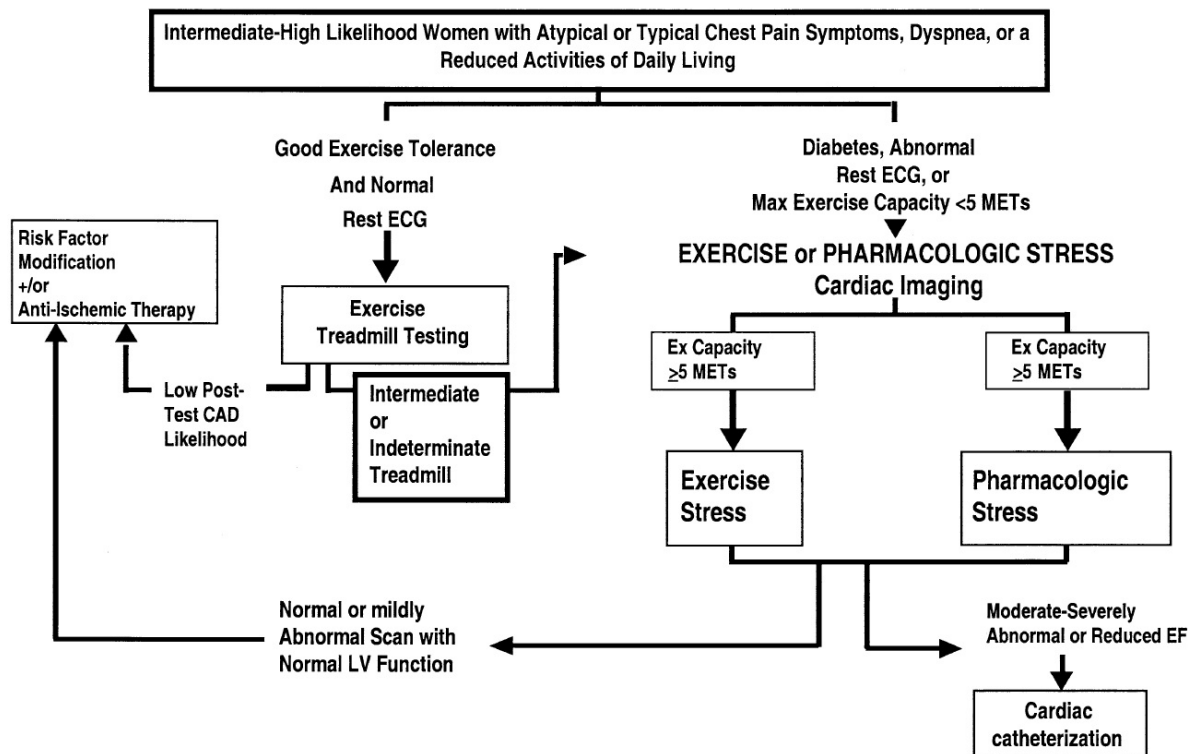
La majorité des femmes peut bénéficier d'un ECG d'effort en première intention. En effet, un essai randomisé récent (What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women [WOMEN]) incluant 824 femmes avec suspicion de maladie coronaire a comparé l'imagerie de stress à l'ECG d'effort classique. À 2 ans de suivi, il n'y avait pas de différence sur les événements majeurs (décès coronaire ou hospitalisation pour syndrome coronaire aigu ou insuffisance cardiaque) entre les deux groupes (125). En cas de suspicion de maladie coronaire, 30 à 40 % des femmes ont une capacité d'effort insuffisante pour l'épreuve d'effort classique selon le protocole de Bruce et relèvent d'une imagerie de stress pharmacologique. Parmi les femmes capables d'un exercice maximal, 1 à 2 % ont des anomalies à l'ECG de repos gênant l'interprétation des troubles de repolarisation et nécessitent une imagerie de stress. Enfin, chez les femmes diabétiques, l'imagerie de stress semble être plus performante.

**Figure 20 : Classification du risque de maladie coronaire chez la femme selon l'AHA (118)**



*FDRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AIT : accident ischémique transitoire, AVC : accident vasculaire cérébral, BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive*

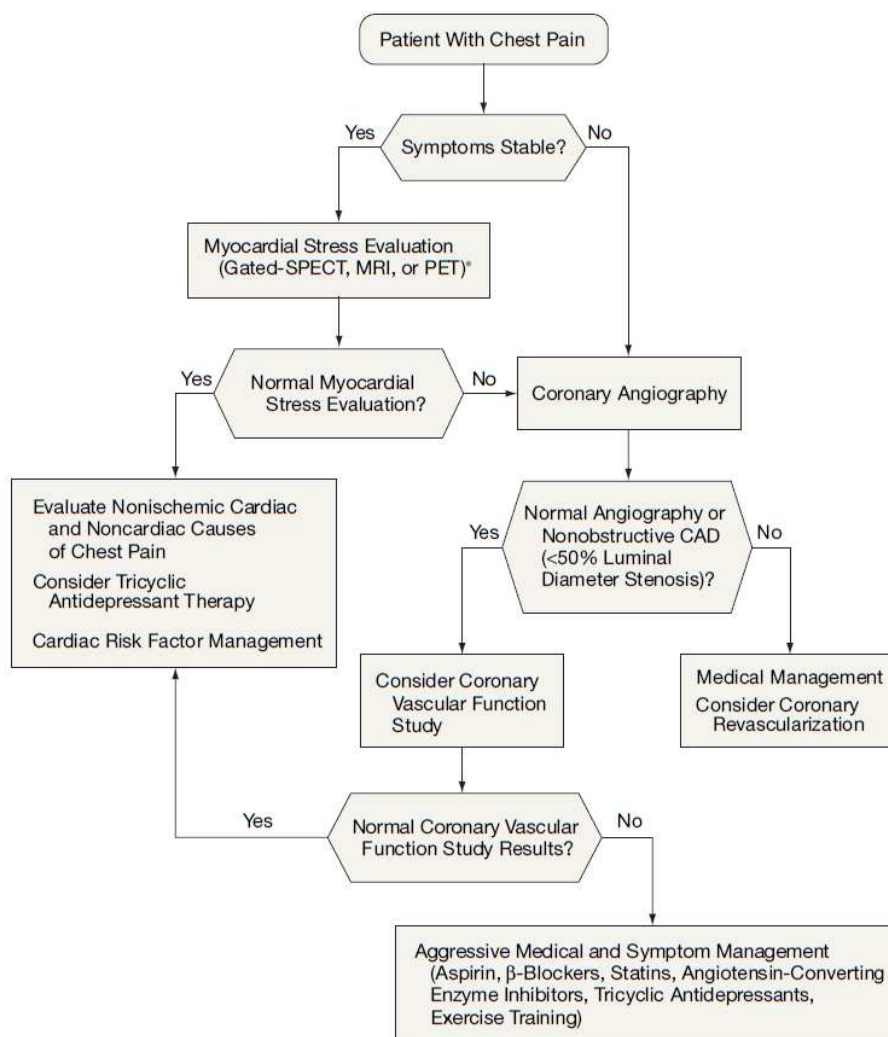
**Figure 21 : Proposition d’algorithme pour la réalisation de tests d’ischémie non invasifs chez la femme (54)**



## 2. Cas particulier de la maladie coronaire non obstructive

Les recommandations ESC proposent une démarche diagnostique en cas de suspicion de coronaropathie microvasculaire. Il est recommandé de réaliser une échocardiographie d’effort ou à la dobutamine pour rechercher des anomalies régionales de contraction contemporaines des douleurs thoraciques ou des modifications électriques (IIa, C). Une échocardiographie Doppler transthoracique de l’interventriculaire antérieure (IVA) avec mesure du flux coronaire diastolique après injection intraveineuse d’adénosine et au repos peut également être envisagée pour l’évaluation non invasive de la réserve coronaire (IIb, C). L’injection intracoronaire d’acétylcholine et d’adénosine avec mesure Doppler peut être décidée pendant la coronarographie, si les artères coronaires sont visuellement normales. Cela permet d’évaluer la réserve coronaire dépendante de l’endothélium et non dépendante de l’endothélium, et de détecter des vasospasmes microvasculaires ou épicaudiques (IIb, C). Malheureusement, ces moyens diagnostiques sont invasifs et peu utilisés en pratique courante. Bugiardini et al. ont proposé un algorithme de prise en charge spécifique pour ces femmes (Figure 22) (18).

**Figure 22 : Algorithme de prise en charge des patientes symptomatiques sans obstruction coronaire (18)**



SPECT : scintigraphie myocardique, MRI : imagerie par résonance magnétique, PET : tomographie par émission de positons, CAD : maladie coronaire

## D. Le dépistage de l'ischémie myocardique dans le cadre du circuit « Cœur, artères et femmes »

### 1. Le circuit « Cœur, artères et femmes » : un parcours de soins coordonné innovant dans le Nord-Pas-de-Calais

La maladie cardiovasculaire de la femme constitue une urgence épidémiologique. Son incidence et sa gravité sont méconnues. Il en résulte des femmes sous diagnostiquées, sous-traitées et moins bien suivies. Devant cette constatation, le Professeur Claire Mounier-Vehier a vu l'opportunité de mettre en place un parcours de santé multidisciplinaire dédié à la femme (7). Ce parcours a été mis en place dans un premier temps au CHRU de Lille. Il a été présenté pour la première fois



aux États Généraux vers un Plan Cœur consacrés à la thématique « Les femmes ou les grandes oubliées » à Lille le 27 septembre 2012. Il répond à une attente de prise en charge globale, d'une organisation des soins, d'un accès aux différents spécialistes et d'un suivi structuré. L'objectif est d'améliorer la prise en charge globale des femmes de manière transversale avec les médecins généralistes, les cardiologues, les gynécologues et les autres spécialistes.

Le circuit « Cœur, artères et femmes » est actuellement destiné aux femmes à risque cardiovasculaire « élevé à très élevé » selon les recommandations américaines de l'AHA (13). Ces femmes nécessitent un bilan cardiovasculaire et/ou une expertise gynécologique. Le circuit a aussi pour vocation de sensibiliser les gynécologues aux bilans cardiovasculaires à réaliser chez une femme à risque, en intégrant les trois phases clés de leur vie hormonale. Ce projet a également pour objectif d'améliorer et d'harmoniser les pratiques professionnelles en impliquant également davantage les médecins généralistes, les médecins du travail et les pharmaciens. Les résultats attendus sont une sensibilisation des pouvoirs publics à l'urgence épidémiologique cardiovasculaire de la femme, une meilleure qualité des soins, une diminution des risques d'iatrogénie et une adaptation des traitements hormonaux (contraception, THM). Les femmes sont informées au travers d'actions de dépistage et de conférences grand public. Des formations médicales continues ont également lieu avec les cardiologues, les médecins généralistes, les gynécologues et les pneumologues.

## **2. Intérêt du dépistage myocardique chez la femme à risque à travers le circuit « Cœur, artères et femmes »**

Au vu des données épidémiologiques, il apparaît indispensable de faire de la femme une cible prioritaire des actions de prévention. Des audits ciblés sur les prises en charge actuelles des femmes ont permis de mettre en avant un sous-dépistage de l'ischémie myocardique chez les femmes à risque cardiovasculaire, un manque de connaissance sur leur risque cardiovasculaire spécifique et l'opportunité du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme fumeuse et en péri-ménopause (79). Chez la femme, la prévention, le dépistage et les épreuves diagnostiques tendent à être tardifs, et le traitement sous-optimal.

Ces constats ont conduit à intégrer le dépistage de l'ischémie myocardique dans le circuit « Cœur, artères et femmes » chez la femme à risque.

Le rationnel du dépistage de la maladie coronaire chez les femmes est sa présentation initiale fréquente sur un mode aigu type infarctus du myocarde voire une

mort subite. Le premier évènement est souvent fatal. La mortalité pré-hospitalière est importante. Cette présentation aiguë survient chez des femmes asymptomatiques ou peu symptomatiques jusqu'alors. Deux femmes sur 3 présentant une mort subite, ne se connaissent pas d'antécédent cardiaque. Le risque plus élevé chez les femmes pourrait s'expliquer, entre autres, par le fait que les maladies cardiovasculaires, et plus particulièrement la coronaropathie, sont dépistées plus tard chez elles. Les interventions préventives ne sont pas aussi optimisées chez la femme que chez l'homme alors que les stratégies de prévention ont montré la même efficacité pour la réduction des évènements cardiovasculaires.

Il n'y actuellement pas de données de la littérature sur les conséquences d'un dépistage ciblé de la coronaropathie chez la femme à risque. Cependant, il paraît logique qu'un diagnostic de la maladie, à un stade plus précoce, puisse permettre une amélioration du pronostic. L'objectif est d'obtenir une baisse de mortalité cardiovasculaire comparable à celle actuellement observée chez l'homme.

L'ischémie myocardique, symptomatique ou non, est un facteur prédictif d'évènements coronaires. L'impact de son dépistage va au-delà de la question non résolue du bénéfice d'une éventuelle revascularisation coronaire. L'identification d'une ischémie myocardique permet de classer à « très haut » risque cardiovasculaire les femmes dépistées positives afin de leur proposer un traitement de prévention secondaire. La prise en charge des facteurs de risque avec des objectifs thérapeutiques plus rigoureux s'avère aussi indispensable. Ces adaptations thérapeutiques devraient permettre d'améliorer le pronostic de ces femmes à risque.

Cela apparaît d'autant plus pertinent chez la femme dont le risque cardiovasculaire est couramment sous-estimé. De plus, l'ischémie myocardique sans sténose coronaire, s'intégrant dans l'atteinte microvasculaire, est méconnue et négligée. Il s'agit pourtant d'une situation à très haut risque cardio-vasculaire qui va nécessiter la mise en œuvre d'une stratégie thérapeutique de prévention secondaire.

Le challenge actuel est d'identifier les femmes à « haut » et « très haut » risque qui relèvent d'un dépistage de l'ischémie myocardique avec ou sans atteinte des gros troncs coronaires, pour optimiser leur traitement et leur suivi. Les facteurs permettant de sélectionner les patientes afin de rendre ce dépistage le plus précis et le plus rentable possible restent à définir. C'est dans cet objectif que notre travail d'étude a été mis en œuvre.

# **ÉTUDE CLINIQUE**

**ÉVALUATION DU DEPISTAGE DE L'ISCHEMIE MYOCARDIQUE CHEZ LA FEMME A RISQUE  
CARDIOVASCULAIRE**

## I. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective longitudinale avec recueil rétrospectif et consécutif des données d'une cohorte exhaustive de patientes à risque cardiovasculaire reçues en consultation dans le service de Médecine vasculaire et HTA du CHRU de Lille du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 30 juin 2014 et ayant toutes bénéficié d'un test d'ischémie myocardique non invasif. Le début de l'inclusion correspond à la mise en place du circuit « Cœur, artères et femmes » au CHRU de Lille.

### A. Objectifs de l'étude

#### 1. Objectif principal

- Déterminer la pertinence du dépistage de l'ischémie myocardique chez les femmes à risque cardiovasculaire, symptomatiques ou non.
- Évaluer le profil des patientes ayant eu un test d'ischémie myocardique positif afin d'identifier d'éventuels facteurs permettant de mieux cibler le type de femme à dépister. Une analyse complémentaire a été réalisée chez les femmes avec ou sans diagnostic de coronaropathie à la coronarographie.

#### 2. Objectifs secondaires

- Évaluer l'impact du dépistage de l'ischémie myocardique sur la prise en charge thérapeutique.
- Déterminer les scores les plus pertinents pour stratifier le risque coronaire et cardiovasculaire chez la femme.
- Analyser l'effet des statuts « ménopausée » ou « diabétique » sur les facteurs de risque cardiovasculaire, les symptômes et le résultat du dépistage de l'ischémie myocardique.
- Analyser les autres examens réalisés et les autres pathologies cardiovasculaires dépistées chez ces femmes.
- Analyser l'organisation du suivi et la coordination gynécologique au sein du circuit « Cœur, artères et femmes ».
- Rechercher un effet du sexe du médecin réalisant la consultation sur la prise en charge des femmes.

## **B. Population**

### **1. Critères d'inclusion**

Ont été incluses toutes les femmes, âgées de 40 à 75 ans, reçues en consultation par un des cinq médecins référents du service de Médecine vasculaire et HTA du CHRU de Lille, entre le 1er janvier 2013 et le 30 juin 2014 et ayant bénéficié, suite à la consultation, d'un premier test d'ischémie myocardique non invasif. Les femmes étaient symptomatiques ou non. L'indication et le choix du test d'ischémie non invasif étaient décidés par le cardiologue réalisant la consultation.

### **2. Critères d'exclusion**

Ont été exclues :

- les femmes de moins de 40 ans et de plus de 75 ans,
- les femmes ayant une coronaropathie connue,
- les femmes n'ayant pas bénéficié d'un test d'ischémie non invasif lors de la période d'étude soit parce que l'indication n'avait pas été retenue par le cardiologue réalisant la consultation, soit parce qu'elles avaient déjà bénéficié d'un test d'ischémie non invasif avant la période d'inclusion.

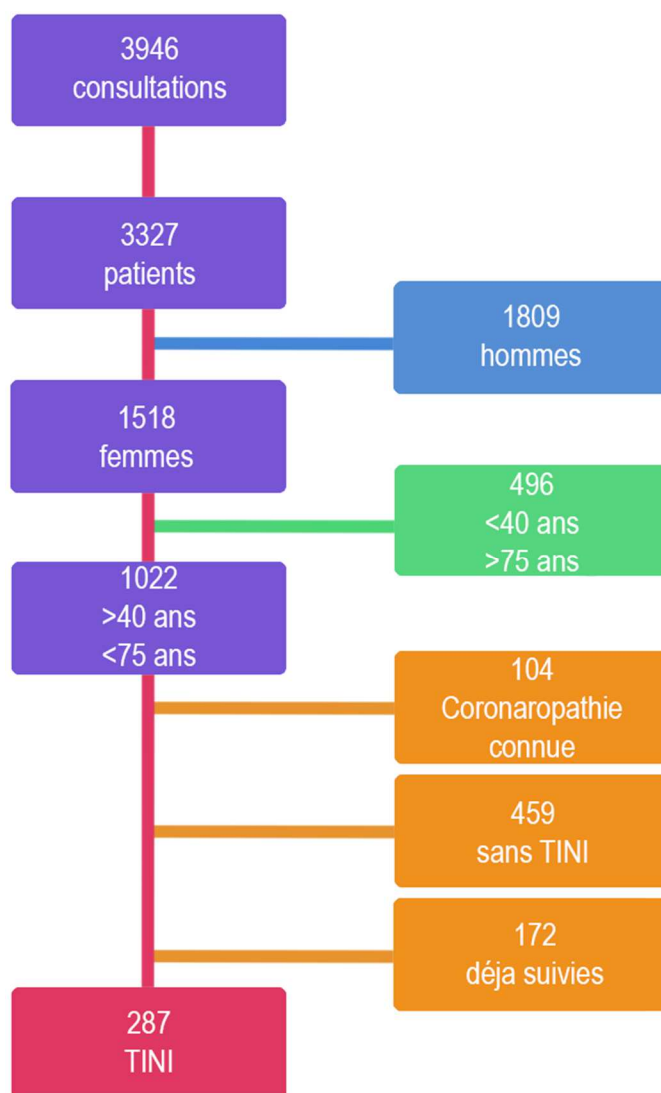
### **3. Constitution de la population**

Au total, 3946 consultations correspondant à 3327 patients ont été réalisées par les cinq médecins du service de Médecine vasculaire et HTA sur la période d'étude.

Parmi les patients venant consulter, 1518 étaient des femmes (46 %).

Parmi elles, 496 femmes ont été exclues, car elles ne répondaient pas au critère d'âge. Parmi les 1022 femmes restantes, 104 avaient déjà une coronaropathie suivie, 459 n'ont pas eu de test d'ischémie non invasif (TINI) et 172 avaient déjà bénéficié d'un test d'ischémie non invasif dans le cadre de leur suivi.

Au total, 287 femmes correspondaient aux critères d'inclusion (Figure 23).

**Figure 23 : Constitution de la population de l'étude**

TINI : Test d'ischémie non invasif

## C. Paramètres étudiés

Les données ont été saisies de manière rétrospective, à partir des dossiers médicaux informatisés (logiciel Sillage) et des dossiers papiers disponibles aux archives de l'Hôpital Cardiologique du CHRU de Lille (cf. fiche de recueil des données en annexe).

### 1. Données à l'inclusion

#### a. Modalités de la consultation

Le cardiologue consultant et la spécialité du médecin adressant la patiente en consultation ont été saisis.

## **b. Facteurs de risque cardiovasculaire**

- **Tabagisme**

Le tabagisme était considéré comme un facteur de risque s'il était actif ou sevré depuis moins de 3 ans (126).

- **Diabète**

L'antécédent de diabète a été recueilli ainsi que son ancienneté, les complications éventuelles (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et l'insulino-requérance.

- **Dyslipidémie**

L'antécédent de dyslipidémie connue a été recueilli. Les seuils permettant de considérer une dyslipidémie retenus étaient ceux des recommandations de l'ESC, mises à jour en 2012 (126) :

- Cholestérol total > 1,9 g/L ;
- et/ou LDL-Cholestérol > 1,15 g/L ;
- et/ou HDL-Cholestérol < 0,45 g/L ;
- et/ou Triglycérides > 1,5 g/L.

- **Hypertension artérielle**

La mesure de la pression artérielle était réalisée aux deux bras selon les recommandations de l'ESH. L'hypertension artérielle est définie par la mesure d'une PAS  $\geq$  140 mmHg et/ou d'une PAD  $\geq$  90mmH (127).

- **Hérédité cardiovasculaire**

L'hérédité cardiovasculaire était définie par l'existence d'au moins un antécédent au premier degré de maladie cardiovasculaire survenue avant 55 ans chez un homme, ou avant 65 ans chez une femme (126).

- **Syndrome d'apnée du sommeil**

A également été recueilli la présence ou non d'un syndrome d'apnée du sommeil et s'il était appareillé ou non.

- **Sédentarité**

Lorsqu'elle était recherchée par le cardiologue réalisant la consultation, la pratique ou non d'une activité physique régulière a été notée.

- **Facteur psychosocial**

L'antécédent de syndrome dépressif ou de trouble anxieux, la présence d'un traitement antidépresseur ou anxiolytique ou un contexte de précarité ont été considérés comme facteur de risque (13).

- **Obésité**

Ont été recueillis le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) et la circonférence abdominale (CA). Un surpoids était défini par un IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> ; une obésité légère pour un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup> ; modérée pour un IMC entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup> ; et morbide pour un IMC dépassant 40 kg/m<sup>2</sup>.

La circonférence abdominale a été mesurée en position debout, à l'aide d'un mètre-ruban placé à mi-hauteur entre les épines iliaques antéro-supérieure et les dernières côtes (en cm). L'obésité abdominale était définie chez la femme par une circonférence abdominale  $\geq 88$ cm (126).

- **Syndrome métabolique**

Il a été défini selon l'harmonisation réalisée en 2009 entre les différentes valeurs proposées par différentes organisations américaines, dont l'AHA (55). Trois critères parmi les 5 suivants qualifiaient l'existence d'un syndrome métabolique :

- Circonférence abdominale  $\geq 88$ cm
- Triglycérides  $\geq 1,5$  g/L ou traitement hypolipémiant
- HDL-Cholestérol  $< 0,5$  g/L
- HTA définie par PAS  $\geq 130$  mmHg ou PAD  $\geq 85$  mmHg ou traitement antihypertenseur
- Glycémie à jeun  $\geq 1$  g/L ou diabète, traité ou non.

- **Insuffisance rénale chronique**

La sévérité de l'insuffisance rénale a été classée en fonction du taux de clairance de la manière suivante :

- Clairance entre 60 et 89 mL/min/1,75 m<sup>2</sup> : insuffisance rénale stade 2
- Clairance entre 30 et 59 mL/min/1,75 m<sup>2</sup> : insuffisance rénale stade 3.
- Clairance inférieure à 29 mL/min/1,75m<sup>2</sup> : insuffisance rénale stade 4.

- **Maladie de système ou inflammatoire**

Ont notamment été prises en compte les pathologies suivantes : sclérodermie, maladie de Goujerot-Sjogren, polymyosite, lupus érythémateux disséminé (LED), polyarthrite rhumatoïde (PR), syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), spondylarthrite ankylosante, cryoglobulinémie, maladie de Takayasu (13).



### **c. Antécédents cardiovasculaires**

Les antécédents suivants ont été recueillis :

- accident vasculaire cérébral et le type : ischémique ou hémorragique,
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs, le stade et le traitement éventuel par angioplastie ou pontage. Étaient également notés le périmètre de marche et l'indice de pression systolique à la cheville lorsqu'ils étaient spécifiés,
- anévrisme de l'aorte abdominale ou ascendante,
- fibrillation atriale et le type : paroxystique, persistante ou permanente,
- sténose des troncs supra aortiques, le degré de sténose et le traitement éventuel par thrombo-endartériectomie,
- sténose des artères rénales et son éventuel traitement par angioplastie,
- sténose des artères digestives et son éventuel traitement par angioplastie.

### **d. Antécédents gynéco-obstétricaux**

- **Gestité et parité**

- **Antécédents obstétricaux à risque selon l'AHA (13)**

- HTA gravidique, définie par une HTA isolée apparue après 20 semaines d'aménorrhée (SA) ou dans le post-partum immédiat chez une femme jusqu'à normotendue, avec normalisation des chiffres tensionnels après l'accouchement (dans les 10 jours du post-partum)
- Pré-éclampsie, définie par une HTA associée à une protéinurie significative (> 0,3 g/24h) après 20 SA
- Diabète gestationnel, défini par un diabète débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse

- **Autres antécédents obstétricaux**

- Éclampsie
- Syndrome HELPP : Hemolysis (frottis sanguin périphérique anormal, bilirubine élevée, LDH élevés), Elevated Liver enzymes (augmentation des enzymes hépatiques GOT, GPT, LDH), Low Platelet count (thrombopénie)
- Fausse couche spontanée précoce (avant 22 SA)
- Mort fœtale in utéro

- **Contraception**

La présence ou non d'une méthode contraceptive a été recueillie en distinguant :

- contraception œstro-progestative,
- progestatif seul,
- contraception par dispositif intra-utérin : cuivre ou à libération de progestérone (Mirena).

- **Ménopause**

Le statut hormonal des patientes a été recueilli. La ménopause est définie par l'absence de menstruations depuis plus d'un an. Pour les femmes ménopausées, l'ancienneté de la ménopause était notée lorsque l'information était disponible. L'antécédent d'hystérectomie et/ ou d'annexectomie était également noté.

L'existence d'un traitement hormonal substitutif actuel ou passé a été précisée quand les données étaient disponibles, ainsi que sont la voie d'administration transcutanée ou orale.

- **Suivi gynécologique**

La présence d'un suivi gynécologique régulier, c'est-à-dire une consultation gynécologique datant de moins de 2 ans, et la réalisation du frottis cervico-utérin, et des mammographies de dépistage lorsqu'ils étaient indiqués, ont été recherchés.

#### **e. Traitements en cours**

Les traitements cardiovasculaires des patientes, en cours lors de la consultation, ont été répertoriés selon les catégories suivantes :

- antiagrégants plaquettaires (aspirine ou clopidogrel),
- anti-vitamines K ou nouvel anticoagulant oral (dabigatran, apixaban ou rivaroxaban),
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine,
- statines,
- autres hypolipémifiants, notamment fibrates,
- bêtabloquants,
- inhibiteurs calciques non bradycardisants ou bradycardisants,
- anti-aldostérones,
- diurétiques thiazidiques,
- antihypertenseurs centraux,
- alpha-bloquants,

- autres traitements : antidépresseurs ou anxiolytiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes.

#### **f. Paramètres biologiques**

Lorsqu'ils étaient disponibles, les paramètres biologiques suivants ont été recueillis :

- bilan lipidique : Cholestérol total (CT), LDL-cholestérol (LDL-C), le HDL-cholestérol (HDL-C) et triglycérides (TG),
- HBA1c,
- créatininémie et clairance de la créatinine selon MDRD,
- micro-albuminurie : la présence d'une micro-albuminurie était considérée comme pathologique pour des taux compris entre 30 et 300 mg/L.

### **2. Stratification du risque coronaire et cardiovasculaire**

#### **a. Score de risque coronarien**

- **Score de Framingham**

Le score de risque de Framingham a été calculé chez toutes les patientes pour lesquelles les données nécessaires étaient disponibles. Ce score est spécifique du risque coronarien et détermine le risque de décès coronaire ou d'infarctus du myocarde à 10 ans (41). Les femmes étaient ensuite classées en « faible risque » en cas de score <10 %, risque « intermédiaire » en cas de score entre 10 et 20 % et risque « élevé » en cas de score  $\geq$  20 %.

- **Score de Reynolds**

Le score de Reynolds a été calculé chez les femmes pour lesquelles la CRP ultrasensible était disponible (81). Il détermine le risque d'évènement coronaire fatal ou non et d'AVC à 10 ans. Les femmes étaient classées en « faible risque » en cas de score <10 %, risque « intermédiaire » en cas de score entre 10 et 20 % et risque « élevé » en cas de score  $\geq$  20 % ou si elles étaient diabétiques.

#### **b. Scores de risque cardiovasculaire global**

- **Score d'Agostino**

Le score d'Agostino a été calculé. Ce score a été développé par le groupe de Framingham et publié en 2008 (128). Il détermine le risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans en fonction du sexe et permet d'estimer l'âge vasculaire. Par rapport à l'échelle de Framingham, ce score offre l'opportunité de suivre l'évolution du

risque cardiovasculaire dans le temps en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire et du traitement.

- **Score européen SCORE**

Ce score de risque cardiovasculaire global détermine le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans (23). Les femmes ont été classées en 4 catégories de risque selon les critères détaillés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Stratification du risque cardiovasculaire global selon l'ESC**

Niveau de risque	Patients concernés
<b>Risque très élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cardiovasculaire attestée par un examen invasif ou non invasif, infarctus du myocarde antérieur, SCA, revascularisation coronaire et autres procédures de revascularisation artérielle, AVC ischémique, AOMI.</li> <li>• Diabète de type 1 ou 2 avec lésion d'un organe</li> <li>• Patients souffrant d'IRC modérée à sévère (DFG &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Risque SCORE calculé à 10 ans ≥ 10 %.</li> </ul>
<b>Risque élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteurs de risque individuels manifestement marqués tels que dyslipidémie familiale et hypertension sévère.</li> <li>• Risque SCORE calculé ≥ 5 % et &lt; 10 %</li> </ul>
<b>Risque modéré</b>	<p>Risque SCORE ≥ 1 % et &lt; 5 % à 10 ans</p> <p>Ce risque est en outre modulé par des antécédents familiaux de MC précoce, par une obésité abdominale, par les habitudes d'activité physique faible, les taux d'HDL-C, de TG, de hsCRP, de Lp (a), de fibrinogène, d'homocystéine, d'apo B et par la classe sociale.</p>
<b>Faible risque</b>	Risque SCORE < 1 %.

*SCA : syndrome coronaire aigu, AVC : accident vasculaire cérébral, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : débit de filtration glomérulaire, TG : triglycérides, Lp (a) : lipoprotéine a*

- **Classification du risque cardiovasculaire de la femme selon l'AHA**

Le niveau de risque cardiovasculaire global à 10 ans a été évalué en utilisant la stratification américaine de l'AHA, remise à jour en 2011 (13). Les femmes étaient classées en 3 catégories : situation optimale de santé cardiovasculaire, à risque et à risque élevé (Tableau 2).

### 3. Dépistage de l'ischémie myocardique

#### a. Symptômes

Les symptômes suivants ont été recueillis lorsqu'ils étaient recherchés :

- douleur thoracique et son type (typique, atypique ou non angineuse) selon la définition de l'ESC (Tableau 4),

- dyspnée et stade NYHA,
- palpitations.

### **b. Électrocardiogramme de repos**

Le rythme sinusal ou non sur l'électrocardiogramme, la fréquence cardiaque et la présence ou non d'une hypertrophie ventriculaire gauche, de troubles de repolarisation ou d'un bloc de branche complet ont été recueillis.

L'électrocardiogramme était considéré comme anormal en présence d'une onde Q de nécrose, d'ondes T négatives systématisées à un territoire ou en cas de bloc de branche complet. Un ECG avec des atypies de repolarisation, type écrêtage de l'onde R en antérieur, ondes T plates ou ondes T négatives isolées dans une dérivation, était considéré comme normal.

### **c. Tests d'ischémie non invasifs**

Le motif principal du test a été classé de la manière suivante :

- facteurs de risque cardiovasculaire,
- reprise d'activité physique,
- symptôme,
- bilan pré-THM,
- bilan préopératoire,
- ménopause sans autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Les tests réalisés étaient de 5 types : épreuve d'effort sur tapis roulant (protocole de Bruce) ; échographie de stress : échographie d'effort ou échographie-dobutamine ; scintigraphie myocardique de stress ; imagerie par résonance magnétique (IRM) de stress. La nécessité d'un deuxième test et son type étaient également notés. De plus, s'il avait été réalisé, le résultat du coroscanner était recueilli avec la présence de sténoses ou non et leurs localisations, ainsi que le score calcique.

Le résultat du test était considéré comme positif si un des deux tests était positif ou litigieux. Le résultat de chaque test était recueilli de la façon suivante :

- **ECG d'effort**

Il était maximal négatif, positif, litigieux ou sous maximal si  $< 85\%$  de la fréquence maximale théorique (FMT). La positivité était définie par une douleur thoracique typique et/ou un sous-décalage du segment ST de plus de 1 mm, situé 0,06 à 0,08 seconde après le point J, horizontal ou descendant, ou sus-décalage de ST en l'absence d'infarctus (109). Étaient notés également le palier de l'arrêt de l'effort, la

durée effort, la présence d'une douleur restrictive ou non, la présence de modification du segment ST et son type (sous décalage ascendant, horizontal ou descendant) et sa significativité (mm).

- **Échographie d'effort ou dobutamine**

Le résultat était soit positif en cas d'ischémie ou séquelle d'infarctus, soit négatif en l'absence de signe d'ischémie. En cas de positivité, le nombre de segments atteints et la localisation de l'ischémie étaient notés si renseignés dans le dossier. La durée de l'examen a été également recueillie.

- **Scintigraphie myocardique de stress**

Le résultat était soit positif en cas d'ischémie ou séquelle d'infarctus, soit négatif en l'absence de signe d'ischémie. En cas de positivité, le pourcentage de masse ischémique et la localisation de l'ischémie étaient recueillis.

- **IRM myocardique de stress**

Elle était soit normale, soit positive lorsqu'elle révélait une séquelle d'infarctus ou une zone d'ischémie ou d'infarctus viable.

#### **d. Coronarographie**

Les résultats ont été regroupés en 3 catégories :

- absence de lésion coronaire,
- lésions coronaires non significatives,
- lésions coronaires significatives (sténose  $\geq 50\%$ ), avec description du nombre de vaisseaux lésés.

Le traitement, au décours de la coronarographie, était recueilli et classé en trois catégories : traitement médical seul, pontage ou angioplastie.

Le diagnostic de coronaropathie était retenu en cas de :

- lésions coronaires significatives,
- lésions coronaires non significatives, mais test d'ischémie positif et patiente symptomatique,
- absence de lésion coronaire, mais test d'ischémie positif et patiente symptomatique (atteinte microvasculaire) en accord avec les recommandations de l'AHA (118).

#### **4. Autres examens réalisés**

Ont été recueillis les résultats des autres examens de dépistage réalisés parmi les suivants :

- mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (MAPA),
- échographie cardiaque trans-thoracique (ETT),
- écho-doppler des troncs supra-aortiques (EDTSA),
- écho-doppler des artères rénales (EDAR),
- écho-doppler artériel des membres inférieurs (EDAMI),
- dépistage du syndrome d'apnée du sommeil.

Il était noté si ces examens s'intégraient dans le cadre d'un bilan vasculaire ou d'hypertension artérielle.

#### **5. Adaptation du traitement**

Le traitement, à l'issue de la consultation et des différents examens de dépistage, a été recueilli selon la même méthode que pour le traitement initial, afin de rechercher des modifications éventuelles des prescriptions.

#### **6. Organisation du suivi**

La correspondance entre le cardiologue et le gynécologue a été étudiée, en recensant les patientes chez qui le courrier de consultation avait été adressé à son gynécologue habituel. La correspondance avec les autres spécialistes et la programmation d'un suivi cardiologique étaient aussi analysées.

### **D. Analyse statistique**

Les analyses suivantes ont été réalisées :

#### **1. Contrôle des données**

Les variables numériques ont été représentées sous forme de boîte à moustache (box-plot) afin d'identifier d'éventuelles valeurs anormales ou aberrantes.

#### **2. Analyse descriptive**

Les variables continues ont été décrites par la moyenne, écart-type et quartiles. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif (n) et fréquence (pourcentage).

#### **3. Analyses comparatives**

Les variables continues ont été comparées avec le test non paramétrique de Wilcoxon (2 groupes) ou Krukall-Wallis (3 groupes ou plus). Les variables qualitatives

ont été comparées à l'aide d'un test du chi-2 ou par le test exact de Fisher si besoin. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée statistiquement significative.

Les comparaisons des traitements à l'entrée et à la sortie de la consultation ont été réalisées avec le test du  $\text{Khi}^2$  apparié (test de MacNemar).

La performance diagnostique des scores de risque a été évaluée par des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics). Les patientes diabétiques ont été exclues pour la réalisation des courbes ROC, car classées d'emblée à haut risque par la plupart des scores. Ces patientes ne présentaient donc pas de valeur absolue de certains scores. Le score de Reynolds n'a pas pu être étudié du fait du trop faible nombre de patientes pour lesquelles la CRPus était disponible. La courbe ROC représente l'évolution de la sensibilité (taux de vrais positifs) en fonction de 1- spécificité (taux de faux positifs). La performance diagnostique des scores est déterminée par l'aire sous la courbe (AUC). L'aire sous la courbe ROC donne un indicateur de la qualité de la prédiction (1 pour une prédiction idéale, 0.5 pour une prédiction au hasard). Plus l'AUC est proche de 1, plus le score est performant.

Les variables statistiquement significatives en analyse univariée, ont ensuite été analysées en analyse multivariée selon les méthodes suivantes :

- Régression logistique pas-à-pas, avec méthode bootstrap (500 échantillons) pour identifier les sous-groupes de variables les plus liées à la variable à expliquer. Après sélection des variables, un score a été établi sur la base des coefficients des variables fournis par la régression logistique.
- Arbres de décision avec méthode CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector) pour identifier des sous-groupes de patientes ayant un sur-risque coronaire par rapport à la population générale. Cette méthode a été utilisée pour réaliser un algorithme de prédiction d'un diagnostic de coronaropathie. Nous n'avons pas réalisé de score sur ce critère, car la méthode de sélection « pas à pas » n'a permis de mettre en évidence que 2 variables significatives.

Les analyses statistiques ont été réalisées par Monsieur Patrick Devos, ingénieur biostatisticien à la Délégation à la Recherche du CHRU de Lille et au CERIM (Université de Lille 2), avec le logiciel SAS V9.3.



## **E. Ethique et droits des patientes**

Notre fichier de données a été déclaré à la CNIL le 10 février 2015. Il a été pris en compte sous la référence de dossier DEC2015-9.

Les patientes ont été informées de l'évaluation du circuit « Cœur, artères et femmes » pour la majorité d'entre elles lors de la consultation initiale.

Elles ont toutes été informées par écrit de l'analyse possible de leur bilan à la fin de leur compte-rendu de consultation et du compte-rendu d'examens complémentaires. Ces courriers contenaient le texte suivant : « Vos données médicales recueillies lors de la consultation ou de l'hospitalisation peuvent être utilisées de façon anonymisée, sauf opposition de votre part, à des fins de recherche médicale. Dans ce cadre, elles pourront être transmises à d'autres organismes de recherche. Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez obtenir communication de ces données en contactant le secrétariat du lieu de votre consultation ou d'hospitalisation ».

Aucune patiente n'a ensuite fait opposition à l'analyse des données médicales.

## II. Résultats

### A. Analyse descriptive

La population analysée comprenait 287 femmes, d'âge moyen 57 +/- 8 ans. Ces 287 femmes représentaient 38,5 % des femmes reçues en consultation, âgées de 40 à 75 ans, sans coronaropathie connue et n'ayant pas de suivi antérieur (n=746).

#### 1. Données à l'inclusion

##### a. Médecins adressant en consultation

Les patientes étaient adressées majoritairement par le médecin traitant (76 %), puis par les endocrinologues (11,5 %) et suite à une hospitalisation dans le service de Médecine vasculaire et HTA (5,9 %). Les neurologues avaient adressé 4 patientes (1,4 %) et les chirurgiens vasculaires 3 patientes (1,1 %). Une seule femme a été adressée par un gynécologue.

##### b. Facteurs de risque cardiovasculaire

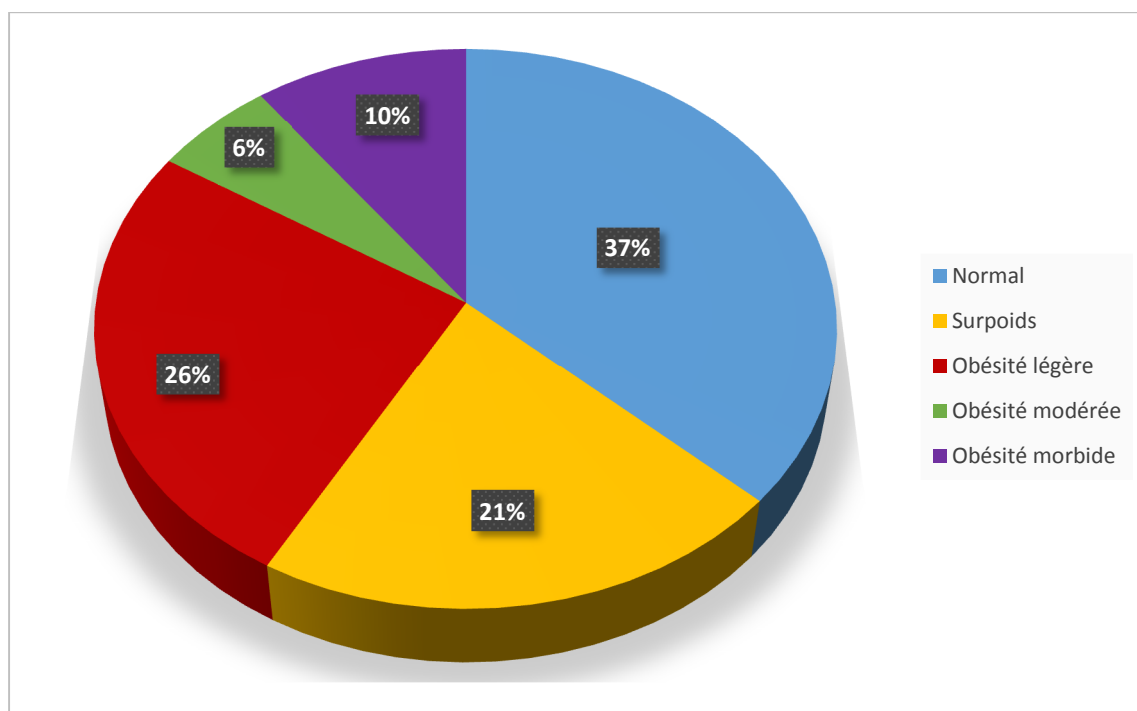
- **Données anthropométriques**

Les moyennes de poids, de circonférence abdominale (CA) et d'indice de masse corporelle (IMC) sont rapportées dans le Tableau 7. L'IMC moyen, dans notre population, était au-dessus de la normale (IMC <25 kg/m<sup>2</sup>). La circonférence abdominale moyenne était au-dessus du seuil définissant l'obésité abdominale chez la femme (88 cm).

**Tableau 7 : Données anthropométriques**

	n	Moyenne	Écart-type	Min-Max
<b>Poids (kg)</b>	278	78	20	47-169
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	275	29	7	17-53
<b>Circonférence abdominale (cm)</b>	258	102	17	71-154

La Figure 24 représente la répartition des valeurs d'indice de masse corporelle au sein de la population. Plus des ¾ des femmes avaient un IMC supérieur à la normale (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>) et 42 % était au-dessus du seuil d'obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>).

**Figure 24 : Répartition de l'indice de masse corporelle dans la population (n=275)**

- **Répartition des facteurs de risque cardiovasculaire**

La Figure 25 rapporte la prévalence des principaux facteurs de risque cardiovasculaire dans la population.

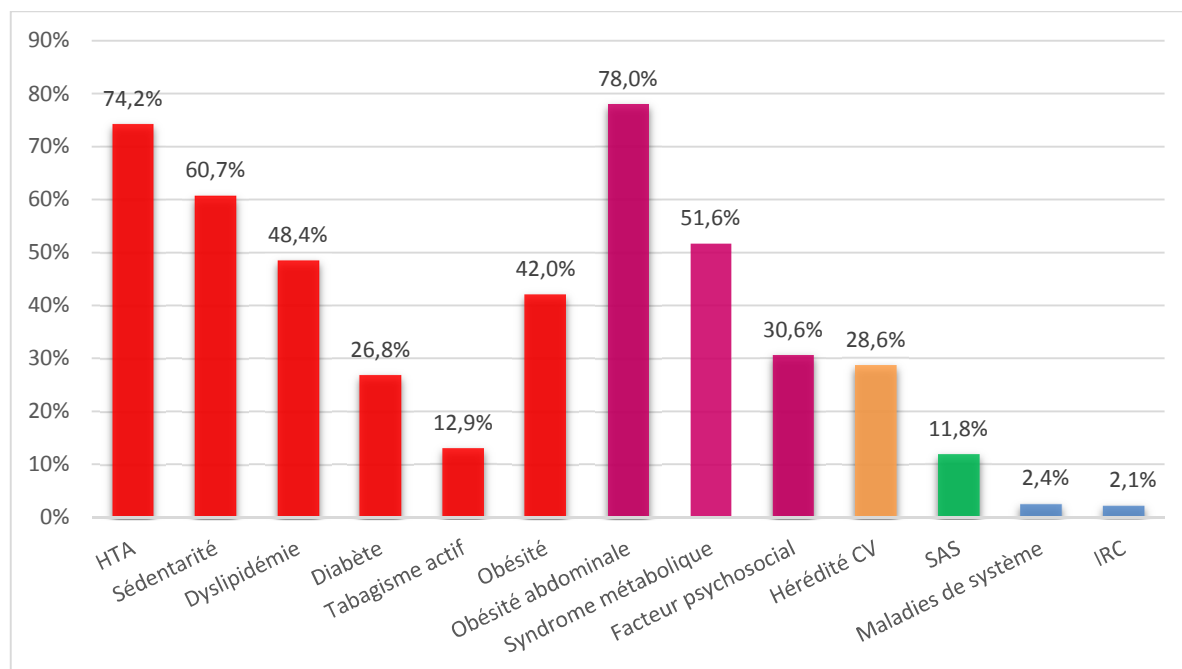
La grande majorité des patientes étaient hypertendues connues (n=213 ; 74,2 %). La pression artérielle systolique moyenne prise en consultation était de 140,4 mmHg ; la pression artérielle diastolique moyenne de 82,1 mmHg.

Près de la moitié des femmes avaient une dyslipidémie connue (n= 139 ; 48,4 %). Un quart étaient diabétiques (n= 77 ; 26,8 %), avec une durée moyenne du diabète de 10 ans. Une obésité abdominale était retrouvée chez plus des  $\frac{3}{4}$  des femmes (n= 224 ; 78 %). C'était le facteur de risque le plus fréquent. La moitié des femmes présentaient un syndrome métabolique (n= 148 ; 51,6 %).

Plus de 60 % des patientes ne pratiquaient pas d'activité physique régulière. Près d'un tiers (n=82 ; 28,6 %) était porteuse d'une hérédité cardiovasculaire. Un facteur psychosocial était retrouvé dans près d'un tiers des cas (n= 88 ; 30,6 %). Les fumeuses (tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans) étaient peu nombreuses (n=37 ; 12,9 %), avec un nombre de paquets-années moyen de 30.

Trente-quatre patientes avaient un antécédent connu de syndrome d'apnée du sommeil appareillé ou non (11,8 %). Six femmes avaient une insuffisance rénale chronique et 7 femmes une maladie systémique auto-immune.

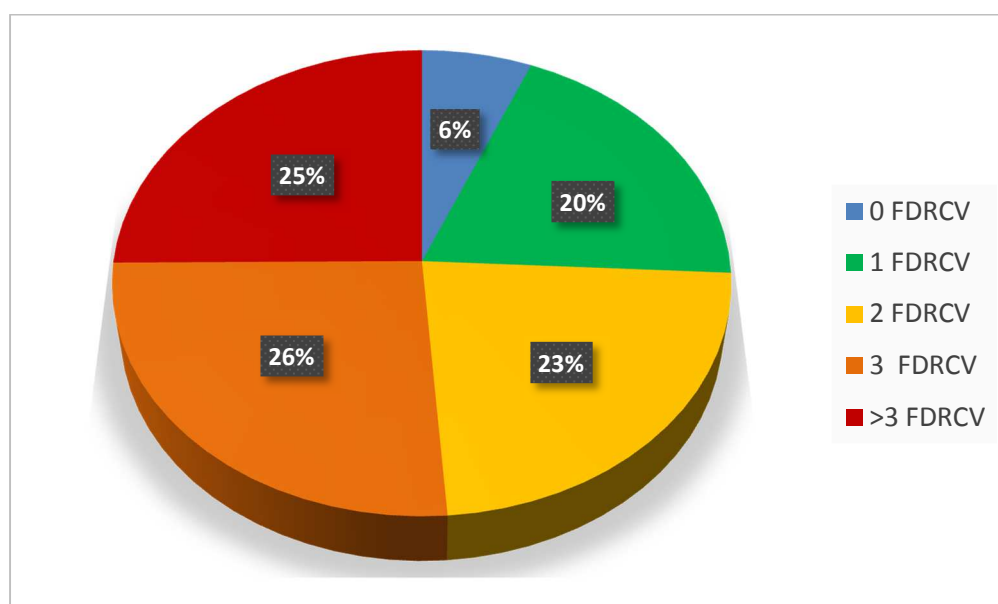
**Figure 25 : Répartition des facteurs de risque cardiovasculaire dans la population (n=287)**



HTA : Hypertension artérielle, SAS : Syndrome d'apnée du sommeil, IRC : insuffisance rénale chronique

La Figure 26 représente le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire majeurs modifiables : HTA, dyslipidémie, tabagisme actif, diabète, obésité et sédentarité. Seules 6,3 % des femmes (n=17) n'avaient aucun facteur de risque cardiovasculaire majeur modifiable. Un quart des femmes en avaient 2 (23 %). Plus de la moitié des femmes en présentait au moins 3 (51 %).

**Figure 26 : Nombre de facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) majeurs modifiables (n=287)**



### c. Antécédents cardiovasculaires

Cinquante-deux patientes avaient des antécédents cardiovasculaires (n=52 ; 18,1 %). Certaines cumulaient plusieurs pathologies. L'antécédent le plus fréquemment retrouvé était l'accident vasculaire cérébral (n=22 ; 7,7 %) ; puis venait l'artériopathie oblitérante de membres inférieurs (n=9 ; 3,1 %).

### d. Antécédents gynéco-obstétricaux

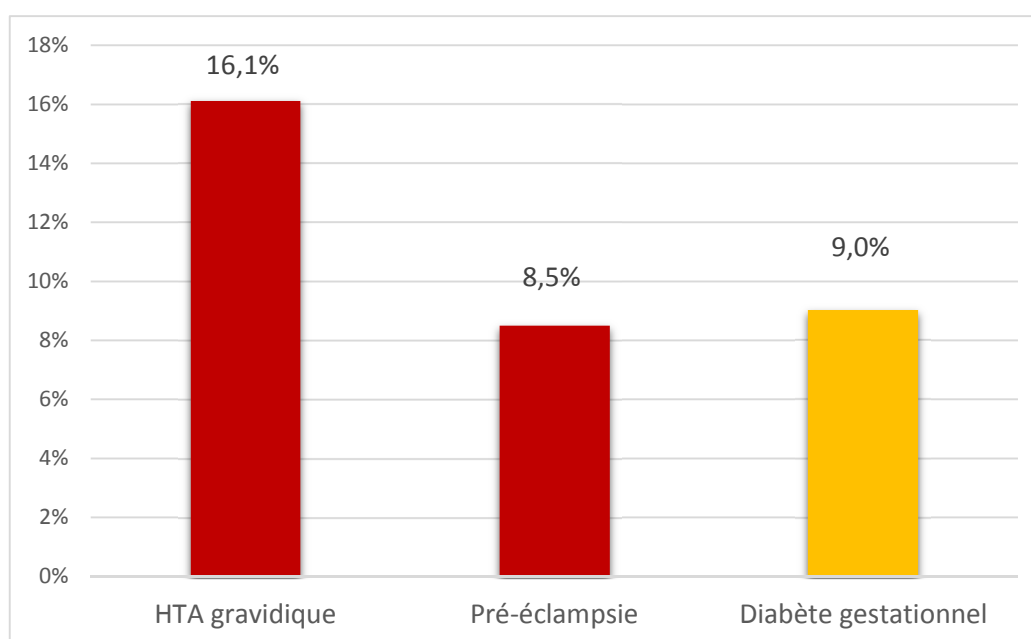
- **Gestité et parité**

Sur les 204 patientes pour lesquelles les données étaient disponibles, la gestité moyenne était de 2,81 et la parité moyenne de 2,54. Parmi elles, 22 femmes (10,8 %) étaient nulligestes et 156 (76,5 %) étaient multigestes (au moins 2 grossesses). Trois quarts des femmes (n=153 ; 75,0 %) étaient multipares (ayant eu au moins 2 enfants nés vivants). La plupart des femmes avaient 2 enfants (n= 63 ; 30,9 %).

- **Antécédents obstétricaux à risque cardiovasculaire**

La Figure 27 représente les femmes ayant des antécédents d'HTA gravidique, de pré-éclampsie ou de diabète gestationnel, considérés comme des situations à risque cardiovasculaire selon l'AHA (13) et l'ESC (126). Ces données ont été recueillies pour 212 femmes. Près d'un tiers des femmes avaient un antécédent à risque (n=66 ; 30,7 %). L'HTA gestationnelle était l'antécédent gravidique le plus fréquent (n= 34 ; 16,1 %). Dix-neuf femmes (8,9 %) avaient présenté une fausse couche spontanée précoce.

**Figure 27 : Antécédents obstétricaux à risque cardiovasculaire (n=212)**



- **Contraception**

Parmi les 77 femmes en période d'activité hormonale, les informations concernant la contraception ont été recueillies chez 55 d'entre elles (soit 22 données manquantes). Parmi elles, 33 femmes prenaient une contraception (60 %). La majorité des femmes étaient sous progestatif seul (45 %) ou avaient un dispositif intra-utérin au cuivre (18 %) ou à libération de progestatif (28 %). La contraception œstro-progestative était retrouvée chez 16 femmes (21 % des femmes en période d'activité hormonale).

- **Ménopause**

La majorité de notre population était ménopausée (n=210 ; 73,2 %). La ménopause datait de plus de 5 ans pour 165 femmes (78,6 % des femmes ménopausées). L'âge moyen de la ménopause était de 49 ans (sur 120 femmes pour lesquelles la donnée était disponible). La ménopause était précoce (<40 ans) chez 17 femmes (8,3 %). Un antécédent d'hystérectomie ou d'annexectomie était retrouvé chez 41 femmes (14,4 % de la population totale). Elle avait été réalisée avant 40 ans chez 6 femmes.

Quarante et une femmes avaient, actuellement ou par le passé, bénéficié d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (19,5 % des femmes ménopausées).

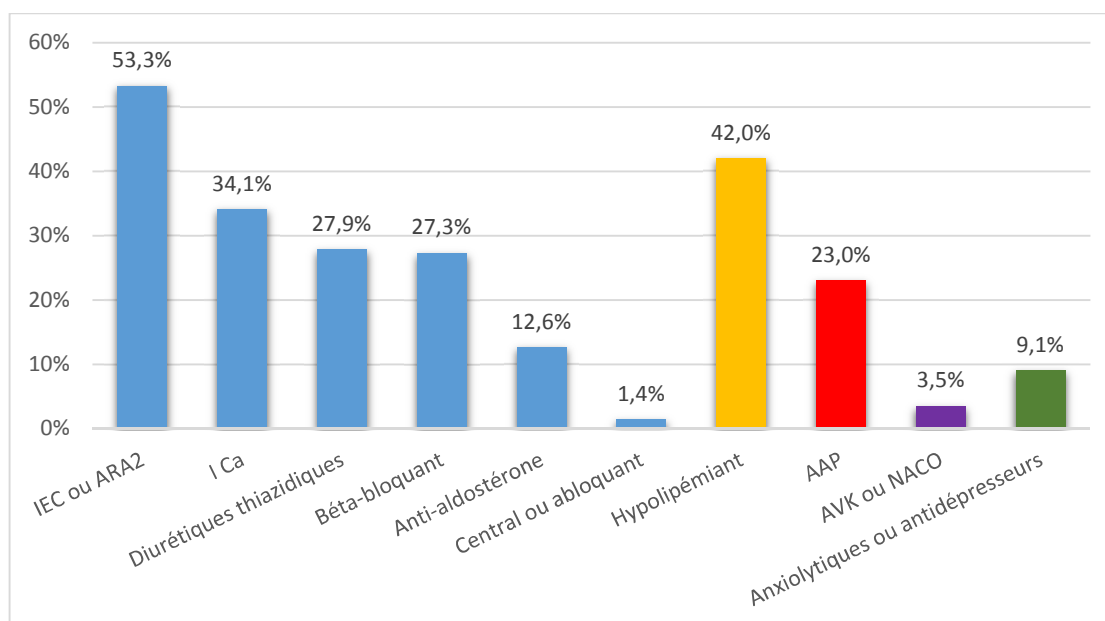
- **Suivi gynécologique**

La présence ou l'absence d'un suivi gynécologique régulier a été relevée dans les dossiers de 120 patientes. Parmi elles, 101 femmes (84,5 %) avaient un suivi gynécologique régulier.

#### **e. Traitements cardiovasculaires**

La Figure 28 représente les traitements suivis au moment de la consultation. Cinquante-six femmes (19,5 %) n'avaient aucun traitement à visée cardiovasculaire. Un traitement antihypertenseur a été relevé chez 211 femmes (73,5 %). Les IEC et les ARA2 étaient majoritaires (53,3 % des femmes) devant les inhibiteurs calciques (34,1 %) et les bêtabloquants (27,3 %). Un traitement hypolipémiant (statine ou fibrate) était en cours chez 121 patientes (42 %). Un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) était prescrit chez 66 patientes (23 %). Vingt-six patientes (9,1 %) avaient un traitement anxiolytique ou antidépresseur.

**Figure 28 : Traitements cardiovasculaires relevés lors de la consultation initiale (n=287)**



IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, AAP : Antiagrégant plaquettaire, AVK : Anti-vitamine K, NACO : Nouvel anticoagulant oral, I Ca : Inhibiteurs calciques

## f. Bilans biologiques

Le Tableau 8 présente les valeurs moyennes des principaux bilans biologiques recueillis. Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) était disponible uniquement chez les patientes diabétiques.

**Tableau 8 : Bilans biologiques à la consultation initiale**

	n	Moyenne	Écart type
HbA1c (%)	57	7,10	1,70
CT (g/L)	219	2,08	0,52
HDL-c (g/L)	221	0,59	0,19
LDL-c (g/L)	234	1,23	0,41
TG (g/L)	215	1,27	0,75

HbA1c : Hémoglobine glyquée, CT : Cholestérol total, LDL-c : Lipoprotéine à basse densité, HDL-c : Lipoprotéine à haute densité, TG : Triglycérides.

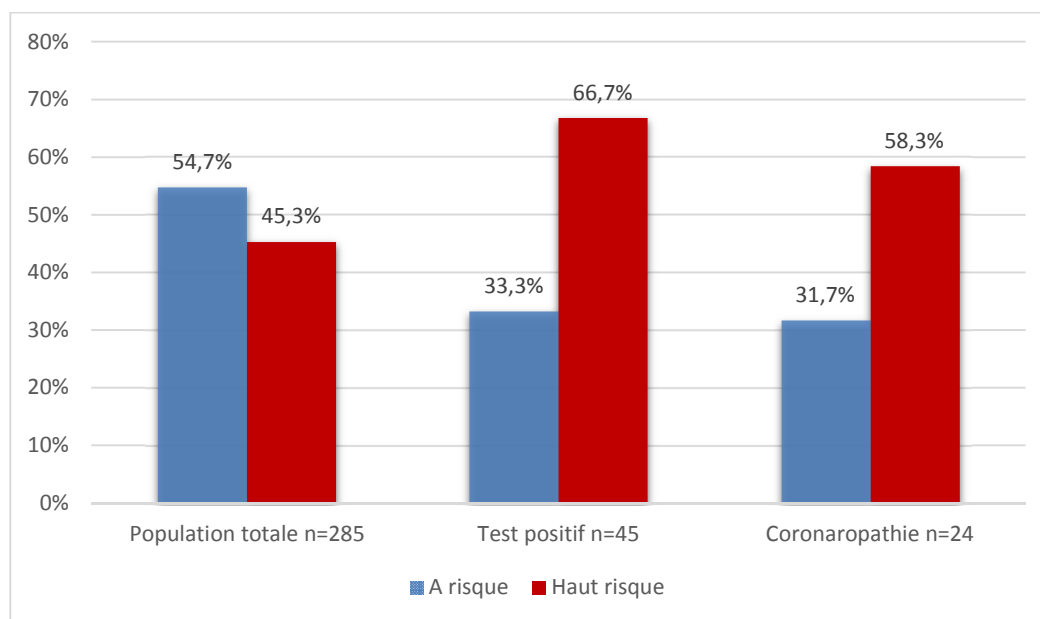
## 2. Stratification du risque cardiovasculaire

### a. Selon la classification de l'AHA

La Figure 29 illustre la répartition des patientes selon la classification américaine spécifique de la femme (13) dans la population totale, le sous-groupe « test d'ischémie positif » et le sous-groupe avec « diagnostic de coronaropathie à la coronarographie ».

Aucune femme n'avait les critères pour être classée dans la catégorie « situation idéale de santé cardiovasculaire ». La majorité des femmes étaient à « risque cardiovasculaire » (54,7 % de la population totale). Dans les sous-groupes avec test d'ischémie positif et diagnostic de coronaropathie, près de 2/3 des femmes étaient à « risque élevé ».

**Figure 29 : Stratification du risque cardiovasculaire de la femme selon l'AHA (n =285)**



### b. Selon les différents scores de risque cardiovasculaire

Les patientes étaient classées en risque « bas », « intermédiaire » ou « haut » selon les 4 scores de risque. Pour les scores de Framingham, Reynolds et Agostino, les femmes étaient classées à « bas risque » en cas de score inférieur à 10 %, à risque « intermédiaire » entre 10 et 20 % et à « haut risque » en cas de score supérieur à 20 %. Pour le score de risque européen SCORE, les femmes étaient classées en « bas risque » en cas de score inférieur à 1 %, « intermédiaire » entre 1 et 5 % et « haut » si supérieur à 5 %.

Chez les 237 femmes pour lesquelles le score de Framingham était disponible, 73,8 % étaient classées à « bas risque », 19 % à risque « intermédiaire » et 7,2 % à « haut risque ».

Chez les 215 femmes pour lesquelles le score d'Agostino était disponible, 52,6 % étaient à « bas risque », 32,6 % à risque « intermédiaire » et 14,8 % à « haut risque ». L'âge vasculaire moyen calculé à partir du score d'Agostino était de 66,3 ans. Il était



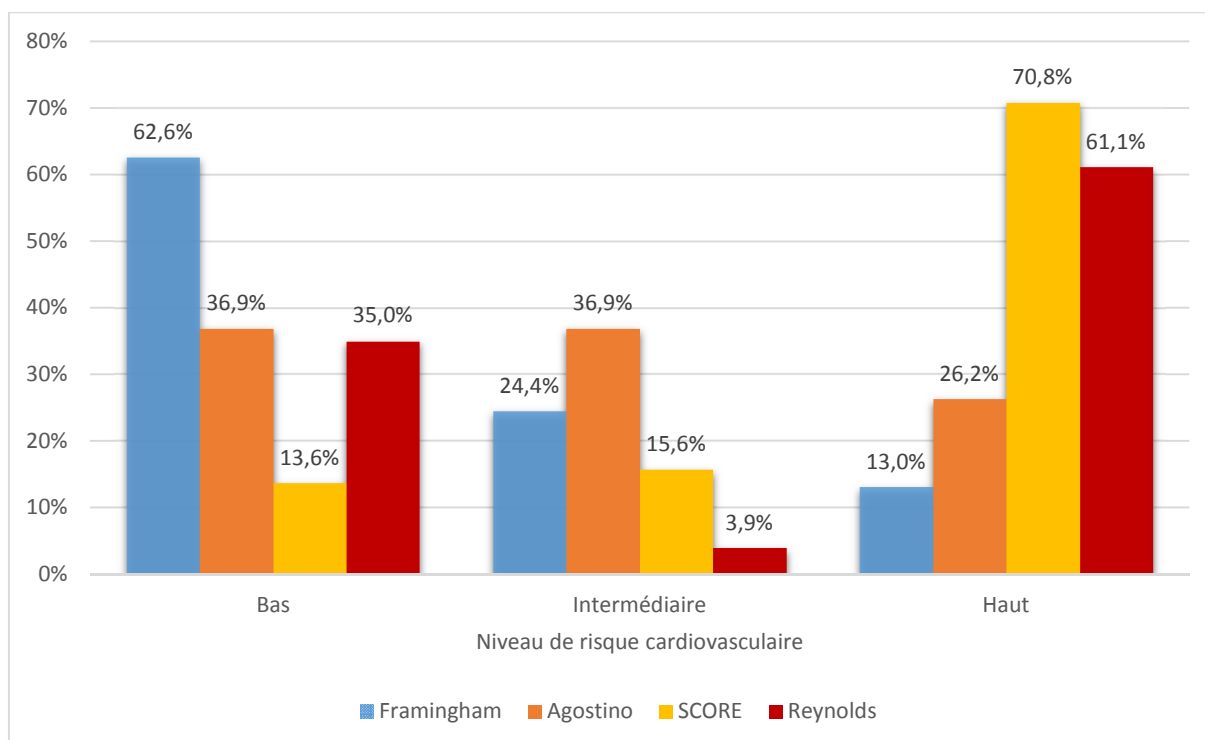
disponible chez 216 patientes dont l'âge moyen était de 56,6 ans. L'âge vasculaire était donc, en moyenne, de 10 ans de plus que l'âge physiologique.

Chez les 118 femmes pour lesquelles le score de Reynolds était disponible, 30,5 % étaient à « bas risque », 3,4 % à risque « intermédiaire » et 66,1 % à « haut risque ».

Chez les 236 femmes pour lesquelles le score européen SCORE était disponible, 26,7 % étaient à « bas risque », 25,4 % à risque « intermédiaire » et 47,9 % à « haut risque ».

La Figure 30 rapporte la répartition des femmes selon les 4 scores de risque dans la sous-population des 103 femmes pour lesquelles les 4 scores ont pu être calculés. Le score de Framingham classait plus souvent les femmes à « bas risque » que les autres scores. Le score européen et le score de Reynolds classaient plus souvent les femmes à « haut risque » cardiovasculaire.

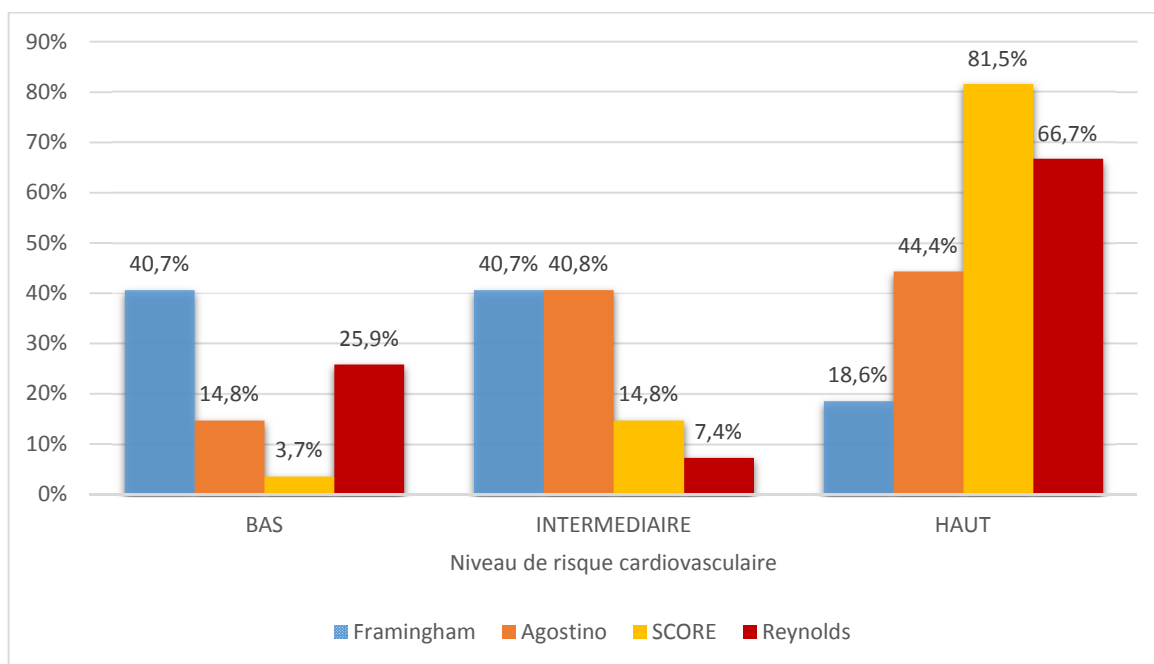
**Figure 30 : Stratification du sous-groupe de femme selon les 4 scores de risque (n=103)**



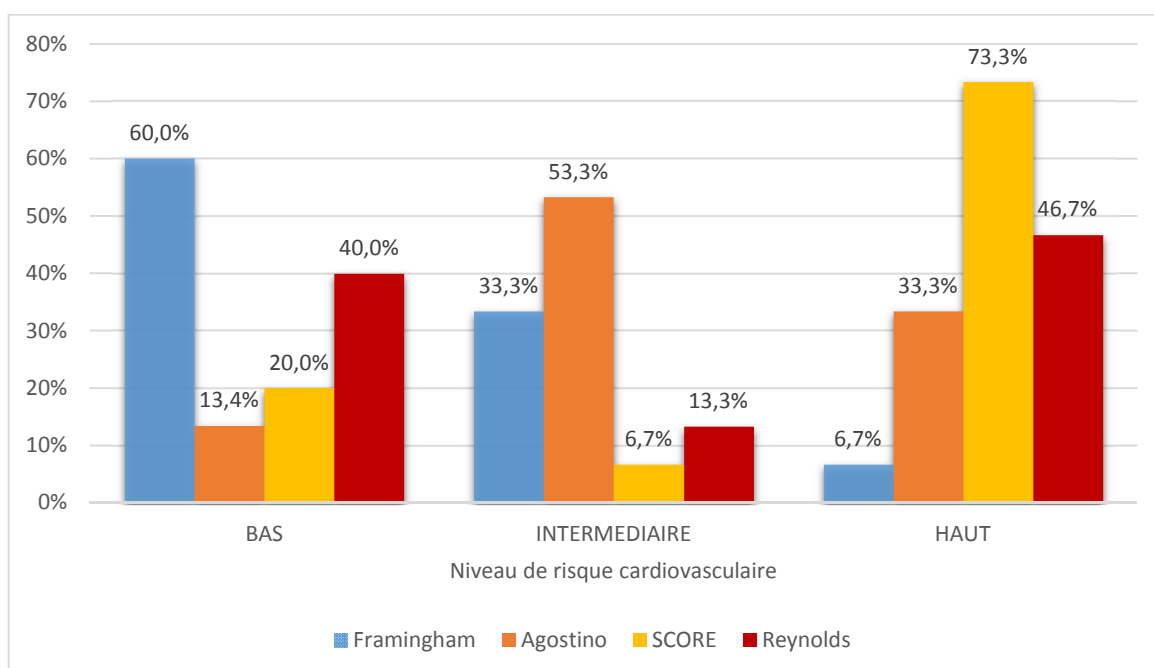
Les Figures 31 et 32 illustrent la classification du risque selon les 4 scores dans les sous-groupes avec « test d'ischémie positif » (27 femmes sur 45 avaient les 4 scores calculés) et avec « diagnostic de coronaropathie à la coronarographie » (15 femmes sur 24 avaient les 4 scores calculés). Les femmes avec un test d'ischémie

positif ou diagnostic de coronaropathie étaient plus souvent classées en risque « intermédiaire » avec les scores de Framingham et Agostino alors qu'elles étaient plus souvent à « haut risque » avec les scores de Reynolds et SCORE. Seul 6,7 % des femmes avec coronaropathie étaient classés à « haut risque » selon le score de Framingham contre 73,3 % avec le score européen SCORE.

**Figure 31 : Stratification des femmes selon les différents scores de risque dans le sous-groupe « test d'ischémie positif » (n=27)**



**Figure 32 : Stratification des femmes selon les différents scores de risque dans le sous-groupe « coronaropathie » (n=15)**

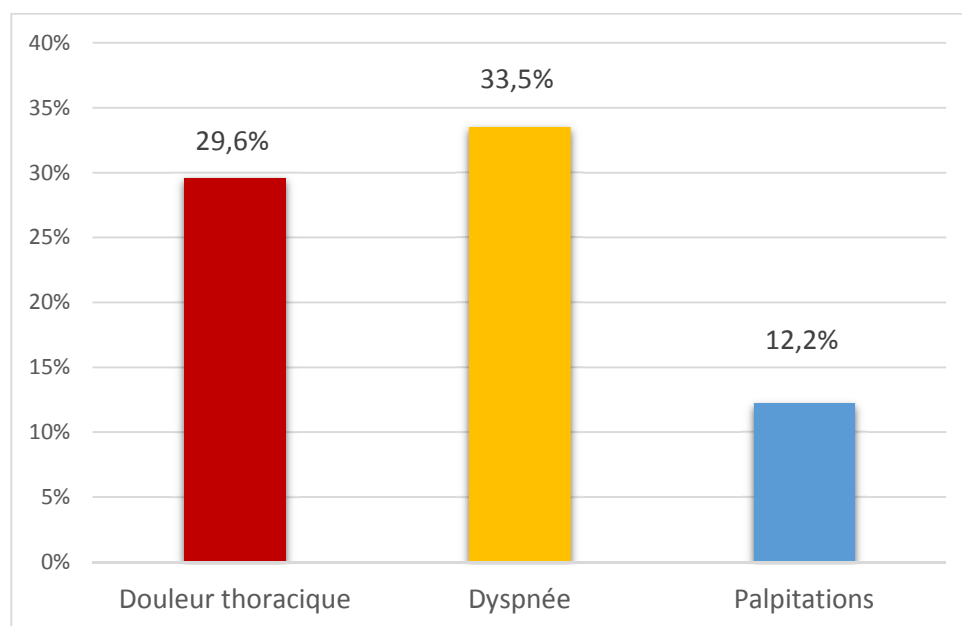


### 3. Dépistage de l'ischémie myocardique

#### a. Symptômes

La Figure 33 rapporte les symptômes cardiovasculaires notés dans la population. Presque la moitié des femmes (n=141 ; 49,1 %) avait des symptômes cardiovasculaires. La dyspnée était le symptôme le plus fréquent (n= 47 ; 33,5 %). En cas de douleur thoracique, la douleur « non angineuse » était le type le plus fréquent (52,4 %). L'angor typique représentait 10,7 % des douleurs et l'angor atypique 36,9 %.

**Figure 33 : Symptômes cardiovasculaires dans la population à l'inclusion (n=287)**



#### b. Électrocardiogramme de repos (ECG)

Une seule patiente était en fibrillation atriale. La fréquence cardiaque moyenne était de 77 battements par minute (BPM). Un ECG anormal était noté chez 52 femmes (18,1 %). Les anomalies retrouvées étaient majoritairement des ondes T négatives systématisées à un territoire (59,6 %). Les autres anomalies les plus fréquentes étaient des ondes Q de nécrose significatives (11,5 %) et le bloc de branche gauche (11,5 %).

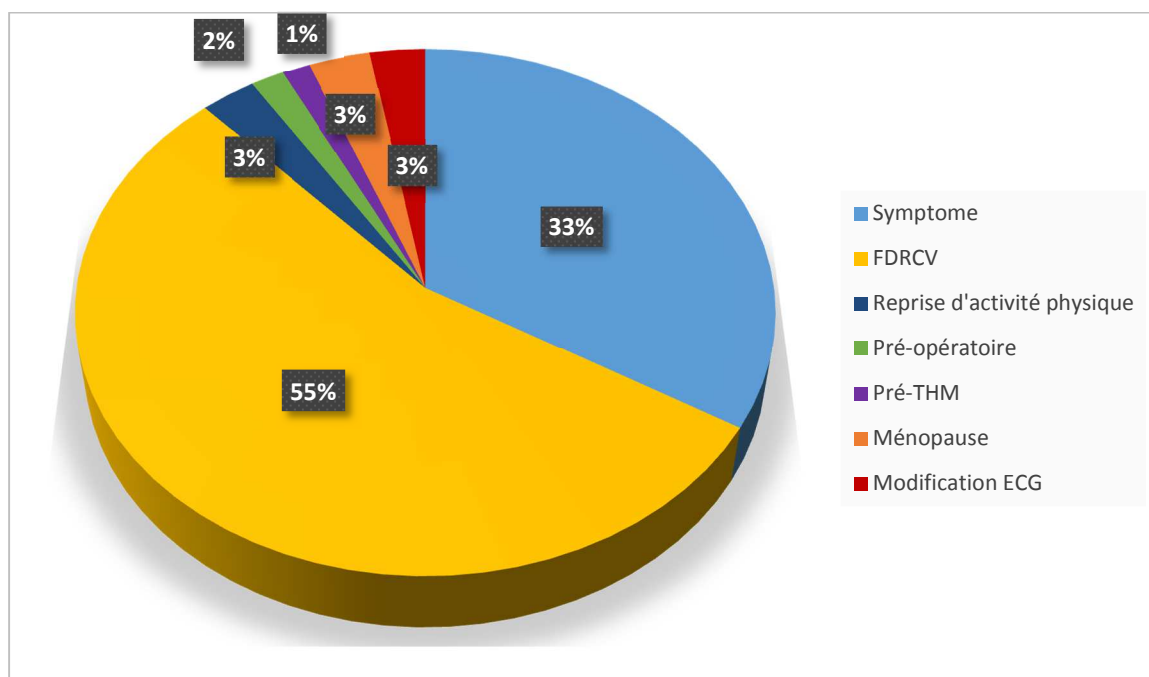
#### c. Tests d'ischémie myocardique non invasifs (TINI)

- **Motif principal de réalisation du test**

La Figure 34 représente les motifs principaux de réalisation des TINI. La majorité des tests d'ischémie non invasifs étaient demandés principalement en raison de facteurs de risque cardio-vasculaires (n= 156 ; 54,5 %). Le deuxième motif le plus

fréquent était la présence de symptômes cardio-vasculaires (n=96 ; 33,5 %). Le test d'ischémie était plus rarement demandé pour reprise d'activité physique (n=8 ; 2,8 %), modification de l'électrocardiogramme (n=8 ; 2,8 %), bilan pré-opératoire (n=5 ; 1,7 %), bilan pré-THM (n=4 ; 1,4 %) ou ménopause sans autre facteur de risque cardiovasculaire (n=9 ; 3,1 %).

**Figure 34 : Motifs principaux de réalisation des tests d'ischémie myocardique non invasifs (n=287)**



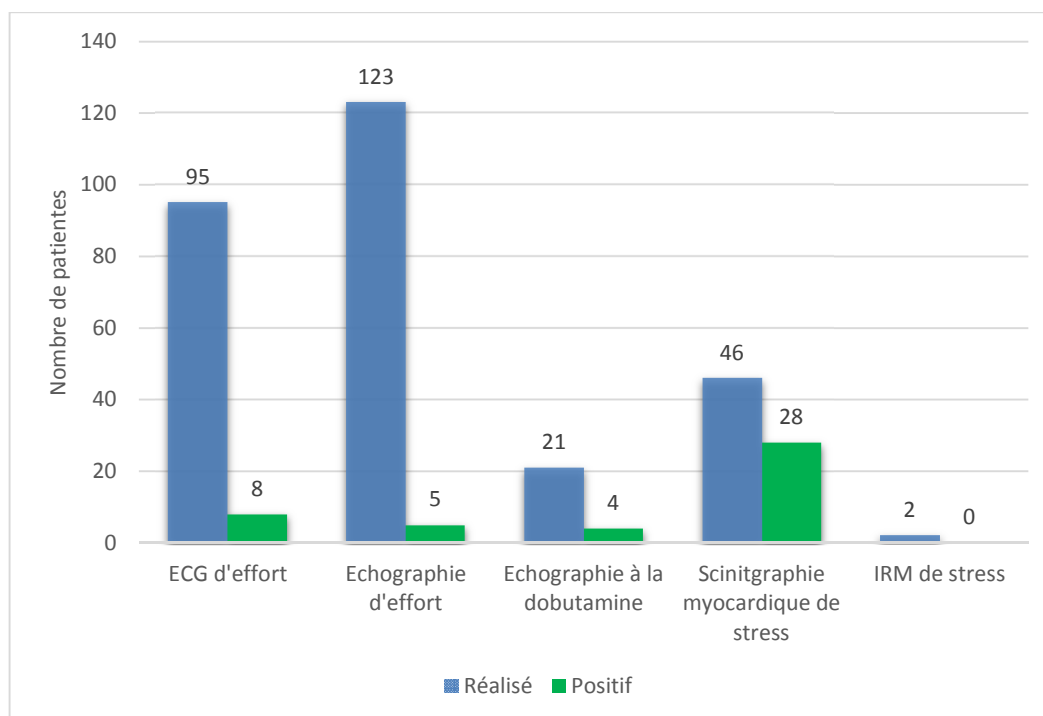
#### • Type de TINI réalisé

La Figure 35 représente la répartition des TINI en fonction du type d'examen réalisé en première intention. L'échographie d'effort était l'examen le plus demandé (n=123 ; 42,9 %) suivi de l'ECG d'effort (n= 95 ; 33,1 %) et de la scintigraphie myocardique de stress (n=46 ; 16 %).

Un deuxième test a été réalisé chez 16 femmes (5,6 %). Il s'agissait majoritairement d'une scintigraphie myocardique de stress.

Seuls 2 ECG d'effort n'ont pas permis d'atteindre 85 % de la fréquence maximale théorique pour l'âge. Aucune échographie d'effort ou à la dobutamine n'était sous-maximale (selon la fréquence maximale théorique pour l'âge).

En cas de scintigraphie myocardique positive (n=35), la masse ischémique était inférieure à 10 % chez 15 femmes (42,8 %), entre 10 et 20 % chez 18 femmes (51,5 %) et supérieure à 20 % chez 2 femmes (5,7 %).

**Figure 35 : Répartition des TINI en fonction du type d'examen (n=287)**

- **Résultat du TINI**

Le test d'ischémie non invasif était positif chez 45 femmes (15,7 %). La coronarographie a été réalisée chez 29 de ces patientes (64,4 %).

Parmi les 16 femmes qui n'ont pas eu de coronarographie :

- 12 avait une masse ischémique inférieure à 10 % à la scintigraphie myocardique
- 2 avaient un ECG d'effort litigieux
- 1 avait une échographie à la Dobutamine litigieuse
- 1 avait une échographie d'effort positive et était en attente de la coronarographie

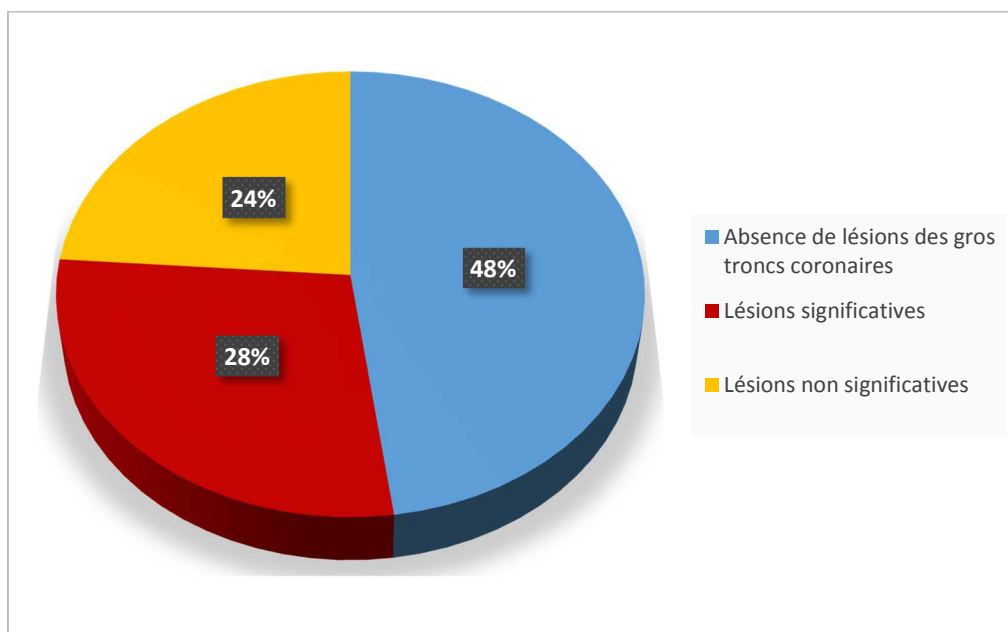
#### **d. Coronarographie**

La coronarographie a été réalisée chez 30 patientes (10,5 %). Elle a été réalisée chez 29 patientes après un TINI positif et chez une patiente qui a bénéficié d'une épreuve d'effort maximale négative puis chez qui, il a été constaté une onde Q de nécrose à l'électrocardiogramme quelque mois plus tard. Une coronarographie, après IRM de viabilité, a alors retrouvé des lésions bitronculaires.

La Figure 36 représente le résultat de la coronarographie. Parmi les 30 patientes, 14 patientes (48 %) n'avaient pas de lésions coronaires visibles. Parmi ces 14 patientes, 8 étaient symptomatiques avec un test d'ischémie anormal. Ces patientes

ont été considérées comme « coronariennes » par atteinte microvasculaire. Les 6 autres patientes ont été considérées comme un probable faux positif du test d'ischémie non invasif. Des lésions non significatives ont été retrouvées chez 7 femmes (24 %) et des lésions significatives chez 8 femmes (28 %). Parmi ces 8 femmes, une seule avait une atteinte mono-tronculaire, 4 avaient une atteinte bi-tronculaire et 3 étaient tri-tronculaires. Un diagnostic de coronaropathie a donc été retenu chez 24 femmes soit 8,4 % de la population totale.

**Figure 36 : Répartition des lésions coronarographiques (n=30)**



Au décours de la coronarographie, le traitement a été :

- médical seul chez 24 femmes (82,8 %),
- par angioplastie coronaire chez 3 femmes (10,3 %),
- par pontage chez 2 femmes (6,9 %).

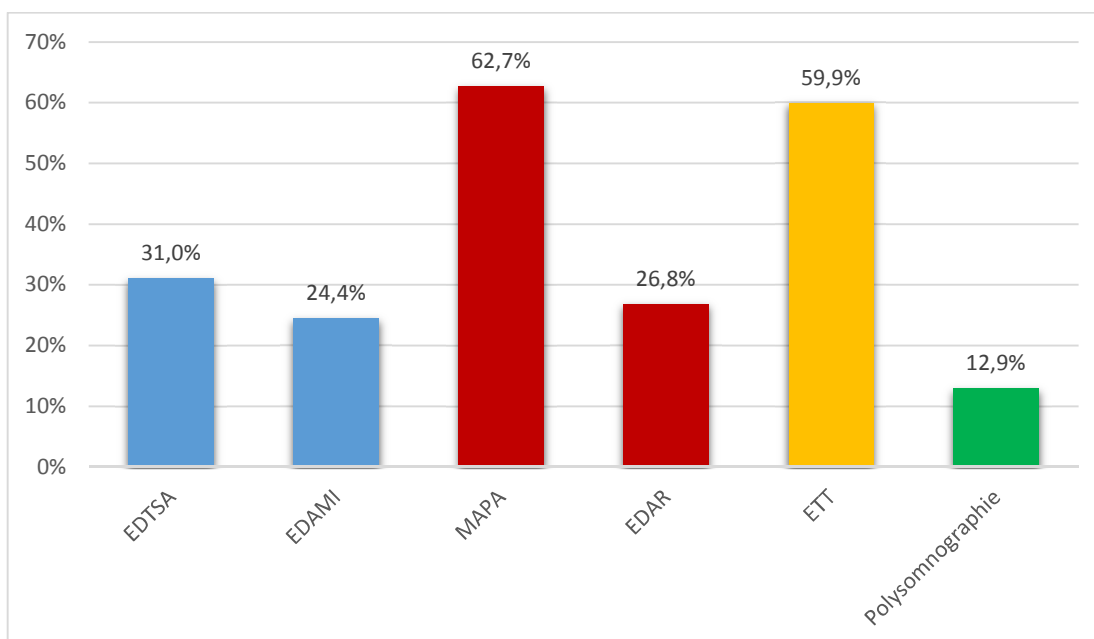
#### 4. Autres examens réalisés et pathologies dépistées

##### a. Autres examens

La Figure 37 représente les autres examens réalisés dans la population. L'examen le plus effectué était la mesure ambulatoire de la pression artérielle (62,7 %). L'échographie cardiaque trans-thoracique, principalement faite lors de l'échographie de stress, a été réalisée dans près de 2/3 des cas. Près d'un tiers des patientes ont eu un écho-doppler des troncs supra-aortiques et un quart d'un écho-doppler des membres inférieurs. Un syndrome d'apnée du sommeil a été dépisté par

polysomnographie dans 12,9 % des cas (n=37). Un bilan d'HTA a été réalisé dans 8,7 % des cas et un bilan vasculaire dans 8,4 % des cas.

**Figure 37 : Autres examens réalisés (n=287)**



*EDTSA : Echo-doppler artériel des troncs supra-aortiques, EDAMI : écho-doppler artériel des membres inférieurs, MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle, EDAR : écho-doppler des artères rénales, ETT : échographie cardiaque Trans thoracique*

### **b. Pathologies dépistées**

Une pathologie a été dépistée chez 73 femmes (25,4 %). Dix-huit femmes avaient au moins 2 pathologies dépistées.

Outre les 24 coronaropathies dépistées, les pathologies suivantes ont été retrouvées :

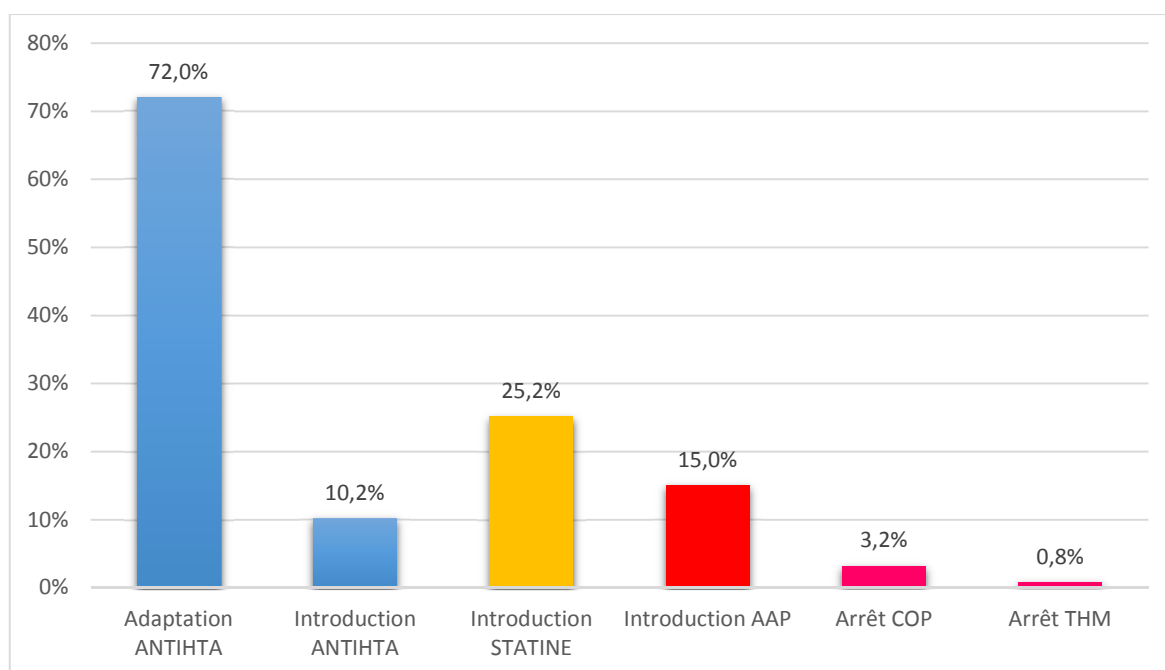
- 19 atteintes athéromateuses non significatives (troncs supra-aortiques et membres inférieurs),
- 7 atteintes athéromateuses significatives dont 3 artériopathies oblitérantes des membres inférieures, 3 sténoses carotidiennes significatives et une sténose des artères rénales,
- 13 syndromes d'apnée du sommeil,
- 11 nouveaux cas d'hypertension artérielle,
- 7 nouveaux cas de dyslipidémie,
- 1 nouveau cas de diabète,
- 2 insuffisances cardiaques à FEVG altérée,
- 2 anévrismes de l'aorte ascendante.

## 5. Modification du traitement

Le traitement initial a été modifié après le dépistage myocardique chez 127 femmes (44,3 %).

La Figure 38 illustre les modifications réalisées. La principale modification effectuée a été une adaptation du traitement antihypertenseur (n=91 ; 72 %). Le plus souvent, il s'agissait de modifier le traitement au profit d'un IEC, un ARA2 ou un inhibiteur calcique. Trente-deux femmes ont bénéficié de l'introduction d'une statine et 19 d'un antiagrégant plaquettaire. La contraception œstro-progestative a été arrêtée chez 4 femmes et le THM chez 1 femme.

**Figure 38 : Type de modification thérapeutique réalisé après le dépistage myocardique (n=127)**



*ANTIHTA : traitement à visée anti-hypertensif, AAP : antiagrégant plaquettaire, COP : contraception œstro-progestative, THM : Traitement Hormonal substitutif de la ménopause*

## 6. Organisation du suivi selon le parcours « Cœur, artères et femmes »

La lettre de consultation a été adressée dans tous les cas au médecin généraliste. Un suivi cardiologique régulier, c'est-à-dire une consultation cardiologique dans un délai de 2 ans, a été prévue pour 188 femmes (65,5 %).

Nous avons évalué la qualité du circuit cardio-gynécologique en vérifiant si le courrier de consultation avait bien été adressé au gynécologue pour information et



pour sensibilisation à la prise en charge globale de la femme. Un double de ce courrier a été adressé au gynécologue pour 70 patientes (24,4 %).

## B. Analyse comparative

### 1. Facteurs cliniques et biologiques prédictifs d'un dépistage positif

#### a. Facteurs prédictifs d'un TINI positif

- **En analyse univariée**, les facteurs de risque cardiovasculaire suivants étaient prédictifs d'un TINI positif :

- une ménopause de plus de 5 ans ( $p=0,044$ )
- la sédentarité ( $p=0,0005$ )
- le diabète ( $p=0,03$ )
- l'HTA ( $p=0,038$ )
- la dyslipidémie ( $p=0,048$ )
- le syndrome métabolique ( $p=0,0015$ )
- des triglycérides élevés ( $p=0,0001$ )
- un HDL-c bas ( $p=0,023$ )
- un IMC élevé ( $p<0,0001$ )

La présence de symptômes était aussi prédictive d'un test positif ( $p=0,010$ ).

- **En analyse multivariée** (régression logistique pas à pas par bootstrap), les facteurs prédictifs indépendants d'un TINI positif étaient :

- une ménopause de plus de 5 ans ( $p=0,0012$ )
- un HDL-c inférieur ou égal à 0,5 g/dL ( $p=0,023$ )
- un IMC supérieur ou égal à 32 ( $p=0,0001$ )

Une ménopause de plus de 5 ans multipliait par plus de 4 le risque d'avoir un TINI positif ( $OR=4,17$ ) ; un IMC supérieur ou égal à 32 multipliait par 4,5 ce risque ( $OR=4,58$ ) et un HDL-c inférieur ou égal à 0,5 g/dL le multipliait par plus de 2 ( $OR=2,45$ ) (Tableau 9).

**Tableau 9 : Facteurs prédictifs indépendants d'un TINI positif**

	OR	LCL	UCL	p
Ménopause de plus de 5 ans	4,17	1,76	9,91	0,001
HDL-c $\leq 0,5$ g/dL	2,45	1,13	5,28	0,023
IMC $\geq 32$	4,58	2,12	9,92	0,0001

OR : Odds Ratio, LCL : limite de contrôle inférieure, UCL : limite de contrôle supérieure

## b. Facteurs prédictifs d'un diagnostic de coronaropathie

Afin de nous affranchir d'éventuels faux positifs des tests d'ischémie non invasifs, nous avons réalisé une analyse plus ciblée du sous-groupe des 24 patientes avec diagnostic de coronaropathie à la coronarographie.

- **En analyse univariée**, les facteurs suivants restaient prédictifs du diagnostic de coronaropathie :
  - un âge plus avancé ( $p=0,033$ )
  - une ménopause de plus de 5 ans ( $p=0,0019$ )
  - le statut ménopausique ( $p=0,033$ )
  - la sédentarité ( $p=0,002$ )
  - des triglycérides élevés ( $p=0,0014$ )

La présence de symptômes était également prédictive du diagnostic de coronaropathie ( $p= 0,002$ ). La douleur thoracique était prédictive ( $p=0,006$ ). Parmi les patientes avec diagnostic de coronaropathie, 13 patientes (54,2 %) présentaient une douleur thoracique. La douleur était typique chez 5 femmes, atypique chez 3 femmes et considérée comme « non angineuse » chez 5 femmes. La dyspnée était significativement plus présente chez les femmes avec coronaropathie ( $p=0,025$ ). Elle était isolée chez 6 patientes.

- **En analyse multivariée** (Tableau 10), les facteurs prédictifs indépendants d'un diagnostic de coronaropathie étaient :
  - une ménopause de plus de 5 ans ( $p=0,016$ )
  - la présence de symptômes ( $p=0,0013$ )

**Tableau 10** : Facteurs prédictifs indépendants d'un diagnostic de coronaropathie

	OR	LCL	UCL	p
Ménopause de plus de 5 ans	5,32	1,37	20,59	0,016
Présence de symptômes	0,15	0,05	0,48	0,001

OR : Odds Ratio, LCL : limite de contrôle inférieure, UCL : limite de contrôle supérieure

## 2. Performance des scores de risque cardiovasculaire

### a. Scores de risque cardiovasculaire

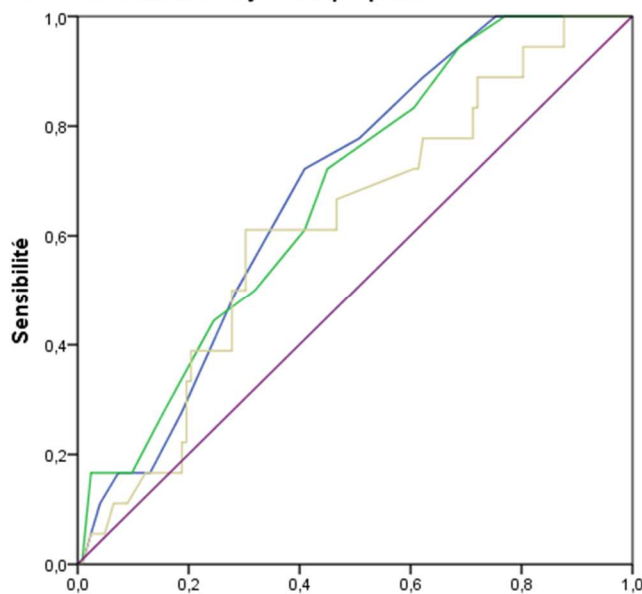
Les femmes ayant un TINI positif avaient des scores d'Agostino, SCORE et Framingham significativement plus élevés ( $p>0,001$ ,  $p=0,013$  et  $p>0,001$  respectivement) que les femmes avec un TINI négatif. Selon la classification AHA, les

femmes avec un TINI positif étaient significativement plus souvent à « risque élevé » ( $p=0,0012$ ). Les femmes avec diagnostic de coronaropathie présentaient un score d'Agostino significativement plus élevé ( $p=0,0037$ ). Il n'y avait pas de différences significatives pour les autres scores.

La Figure 39 représente les courbes ROC et les aires sous la courbe (AUC) correspondantes pour les scores de risque sur les critères « TINI positif » et « diagnostic de coronaropathie » chez les patientes non diabétiques ( $n=210$ ).

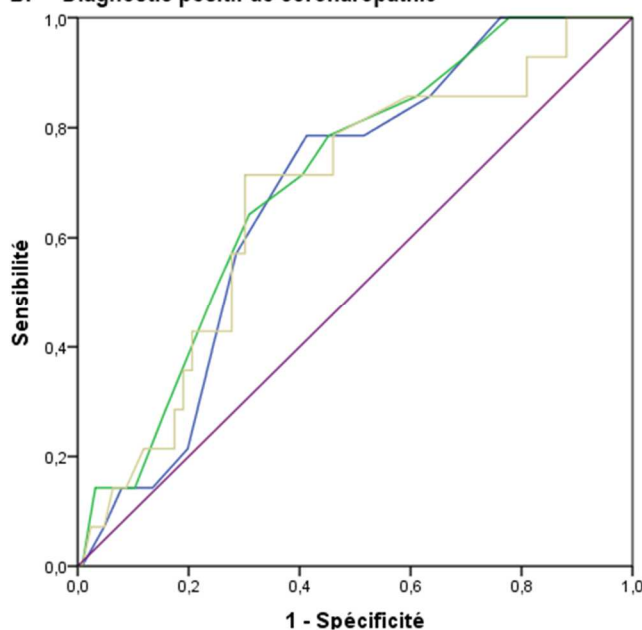
**Figure 39 : Courbes ROC et AUC pour les différents scores de risque chez les patientes non diabétiques ( $n=140$ )**

**A. Test d'ischémie myocardique positif**



Score	AUC
Framingham	0,681
Agostino	0,674
SCORE	0,618

**B. Diagnostic positif de coronaropathie**



Score	AUC
Framingham	0,679
Agostino	0,702
SCORE	0,673

ROC : Receiver Operating Characteristics, AUC : Aire sous la courbe

### b. Elaboration d'un score clinique coronaire chez la femme

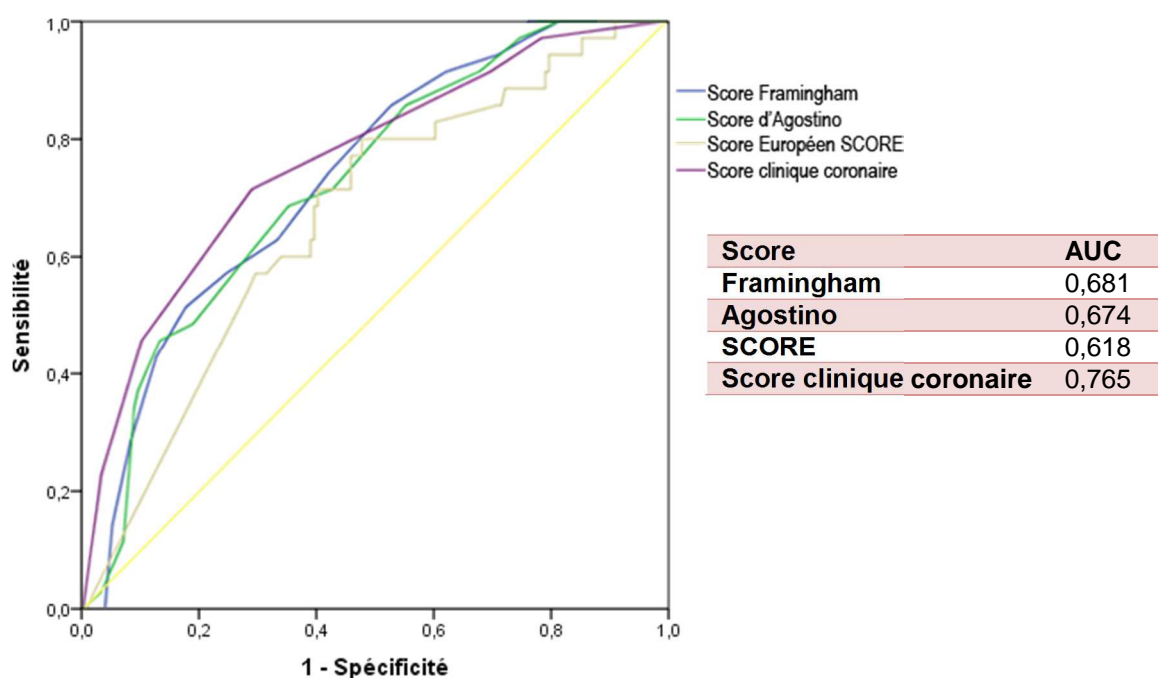
À partir des résultats de l'analyse multivariée, nous avons réalisé un score avec les facteurs prédictifs indépendants d'un TINI positif. Les facteurs prédictifs indépendants d'un TINI positif ont été pondérés d'un coefficient en tenant compte de l'importance de leur risque relatif. Les coefficients ont été calculés à partir des "Estimate" de chaque variable, multipliés par 2 et arrondis pour avoir des nombres entiers. Une ménopause de plus de 5 ans et un IMC supérieur ou égal à 32 valaient ainsi 3 points et un HDL-c inférieur ou égal à 0,5 g/dL valait 2 points (Tableau 11).

**Tableau 11 : Score de risque d'un TINI positif**

Variable	Poids
Ménopause de plus 5 ans	3
HDLc $\leq$ 0.5 g/L	2
IMC $\geq$ 32	3

La courbe ROC obtenue sur le critère « TINI positif » pour le score clinique ainsi obtenu est représentée dans la Figure 40. L'AUC de notre score était de 0,765.

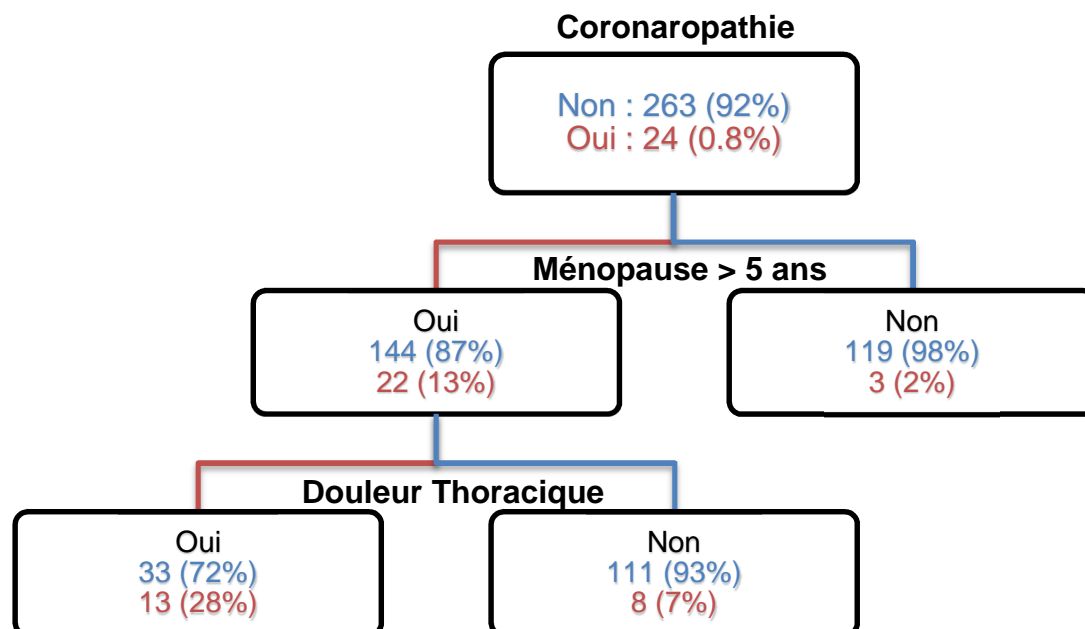
**Figure 40 : Courbes ROC selon les scores de risque cardiovasculaire et le score clinique de notre étude pour la prédiction d'un test positif (n=140)**



Un algorithme de prédiction d'un diagnostic de coronaropathie a été réalisé selon la méthode des arbres de décision (méthode CHAID) (Figure 41). Cette méthode permet de mettre en évidence des sous-groupes ayant un risque plus élevé (ou moins élevé) que dans la population totale. Le risque de coronaropathie dans la population

totale était de 8 %. Pour une femme ménopausée depuis plus de 5 ans, ayant de plus des douleurs thoraciques, alors ce risque était de 28 %, soit multiplié par 3.

**Figure 41** : Algorithme de prédiction d'un diagnostic de coronaropathie selon notre étude



### 3. Étude comparative en fonction du statut diabétique

#### a. Sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Les patientes diabétiques (n=77) avaient significativement plus d'antécédents de :

- dyslipidémie (p=0,0007)
- HTA (p= 0,003)
- sédentarité (p=0,002)
- syndrome métabolique (p<0,0001)
- syndrome d'apnée du sommeil (p=0,044)
- diabète gestationnel (p=0,022).

Hormis des triglycérides plus élevés, les patientes diabétiques étaient significativement mieux contrôlées sur le plan lipidique. Le LDL-c et le cholestérol total étaient significativement plus bas (p=0,0005 et p=0,009 respectivement). Le HDL-c était significativement plus élevé chez les patientes diabétiques (p<0,0001).

### b. Sur les symptômes et l'électrocardiogramme

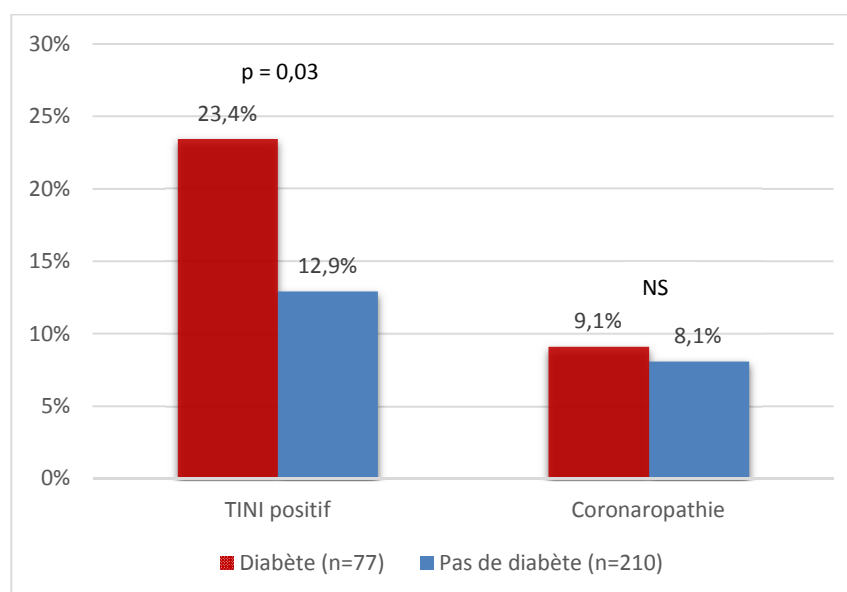
Il n'y avait pas de différence significative en fonction du statut diabétique sur les symptômes cardiovasculaires ou l'ECG.

### c. Sur le résultat du dépistage de l'ischémie myocardique

Le TINI était significativement plus souvent positif en cas de diabète ( $p=0,03$ ). En revanche, en cas de coronarographie, il n'y avait pas de différence significative sur le diagnostic de coronaropathie par rapport aux patientes non diabétiques (Figure 42).

Les patientes diabétiques avaient significativement plus de pathologies dépistées ( $p=0,001$ ). Il s'agissait essentiellement d'atteintes athéromateuses.

**Figure 42 : Résultat du dépistage de l'ischémie myocardique selon le statut diabétique**



## 4. Étude comparative en fonction du statut ménopausique

### a. Sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Les femmes ménopausées étaient significativement plus sédentaires ( $p=0,002$ ) et avaient plus de dyslipidémie ( $p=0,003$ ). Elles étaient significativement plus à haut risque selon la classification de l'AHA ( $p=0,032$ ).

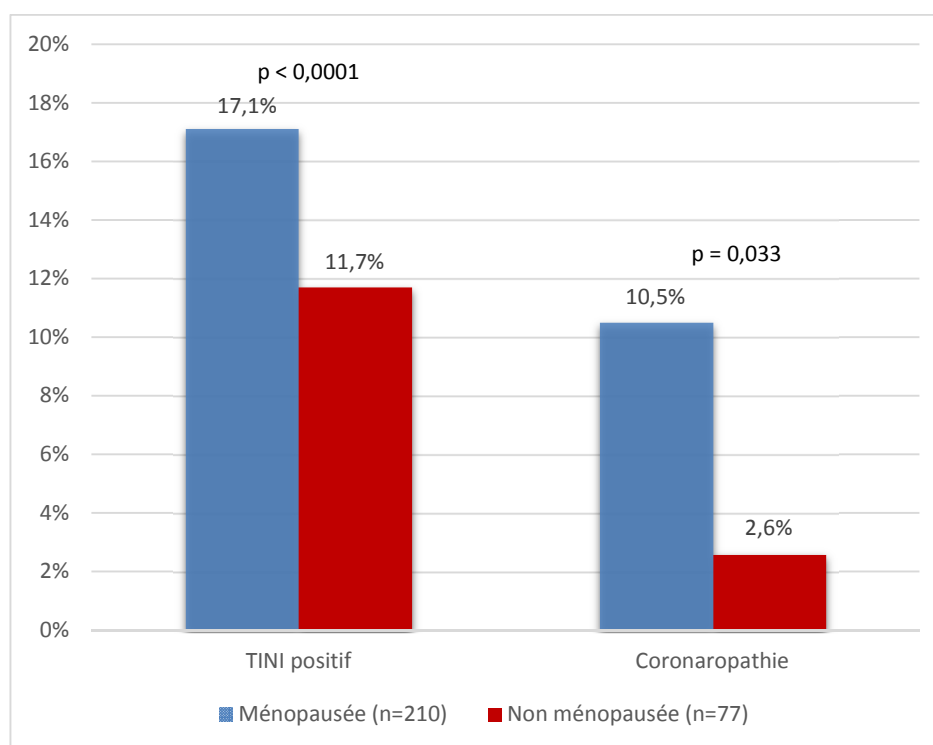
### b. Sur les symptômes et l'électrocardiogramme

Il n'y avait pas de différence significative en fonction du statut ménopausique ou non sur les symptômes ou l'ECG.

### c. Sur le résultat du dépistage de l'ischémie myocardique

Les femmes ménopausées avaient significativement plus de TINI positifs ( $p < 0,0001$ ). En cas de coronarographie, le diagnostic de coronaropathie était significativement plus fréquent comparativement aux femmes non ménopausées ( $p = 0,033$ ) (Figure 43).

**Figure 43 : Résultat du TINI selon le statut ménopausique**

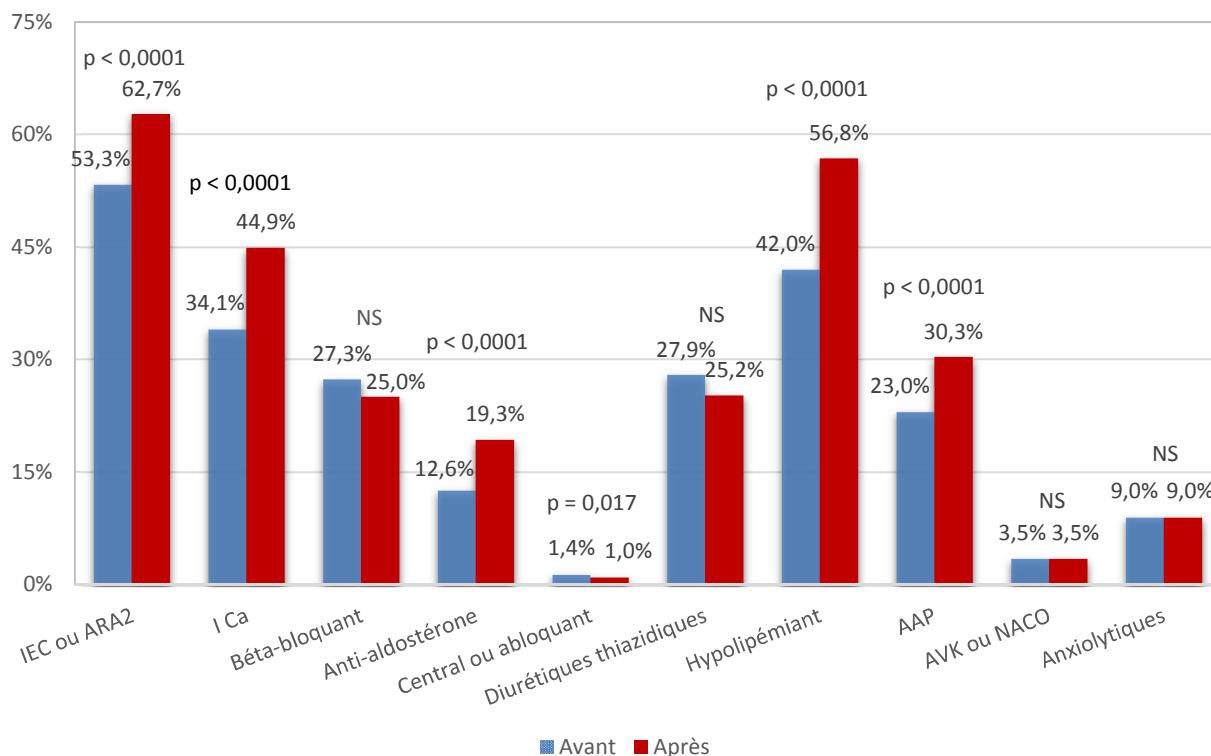


## 5. Impact du dépistage de l'ischémie myocardique sur la prise en charge

### a. Modification du traitement après dépistage de l'ischémie myocardique

Les traitements avant et après la réalisation du dépistage ont été comparés (Figure 44). Les antiagrégants plaquettaires ont vu leur prescription augmenter de 7,3 % ( $p < 0,0001$ ) ; les IEC ou les ARAII de 9,4 % ( $p < 0,0001$ ) ; les statines de 14,8 % ( $p < 0,0001$ ) ; les inhibiteurs calciques de 10,8 % ( $p < 0,0001$ ) ; les anti-aldostérones de 6,7 % ( $p < 0,0001$ ). En revanche, les antihypertenseurs centraux et les alpha-bloquants étaient significativement moins prescrits ( $p = 0,017$ ). Il n'y a pas eu de modification significative de la prescription de bêtabloquants et des autres classes thérapeutiques.

**Figure 44 : Traitements cardiovasculaires, avant et après le dépistage de l'ischémie myocardique (n=287)**



AAP : Antiagrégant plaquettaire, AVK : Anti-vitamine K, NACO : Nouvel anticoagulant oral, I Ca : Inhibiteurs calciques

### b. Modification de la prise en charge en cas de TIN1 positif

Les femmes avec un TIN1 positif n'ont pas eu significativement plus d'autres examens réalisés.

Les femmes avec un TIN1 positif bénéficiaient, en revanche, significativement plus d'une adaptation thérapeutique (p=0,001). Les statines, les antiagrégants plaquettaires et les bétabloquants étaient significativement plus prescrits chez les femmes avec un dépistage positif (p=0,002, p<0,0001 et p=0,024 respectivement). Quatorze patientes ont bénéficié de l'introduction d'un antiagrégant plaquettaire soit une hausse de prescription de 24,4 % de la prescription. Cinq patientes ont bénéficié de l'introduction d'une statine soit une hausse de 13,3 %. Vingt-deux patientes ont bénéficié de l'introduction d'un IEC ou de l'adaptation du traitement anti-hypertenseur au bénéfice d'un IEC. Une patiente a dû arrêter le THM.



### **c. Modification de la prise en charge en cas de diagnostic positif de coronaropathie**

Les femmes avec un diagnostic positif de coronaropathie bénéficiaient significativement plus d'écho-dopplers des troncs supra-aortiques ( $p=0,036$ ) et des membres inférieurs ( $p=0,011$ ). Chez ces femmes, il a été diagnostiqué 2 hypertensions artérielles méconnues, 2 syndromes d'apnée du sommeil, 1 nouveau cas de diabète et une occlusion de carotide interne.

Les femmes avec diagnostic de coronaropathie avaient significativement plus de modifications thérapeutiques ( $p<0,0001$ ). Une statine a été introduite chez 7 patientes, un antiagrégant plaquettaire chez 9 patientes et un bêtabloquant ou un IEC chez 12 patientes.

## **6. Étude de la prise en charge selon le sexe du cardiologue réalisant la consultation**

### **a. Sur la réalisation des TINI**

Les femmes reçues en consultation par les 2 médecins hommes avaient significativement moins de tests d'ischémie myocardique que les femmes reçues par les 3 médecins femmes. Parmi les femmes âgées de 40 à 75 ans sans coronaropathie connue et n'ayant pas de suivi antérieur, 27,5 % des femmes reçus par des médecins hommes se sont vues prescrire un test d'ischémie non invasif versus 48,1 % des femmes reçues en consultation par des médecins femmes ( $p>0,001$ ).

### **b. Sur les facteurs de risque cardiovasculaire**

Les femmes dépistées par les médecins hommes avaient significativement plus de diabète ( $p=0,014$ ) et de dyslipidémie ( $p=0,009$ ). Le score de Framingham était significativement plus élevé ( $p=0,012$ ). Il en était de même pour le score européen SCORE ( $p=0,0003$ ). Selon la classification de l'AHA, les femmes étaient plus souvent classées à haut risque ( $p=0,042$ ).

### **c. Sur les symptômes**

Les femmes dépistées par les médecins hommes étaient significativement plus symptomatiques ( $p=0,028$ ) avec une tendance non significative à plus de douleurs thoraciques ( $p=0,057$ ), comparativement aux femmes prises en charge par les médecins femmes.

**d. Sur le résultat du dépistage**

Il n'y avait pas de différence significative entre les médecins hommes et les médecins femmes réalisant la consultation sur le nombre de TINI positifs ou de diagnostics de coronaropathie.

**e. Sur la correspondance gynécologique**

Un seul courrier de consultation (1 %) a été envoyé au gynécologue par les médecins masculins réalisant la consultation et 69 courriers (36,5 %) par les médecins femmes, réalisant la consultation. La différence sur le parcours de soins coordonné cardio-gynécologique était significative ( $p < 0,0001$ ).

### III. Discussion

Cette étude a porté sur l'analyse consécutive de 287 femmes à risque cardiovasculaire, âgées de 40 à 75 ans, ayant bénéficié d'un dépistage de l'ischémie myocardique. Elles étaient reçues en soins externes dans le cadre du parcours de soins « Cœur, artères et femmes », mis en place au CHRU de Lille en janvier 2013. L'objectif principal a été d'évaluer la pertinence de ce dépistage chez les femmes à risque, symptomatiques ou non, par un test d'ischémie non invasif.

Les tests d'ischémie non invasifs étaient positifs chez 15,7 % de la population, dont la moitié était symptomatique. Parmi les femmes qui ont bénéficié d'une coronarographie, le diagnostic de coronaropathie a été retenu chez 24 d'entre elles (8,4 % de la population totale). Les facteurs prédictifs indépendants d'un dépistage positif de l'ischémie myocardique les plus puissants étaient une ménopause de plus de 5 ans (OR=4,17), un IMC  $\geq 32$  (OR=4,58) et un HDL-c  $\leq 0,5$  g/dL (OR = 2,45). Ils ont permis la constitution d'un score clinique coronaire pour cibler le dépistage (AUC 0,765). Les symptômes, lorsqu'ils étaient présents, étaient le plus souvent atypiques (douleur thoracique « non angineuse » et dyspnée). Les scores de risque cardiovasculaire classiques (Framingham, Agostino, Reynolds et SCORE) étaient peu performants pour prédire une maladie coronaire chez la femme (AUC entre 0,618 et 0,681). Notre étude souligne l'opportunité du dépistage de l'ischémie myocardique pour optimiser les mesures de prévention secondaire chez les femmes à haut risque cardiovasculaire, en s'appuyant sur un score clinique coronaire à valider dans un deuxième temps.

#### A. Des patientes à haut risque cardiovasculaire

Toutes les femmes de notre étude étaient à haut risque cardiovasculaire. Au moins un facteur de risque cardiovasculaire majeur modifiable a été retrouvé chez 93,7 % des femmes. Les trois quarts de notre population avaient au moins 2 facteurs de risque cardiovasculaire (74,1 %) et plus de la moitié, au moins 3 (51,2 %). L'ensemble de la population de l'étude était « à risque » ou « à haut risque » selon la classification de l'AHA.

Trois quarts des femmes avaient un IMC supérieur à la normale. Cela souligne l'augmentation préoccupante de l'obésité en France (51). Une obésité abdominale était retrouvée chez 78,1 % des femmes de la population. Ces résultats peuvent être rapportés au syndrome métabolique de la ménopause, présente chez la majorité des

femmes de notre population (73,2 %). La grande majorité des patientes étaient hypertendues connues (74,2 %). Près de la moitié des femmes de la population avaient une dyslipidémie connue (48,4 %). Un quart était diabétique (26,8 %). La moitié des femmes était porteuse d'un syndrome métabolique (51,6 %).

Près d'un tiers présentait un facteur psychosocial (30,6 %). Cette proportion est importante. Les facteurs psychosociaux sont souvent négligés et leur impact délétère est méconnu. Dans INTERHEART, le facteur psychosocial apparaissait aussi puissant chez la femme que l'hypertension artérielle et le diabète. Il est plus délétère que chez l'homme (45). Cela souligne l'importance de la prise en compte de ces facteurs psychosociaux, particulièrement fréquents chez la femme. En 2012, l'ESC y a consacré un chapitre dans ses nouvelles recommandations sur la prévention cardiovasculaire (126).

Dans notre étude, la proportion de femmes fumeuses était relativement faible (13 %). En Europe, la prévalence du tabagisme féminin est estimée à 22 % (12). Cela s'explique probablement par la diminution du tabagisme avec l'âge chez la femme. De plus, la population de notre étude est majoritairement composée de femmes hypertendues. Ce résultat aurait probablement été différent chez la femme artéritique.

Il été retrouvé une forte prévalence (31 %) d'un antécédent gynéco-obstétrical à risque selon l'AHA (13). Les troubles hypertensifs étaient majoritaires (16 %). En Europe, c'est également la pathologie gravidique la plus fréquente (129). Cependant, la proportion est plus importante dans notre étude (16 % vs 8 %). Cela est lié au recrutement particulier du centre expert de Médecine vasculaire et HTA avec des femmes hypertendues. Les cardiologues du centre sont également sensibilisés à ce risque spécifique de la femme. De plus, une coordination avec les gynécologues et obstétriciens a été optimisée au travers du circuit « Cœur, artères et femmes » en janvier 2013.

Parmi les femmes en âge de procréer, 60 % prenaient une contraception. La contraception œstro-progestative était encore trop fréquente, compte tenu du niveau de risque cardiovasculaire élevé, puisque présente chez une femme sur 5 (21 % des femmes en âge de procréer). Elle a été arrêtée par les cardiologues chez seulement 4 femmes sur les 16 prenant une COP. Elle aurait dû être arrêtée chez les autres femmes du fait du profil cardiovasculaire à risque de la population.

Le THM était prescrit chez une femme ménopausée sur 5 (19,5 %). Ses effets délétères sur le risque cardiovasculaire ont été très débattus ces dernières années.

Les dernières études d'intervention tendent néanmoins à démontrer des effets protecteurs cardiovasculaires, en ralentissant le développement de l'athérosclérose et en réduisant le nombre d'évènements coronariens, d'insuffisance cardiaque, et la mortalité totale (73,74). Dans notre étude, il a été arrêté chez 1 femme. Le centre de médecine vasculaire et HTA du CHRU a intégré la notion que le THM n'était pas à exclure systématiquement, même chez les femmes à risque cardiovasculaire, à partir du moment où ses facteurs de risque sont contrôlés, qu'elle n'a pas de cardiopathie sous-jacente, de FA ni d'antécédent thromboembolique artériel ou veineux, tout en respectant la fenêtre d'intervention péri-ménopausique.

Un antécédent cardiovasculaire, autre que coronaire, était retrouvé chez 18,1 % des femmes. L'atteinte cérébro-vasculaire était prédominante (7,7 %). Ce résultat peut s'expliquer par la prévalence importante de femmes hypertendues dans cette étude. L'HTA est le premier facteur de risque d'AVC, qui est la première cause de décès d'origine cardiovasculaire chez la femme en France (10). Le dépistage et le contrôle de l'HTA sont donc des cibles majeures de prévention cardio-cérébro-vasculaire chez la femme. En France, l'étude FLASH 2014 souligne qu'encore une HTA sur 2 reste au-dessus du seuil de 140/90 mmHg ([www.comitéhta.org](http://www.comitéhta.org))

## **B. Rentabilité du dépistage de l'ischémie myocardique et des autres dépistages**

Le dépistage de l'ischémie myocardique était positif chez 15,7 % de la population, soit environ une femme sur 6. Une coronarographie a été réalisée chez 30 femmes (10,5 %). Parmi elles, le diagnostic de coronaropathie a été retenu chez 24 femmes (8,4 % de la population totale).

Les résultats des tests d'ischémie sont à interpréter avec précaution. La performance diagnostique des tests est moins bonne chez la femme avec un risque de faux négatifs (114,118). Cela a aussi été constaté dans notre étude. Une femme, avec un ECG d'effort maximal négatif, a présenté un infarctus quelques mois plus tard. L'autre écueil est la présence de faux positifs. Il est cependant difficile d'affirmer un véritable faux positif du test d'ischémie non invasif chez une femme symptomatique. En effet, l'angor microvasculaire est une entité particulière, fréquente chez la femme (6). Huit femmes dans notre étude présentaient une coronarographie normale, malgré un test d'ischémie positif et des symptômes cardiovasculaires. Elles ont été considérées comme coronariennes par atteinte microvasculaire en accord avec les

recommandations de l'AHA (118). De plus, certaines lésions coronaires, plus fréquemment retrouvées chez la femme, peuvent donner des tests d'ischémies négatifs malgré un risque d'évènement aigu. C'est le cas des érosions de plaques, des spasmes coronaires, et des dissections coronaires. Toutes ces femmes ayant une atteinte de la microcirculation distale doivent bénéficier du même traitement médical que celles qui ont une atteinte des gros troncs coronaires (23).

Une nouvelle pathologie cardiovasculaire a été dépistée chez 25,4 % des femmes. Parmi elles, les plus fréquentes étaient une atteinte athéromateuse des TSA ou des membres inférieurs. Onze nouveaux cas d'hypertension artérielle, 7 nouveaux cas de dyslipidémie et 1 nouveau cas de diabète ont été diagnostiqués. Le syndrome d'apnée du sommeil a été dépisté par polysomnographie chez 37 femmes (12,9 %). Il était plus recherché que dans l'étude PARITE, dans laquelle seulement 6 % des femmes hypertendues ont été dépistées (61). La rentabilité du dépistage du SAS est soulignée dans notre travail avec un diagnostic de SAS positif chez 13 femmes sur 37.

### **C. L'impact positif du dépistage de l'ischémie myocardique sur la prise en charge**

Dans notre étude, le dépistage positif d'une maladie coronaire a conduit à un faible taux de revascularisation percutanée ou par pontage (17,2 % des femmes ayant bénéficié d'une coronarographie). Parmi les 8 femmes ayant des lésions coronaires significatives, seulement 5 ont été revascularisées. Les données de la littérature rapportent également une revascularisation plus faible chez la femme que chez l'homme, aussi bien dans l'angor stable que dans les SCA (91-94). Pourtant, le bénéfice de la revascularisation est démontré dans les deux sexes (23,102). De plus, l'amélioration des techniques a permis de s'affranchir en partie des problèmes liés au diamètre plus petit des artères coronaires chez la femme (95). Cette différence pourrait s'expliquer par la plus grande prévalence de lésions coronaires non obstructives chez la femme (18-20). Cela a été aussi mis en évidence dans notre travail. Cependant, il a été démontré dans l'Euro Heart Survey qu'à lésions coronaires égales, les femmes bénéficient de moins de revascularisations (91).

En revanche, le dépistage de l'ischémie myocardique a permis d'optimiser les traitements médicamenteux. Une majoration significative de la prescription des médicaments de prévention primaire et secondaire, notamment les statines, les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, a été

constatée chez ces femmes à haut risque cardiovasculaire. Ce résultat souligne l'amélioration des pratiques professionnelles dans notre centre de Médecine vasculaire et HTA.

En effet, les publications récentes ont souligné que les médicaments cardiovasculaires restaient sous-prescrits chez les femmes, en prévention primaire ou secondaire (97,98). Les recommandations de prévention cardiovasculaire ne sont que rarement appliquées aux femmes, le risque cardiovasculaire étant souvent sous-estimé. Les objectifs sur le contrôle des facteurs de risque sont moins souvent atteints (13,99). Les patientes bénéficient moins souvent de conseils hygiéno-diététiques (13).

Dans notre étude, les femmes avec un dépistage de l'ischémie myocardique positif ont, au contraire, ont tiré profit d'une adaptation thérapeutique. Le dépistage de l'ischémie myocardique a permis de stratifier à haut risque les femmes dépistées positives. Il en a résulté une démarche de prévention secondaire avec des objectifs thérapeutiques plus rigoureux. Cela a été réalisé même en l'absence d'obstruction coronaire significative. Or, il a été démontré que ces femmes étaient à haut risque cardiovasculaire (32-35). Cette adaptation thérapeutique pourrait engendrer une amélioration pronostique.

#### **D. Des facteurs prédictifs d'un dépistage de l'ischémie myocardique positif**

Notre travail a permis d'identifier des facteurs cliniques et biologiques prédictifs indépendants d'un dépistage positif : une ménopause de plus de 5 ans, une obésité (IMC  $\geq$  32) et un HDL-cholestérol bas ( $\leq$ 0.5 g/L). Ces résultats sont très originaux et utiles pour la prise en charge ultérieure de ces femmes à risque.

##### **1. La ménopause, une situation à risque coronaire majeure**

La majorité des femmes de notre population était ménopausée (73,2 %). L'âge moyen de la ménopause était de 49 ans (versus 51 ans en moyenne en France). La ménopause était le facteur de risque indépendant le plus puissant de test d'ischémie myocardique positif et d'une coronaropathie diagnostiquée à la coronarographie. Une ménopause de plus de 5 ans multipliait par plus de 4 le risque d'avoir un test d'ischémie myocardique positif (OR=4,17) et par plus de 5 (OR=5,32) le risque d'avoir un diagnostic positif de coronaropathie, après ajustement sur l'âge et les autres facteurs de risque. La ménopause était donc un facteur de risque indépendant ; cela surtout à partir de 5 ans de ménopause où les effets néfastes à long terme de la

carence œstrogénique apparaissent. Ce résultat va dans le sens des recommandations de l'AHA (13) et de l'ESC (126) qui positionnent la ménopause comme une situation à haut risque cardiovasculaire indépendante chez la femme.

Dans notre étude, les femmes ménopausées pratiquaient significativement moins souvent une activité physique régulière. Une dyslipidémie était également significativement plus fréquente. Le niveau de risque selon la classification de l'AHA était significativement plus important.

La ménopause entraîne, en effet, une majoration de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire. Le profil lipidique se modifie avec augmentation du LDL-cholestérol, du cholestérol total et des triglycérides et une diminution du HDL-cholestérol (54). De plus, il a été démontré que l'hypo-œstrogénie multipliait par 7 le risque de lésions coronaires obstructives (69). Le risque est encore accru en cas de ménopause précoce (70). Cela souligne les effets à long terme de la carence œstrogénique sur le développement de l'athérosclérose. Les études récentes sur le THM retrouvaient un bénéfice à son instauration dans une fenêtre thérapeutique de 5 à 10 ans après la ménopause, avant que les lésions d'athérome apparaissent.

La ménopause est donc une période à risque coronaire majeur en raison du développement d'un syndrome vasculaire et métabolique. Les femmes ménopausées doivent être une cible privilégiée du dépistage de l'ischémie myocardique et doivent faire l'objet de mesures de prévention efficaces, en n'oubliant pas l'hygiène de vie qui a aussi un impact majeur sur leur santé.

## **2. L'obésité, un facteur de risque fréquent**

Dans notre étude, l'obésité, fréquente (42 % de la population), était un facteur prédictif indépendant d'un test d'ischémie myocardique positif. Un IMC  $\geq 32$  multipliait par 4,5 le risque d'un test positif (OR=4,58), après ajustement sur l'âge, la ménopause et les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

La prévalence de l'obésité augmente de manière préoccupante chez la femme dans les pays développés (51). Elle s'accompagne de dyslipidémie, d'insulino-résistance, de diabète et d'hypertension artérielle, qui participent au risque coronarien des femmes obèses. Des études ont montré que l'obésité, prise isolément, n'apparaissait pas comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Son effet délétère se manifesterait plutôt au sein du syndrome métabolique (55,56). Ce n'était pas le cas dans notre étude, où l'obésité était un facteur de risque indépendant



des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Les recommandations de l'ESH (127) considèrent également l'obésité comme un facteur de risque indépendant.

Il est important d'insister sur la perte de poids dans le cadre de la prévention cardiovasculaire des femmes. La période péri-ménopausique est une période sensible avec l'apparition d'un syndrome métabolique et le développement d'une obésité abdominale. Les recommandations de l'ESC (23) et de l'AHA (13) indiquent que l'IMC est associé fortement au risque cardiovasculaire. Ils préconisent le maintien d'un IMC inférieur à 25 par la pratique d'une activité physique régulière et un contrôle de l'apport calorique.

### **3. Le HDL-cholestérol bas, un facteur de risque délétère chez la femme**

Dans notre étude, le HDL-cholestérol moyen était à 0,59 g/dL, soit un taux supérieur au seuil protecteur défini à 0,5 g/dL (124). Un HDL-c  $\leq$  0.5 g/L était un facteur prédictif indépendant d'un test d'ischémie myocardique positif. Cela multipliait par plus de 2 (OR = 2,45) le risque d'avoir un test d'ischémie positif, après ajustement sur l'âge, la ménopause et les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Il a été démontré qu'un taux de HDL-cholestérol bas était associé de manière plus importante au risque cardiovasculaire chez la femme que chez l'homme (5,6). Après la ménopause, le HDL-cholestérol diminue modérément (9). Dans notre étude, le sur-risque lié à un taux de HDL-cholestérol bas était indépendant de la ménopause.

Les recommandations de l'ESC de 2012 sur la prévention du risque cardiovasculaire prennent en compte le taux de HDL-cholestérol bas comme un facteur de risque fort et indépendant (23). Il serait même plus important que l'hypertriglycémie selon les auteurs. Le HDL-cholestérol a donc été inclus dans le nouveau score de risque cardiovasculaire SCORE. Cependant, il n'y a pas encore de données scientifiques suffisantes pour considérer le HDL-cholestérol comme une cible thérapeutique permettant de réduire les événements et la mortalité cardiovasculaires.

Les recommandations de l'AHA spécifiques à la femme considèrent également le HDL-cholestérol bas comme un facteur de risque cardiovasculaire fort. Un HDL-c  $\leq$  0,5 g/L classe d'emblée la femme à risque cardiovasculaire selon la classification du risque de l'AHA. Il est préconisé son maintien à un taux supérieur à 0,5 g/L par des règles hygiéno-diététiques (niveau de preuve IB). Un traitement par niacine ou fibrates peut être utile en cas de HDL-cholestérol inférieur à 0,5 g/L chez les femmes à haut

risque cardiovasculaire, une fois le LDL-cholestérol contrôlé (niveau de preuve IIbB) (13).

Il est donc nécessaire de contrôler le profil lipidique des femmes à risque cardiovasculaire. Des règles hygiéno-diététiques doivent être mises en place pour maintenir un HDL-cholestérol supérieur à 0,5 g/L. Des études complémentaires doivent étudier l'effet d'un traitement ciblé du HDL-cholestérol sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, en particulier chez les femmes.

#### **4. Les femmes diabétiques à haut risque, mais bien contrôlées**

Les femmes diabétiques de notre travail étaient significativement à plus haut risque cardiovasculaire avec une plus forte prévalence de dyslipidémie, HTA, sédentarité, syndrome métabolique et syndrome d'apnée du sommeil. Le diabète était aussi un facteur prédictif de test d'ischémie positif. En revanche, la différence n'était pas significative sur le diagnostic de coronaropathie à la coronarographie. Cela peut s'expliquer par le fait que la dysfonction endothéliale est fréquente chez le diabétique. Il en est de même de l'ischémie myocardique silencieuse (112). Ainsi, certaines patientes diabétiques ont pu être considérées à tort comme faux positifs.

Il est intéressant de constater que les femmes diabétiques étaient mieux contrôlées sur les objectifs lipidiques que les femmes non diabétiques. Elles sont mieux traitées avec des objectifs thérapeutiques plus fréquemment atteints, car ces femmes ont été identifiées d'emblée comme à haut risque cardiovasculaire. Cela souligne la sous-estimation du risque cardiovasculaire chez la femme. En effet, dans notre étude la majorité des femmes était à haut risque cardiovasculaire. Selon les recommandations de l'AHA (13), elles devraient donc être aussi bien contrôlées que les femmes diabétiques sur leurs facteurs de risque cardiovasculaire. Le diabète, en tant que situation à haut risque cardiovasculaire, est une donnée acquise par les professionnels de santé. En revanche, cela ne semble pas être le cas pour les autres situations à risque cardiovasculaire chez la femme

Dans l'étude DIAD, les patients avaient tous un traitement médicamenteux préventif avec des facteurs de risque bien contrôlés (111). Cela peut être une explication à l'absence de différence sur le pronostic du dépistage de l'ischémie myocardique systématique. Identifier toutes les femmes à haut risque afin d'adapter la stratégie et les cibles thérapeutiques pourrait être un des bénéfices du dépistage de l'ischémie myocardique.

## **5. Impact des autres facteurs de risque cardiovasculaire sur le dépistage positif de l'ischémie myocardique**

Dans notre étude, 60 % des femmes étaient sédentaires. La sédentarité était un facteur prédictif d'un test positif et de coronaropathie diagnostiquée à la coronarographie. Ce facteur de risque n'était plus prédictif d'une atteinte coronaire après analyse multivariée. Cela s'explique probablement par sa liaison avec l'âge et la ménopause.

La sédentarité est plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Dans INTERHEART, elle était responsable de 12,2 % des infarctus du myocarde, après ajustement sur les autres facteurs de risque. L'activité physique protège plus la femme que l'homme, avec une diminution du risque de 52 % versus 23 % (45). Les effets bénéfiques de l'activité physique seraient liés à son action sur le HDL cholestérol, la vitamine D, l'apolipoprotéine B et l'HbA1c et son effet vasodilatateur artériel (59).

La sédentarité est aussi une cible primordiale de la prévention du risque coronaire chez la femme. La modification des comportements, notamment chez la femme jeune, est d'ailleurs une des explications à la progression de la maladie coronaire dans cette population (1).

Une étude récente a étudié l'impact du mode de vie sur le risque cardiovasculaire et coronaire de la femme jeune (âgée de 27 à 44 ans), à partir des données de plus de 88 000 femmes. Près de 73 % des événements coronaires étaient attribuables à une mauvaise hygiène de vie. L'absence d'activité physique était un facteur de risque indépendant de maladie coronaire. Le risque diminuait avec le nombre d'heures d'activité physique pratiquées par semaine. Les auteurs ont conclu que la prévention des événements coronariens, par une meilleure hygiène de vie et notamment l'activité physique, devrait diminuer la prévalence de la maladie coronaire chez la femme jeune (130).

Des triglycérides élevés étaient aussi un facteur prédictif d'un dépistage de l'ischémie myocardique positif. Son effet disparaissait en analyse multivariée, probablement du fait de son lien avec la ménopause et le diabète.

## **E. Modalités du dépistage de l'ischémie myocardique**

L'imagerie de stress (échographie de stress et scintigraphie myocardique de stress) était la modalité diagnostique non invasive la plus présente dans notre population. Un tiers des femmes seulement ont bénéficié d'un ECG d'effort en

première intention. L'échographie de stress était l'examen le plus demandé. Sa performance diagnostique a en effet été démontrée chez la femme (110) alors que celle de l'ECG d'effort est moins bonne chez elle (106).

Cependant, les recommandations spécifiques à la femme préconisent la réalisation d'un ECG d'effort en première intention, chez les femmes capables d'un effort suffisant et avec un ECG de repos normal (52,110). En effet, l'étude WOMEN n'a pas retrouvé de différence sur les événements cardiovasculaires majeurs entre la réalisation de l'ECG d'effort ou l'imagerie de stress (117). Cette proportion de femmes est estimée à 60 à 70 %. Elle est bien inférieure dans notre étude.

Les raisons de ce choix préférentiel n'ont pas été étudiées dans notre étude. Il y a certainement un effet « centre » avec des experts en échographie de stress au CHRU de Lille, faisant préférer cet examen. Il peut s'agir d'une moindre capacité d'effort dans notre population, dans laquelle plus de 60 % des femmes étaient sédentaires. Cependant, l'échographie de stress restait l'examen le plus demandé, et non pas l'échographie à la Dobutamine. Le choix de l'échographie d'effort se justifie aussi par la réalisation concomitante d'une échographie transthoracique de repos. Celle-ci permet d'évaluer le retentissement de l'hypertension artérielle (hypertrophie ventriculaire gauche) et d'étudier la taille de l'aorte ascendante, la fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique et les valves cardiaques. Selon les recommandations de l'ESH, elle est indiquée chez le patient hypertendu à risque cardiovasculaire global modéré pour affiner la stratification du risque, chez le patient hypertendu symptomatique et chez le patient hypertendu avec HVG électrique pour confirmer l'HVG à l'échographie (127). Ce profil de patient correspond à la majorité des femmes prise en charge dans notre centre. Enfin, nos pratiques sont sans doute liées à la crainte de faux positifs ou faux négatifs de l'ECG d'effort, moins performant chez la femme. Dans notre étude, une femme a présenté un infarctus du myocarde passé inaperçu quelques mois après un ECG d'effort maximal négatif. Les conséquences en ont été néfastes du fait d'une prise en charge tardive avec séquelle de nécrose et altération de la FEVG.

Cela prouve la légitimité de ces examens de dépistage, mais illustre aussi leur défaut de performance chez la femme. C'est là une des difficultés du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme. Le choix du test le plus adapté dans une stratégie de dépistage est complexe. Le test idéal de dépistage serait peu coûteux, simple, fiable, reproductible et valide, avec une bonne valeur prédictive négative. En

pratique, il convient de personnaliser le choix du test pour chaque femme en fonction du contexte clinique en ayant à notre disposition un panel d'examens complémentaires dont il faut connaître les avantages et les limites.

Il a également été constaté, dans notre étude, l'absence de recours au coroscaner. Le scanner coronaire permet l'évaluation du score calcique et la détection de sténose coronaire. Il n'est pas suffisamment intégré dans les pratiques du CHRU de Lille. Or, la mesure des calcifications coronaires sur des coupes tomodensitométriques semble être utile pour améliorer la stratification du risque cardiovasculaire chez les femmes asymptomatiques (54,118). Sa valeur prédictive négative est excellente. Chez la femme symptomatique, il peut être utile en cas de probabilité pré-test intermédiaire si l'électrocardiogramme de base n'est pas interprétable ou en cas d'incapacité à effectuer un exercice physique suffisant. Il peut également être utile en cas de test non invasif douteux ou ininterprétable associé à des symptômes, avant la discussion d'une coronarographie (23,118). Le caractère irradiant de cet examen et son accessibilité peuvent peut-être expliquer sa faible réalisation en pratique dans notre centre.

## **F. Peu de lésions obstructives coronaires**

Parmi les 30 femmes qui ont bénéficié d'une coronarographie, près des trois quarts n'avaient pas d'obstruction coronaire significative. La moitié n'avait pas de lésion coronaire visible. Cependant, la majorité de ces femmes étaient symptomatiques avec un test d'ischémie non invasif positif. Il ne s'agirait donc probablement pas de faux positifs, mais plutôt d'une atteinte microvasculaire.

Les données de la littérature rapportent également une plus forte prévalence de lésions non obstructives chez la femme (19-21), même si les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas encore totalement élucidés. Des études récentes mettent en avant l'atteinte de la microcirculation (6). Cette atteinte associe un remodelage positif (25) et une anomalie de la réactivité vasculaire avec dysfonction endothéliale (27-31). D'autres travaux ont montré que cette atteinte était une situation à haut risque cardiovasculaire (32-35). Son diagnostic est toutefois très difficile, car les examens pour étudier la microcirculation sont complexes, consommateurs de temps et invasifs (23). Ils ne sont pas réalisés en routine.

Les recommandations spécifiques à la femme de l'AHA font état de ce problème chez la femme (118). Le test d'ischémie doit être considéré comme « anormal » et non

pas comme un « faux positif ». Elles définissent bien ces femmes comme étant à haut risque cardiovasculaire justifiant d'une stratégie de prévention secondaire.

### **G. Des symptômes atypiques, mais prédictifs de coronaropathie**

La moitié des femmes de notre population était symptomatique. C'était le motif principal de demande du dépistage de l'ischémie myocardique dans 35 % des cas. Cependant, ces symptômes étaient majoritairement atypiques. La dyspnée était le symptôme le plus fréquent. La douleur thoracique était « non typique » selon la classification de l'ESC (23) dans 89 % des cas.

La présence de symptômes était prédictive d'un test positif ou d'une coronaropathie. Mais, chez les femmes avec dépistage positif, la douleur était majoritairement atypique (61,5 %). De plus, la dyspnée était également prédictive d'un diagnostic de coronaropathie.

Cette atypie des symptômes angineux chez la femme a été décrite par différents travaux (84). Il a été rapporté que la douleur typique, définie par la classification de l'ESC (23), était un mauvais prédicteur de maladie coronaire chez la femme (113). Les symptômes atypiques ne diminuent pas la probabilité de la maladie coronaire dans la même mesure que chez l'homme. Cela est pourtant souvent source de sous-évaluations et de retards diagnostiques. Il faut donc élargir la recherche des symptômes chez la femme en prenant compte d'autres caractéristiques atypiques, mais évocatrices. C'est suite à ce constat que les auteurs de WISE préconisent la réalisation d'un test d'ischémie en cas probabilité « intermédiaire à haute » de maladie coronaire, en présence de douleur thoracique typique, mais également atypique et en cas de dyspnée (54). Ils incluent également la réduction des activités quotidiennes. De même, l'AHA considère l'incapacité fonctionnelle (activité physique < 5 METS) comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière dans la stratification du risque coronaire de la femme (118). La suspicion de maladie coronaire chez la femme ne doit donc pas se limiter à des symptômes angineux typiques.

### **H. Des scores de risque non adaptés à la femme**

Pouvoir déterminer le niveau de risque individuel des patientes permet d'améliorer leur prévention cardiovasculaire primaire et secondaire. Plusieurs scores de risque cardiovasculaire ont été développés pour aider à la prise en charge des patients à risque.

## 1. Une disparité de niveau de risque selon les scores

Dans notre étude, une grande disparité a été retrouvée dans la classification des femmes selon les différents scores de risque. Le score de Framingham classait plus souvent les femmes à « bas risque » que les autres scores. Le score européen SCORE et le score de Reynolds classaient plus souvent et à bon escient les femmes dans la catégorie « haut risque » cardiovasculaire. Les femmes avec un test d'ischémie positif ou un diagnostic de coronaropathie, étaient plus souvent classées à risque « intermédiaire » avec les scores de Framingham et Agostino alors qu'elles étaient plus souvent à « haut risque » avec les scores de Reynolds et SCORE.

Les différents scores de risque cardiovasculaire varient dans le nombre et le type des facteurs de risque pris en compte, la méthode d'évaluation du risque, la définition du risque et les niveaux de risque. Ils ont été validés sur des critères de jugement et des populations différentes. Ainsi, le score de Framingham est spécifique du risque coronaire et le score de Reynolds du risque coronaire et d'AVC. Les scores d'Agostino et SCORE sont plus globaux et ont été conçus pour prédire les événements cardiovasculaires. Le score européen SCORE prédit la mortalité cardiovasculaire à 10 ans alors que les scores de Framingham, d'Agostino et de Reynolds ont été validés sur la survenue d'évènements cardiovasculaires fatals ou non à 10 ans. Ainsi, pour le score européen SCORE, le seuil proposé par les recommandations pour le haut risque de mort cardiovasculaire est  $\geq 5\%$ , soit une valeur quatre fois plus faible que pour les autres scores coronariens ( $\geq 20\%$ ). La multiplicité des risques considérés rend difficile la comparaison des scores entre eux ; même lorsqu'il s'agit de données portant sur une population quasi identique. Les discordances dans les résultats des scores ne sont pas anodines puisqu'elles peuvent classer les patients à des niveaux de risque différents. Le niveau de risque détermine l'intervention thérapeutique notamment sur le cholestérol et la pression artérielle. La prise en charge recommandée est alors différente. Il est donc difficile de comparer les résultats des scores entre eux (131).

Outre l'hétérogénéité du type de risque considéré, s'ajoute le problème de la généralisation des scores d'un pays à l'autre. Une validation externe des scores est nécessaire pour leur application à une autre population que celle sur laquelle ils ont été validés. Les scores développés dans des pays où le risque cardiovasculaire est important ont tendance à donner des résultats trop élevés dans d'autres populations où le risque est moindre. Le score européen SCORE, lors de son développement, a

ainsi été proposé dans deux versions selon les risques épidémiologiques des pays concernés (131). La France est considérée comme un pays à faible risque.

## **2. Une mauvaise prédiction de maladie coronaire par les scores de risque cardiovasculaire chez la femme**

Certains scores de risque étaient significativement plus élevés chez les femmes ayant un dépistage de l'ischémie myocardique positif. Cependant, leur performance était trop faible pour prédire un dépistage positif. C'est ce que nous montre l'étude des courbes ROC chez les patientes non diabétiques dans notre étude, avec des AUC variant de 0,618 à 0,681. Dans la littérature, l'aire sous la courbe (AUC) de la plupart des scores de risque cardiovasculaire, variait entre 0,6 et 0,8 (131).

- **Score de Framingham**

Dans notre étude, le score de Framingham sous-estimait le risque cardiovasculaire et coronaire chez la femme. Seuls 7,2 % des femmes de notre population étaient classées à « haut risque » selon ce score. La majorité était classée à « faible risque » (73,8 %). Seules 18,6 % des femmes avec un test d'ischémie myocardique positif et 6,7 % des femmes avec diagnostic de coronaropathie étaient classées à « haut risque » selon le score de Framingham. L'AUC de la courbe ROC, réalisée chez les non-diabétiques, était de 0,681 pour le critère « test positif » et 0,679 pour le critère « coronaropathie ». Ce score n'était donc pas un bon prédicteur de maladie coronaire.

Les données de la littérature ont déjà montré que ce score n'était pas adapté à la femme (79-80). Il classe plus de 80 % des femmes à « bas risque » avant 70 ans. Même jusqu'à 80 ans, trois quarts des femmes ont un risque inférieur à 10 % (79). Ce score ne prend en compte ni le sexe ni les facteurs de risque spécifiques chez la femme, notamment le risque hormonal. Or, près de 20 % des événements coronaires chez la femme surviennent en l'absence des facteurs de risque majeurs pris en compte dans le score de Framingham (44). De plus, ce score a été développé à partir d'une population américaine dont le profil de risque diffère de la population européenne ou française.

- **Score d'Agostino**

Dans notre étude, le score d'Agostino classait à « haut risque » cardiovasculaire seulement 26,2 % des femmes de notre population. Les autres femmes étaient réparties de manière équilibrée entre risque « modéré » et « faible ». En cas de test d'ischémie positif, 44,4 % des femmes avaient été classées à « haut risque » et 33,3 %



en cas de diagnostic de coronaropathie. L'AUC de la courbe ROC, réalisée chez les non-diabétiques, était de 0,674 pour le critère « test positif » et 0,702 pour le critère « coronaropathie ». Le score d'Agostino sous-estime donc également le risque cardiovasculaire des femmes de notre population.

Le score d'Agostino a également été développé à partir d'une population américaine (Framingham Heart Study). Contrairement au score de Framingham, il prend en compte le sexe. Il a, de plus, été développé sur une population plus récente. Il semble donc plus intéressant que le score de Framingham.

- **Score de Reynolds**

Dans notre étude, le score de Reynolds semblait plus discriminant. Dans la population totale, 61,1 % étaient classées à « haut risque ». Les autres femmes étaient majoritairement classées à « bas risque » (35 %). Très peu de femmes étaient à « risque modéré » (3,9 %). En cas de test d'ischémie positif, 66,7 % des femmes avaient été classées à « haut risque » par le score de Reynolds. Nous n'avons pas pu réaliser de courbe ROC pour ce score du fait du trop faible effectif de femme ayant eu un dosage de CRP ultrasensible. En effet, ce dosage n'est actuellement pas recommandé en routine par l'ESC (23,126).

Il a été démontré que ce score était plus spécifique et plus performant chez la femme (81). Il inclut, outre des facteurs de risque traditionnels, la CRP ultrasensible, l'antécédent familial de maladie cardiovasculaire et l'HbA1c. Ce score reclasse 43 % des femmes à risque « intermédiaire » selon Framingham vers un risque « bas » ou « haut ». Il est donc plus précis pour la stratification du risque cardiovasculaire chez la femme. Il est plus spécifique du risque coronarien, car il prend en compte le risque d'évènement coronaire ou d'AVC. En revanche, il a été validé sur une population américaine et ne prend pas en compte les facteurs de risque hormonaux.

Le dosage de la CRP ultrasensible pourrait ainsi être utile en pratique afin d'affiner la stratification du risque coronaire des femmes selon le score de Reynolds.

- **Score européen SCORE**

Dans notre étude, le score européen SCORE semblait également classer plus précisément le risque coronaire de la femme. Les femmes de notre population étaient majoritairement à « haut risque » selon ce score (70,8 %). En cas de test d'ischémie positif, les femmes avaient été classées à « haut risque » dans 81,5 % des cas. En cas de diagnostic de coronaropathie, le score avait classé 73,3 % des femmes à « haut

risque ». L'AUC de la courbe ROC réalisée chez les non-diabétiques était de 0,618 pour le critère « test positif » et 0,673 pour le critère « coronaropathie ».

Le score européen est adapté à la population européenne. Les risques de mortalité cardiovasculaire ont été établis pour les pays à haut risque cardiovasculaire (Europe du Nord) et ceux à bas risque (Europe du Sud), dont la France fait partie. Par contre, le score européen estime le risque absolu d'évènement cardiovasculaire mortel à 10 ans et ne tient pas compte des évènements cardiovasculaires non mortels contrairement aux autres scores. Il ne prend aussi en compte que le cholestérol total qui peut parfois être augmenté en raison d'un taux élevé de HDL-cholestérol ou de triglycérides. Il ne prend pas non plus en considération les facteurs hormonaux et les facteurs de risque spécifiques de la femme.

- **Stratification du risque cardiovasculaire de la femme selon l'AHA**

Toutes les femmes de notre population étaient classées « à risque » ou « à haut risque » cardiovasculaire selon la classification de l'AHA. La majorité des femmes avec un test d'ischémie positif ou un diagnostic de coronaropathie étaient classées à « haut risque » (66,7 % et 58,3 % respectivement). Nous n'avons pas pu réaliser de courbe ROC pour cette classification, car il ne s'agit pas d'un score, mais d'une évaluation semi-quantitative du risque cardiovasculaire en fonction de la présence ou non de facteurs de risque, traités ou non.

Aucun des scores précédents ne prend en compte les spécificités du risque cardiovasculaire chez la femme. La classification de l'AHA publiée en 2011 note des facteurs de risque spécifiques de la femme, dont le risque hormonal et des situations à risque plus délétères (13). La femme est soit à « haut risque cardiovasculaire », soit à « risque cardiovasculaire » soit en « situation idéale de santé cardiovasculaire » si elle ne présente pas de facteur de risque avec une hygiène de vie parfaite (Tableau 2). Des recommandations thérapeutiques adaptées découlent de cette classification avec pour toutes les femmes, quel que soit le niveau de risque, des mesures hygiéno-diététiques (Tableau 3).

- **Score clinique coronaire, issu de notre travail**

Le score de notre travail, déterminé à partir des facteurs prédictifs indépendants d'un dépistage positif, était un peu plus performant (AUC=0,765). Bien que sa performance soit encore modérée, il est très simple d'utilisation. Il ne comprend que 3 critères, contrairement aux autres scores avec des critères multiples. Les facteurs prédictifs indépendants d'un TINI positif, une ménopause de plus de 5 ans, un IMC

supérieur ou égal à 32 et un HDL-c inférieur ou égal à 0,5 g/dL, ont été pondérés d'un coefficient en tenant compte de l'importance de leur risque relatif après analyse multivariée. Le score a ainsi été établi sur la base des coefficients des variables fournis par la régression logistique. L'intérêt de ce score est la prise en compte inédite du statut ménopausique et de son ancienneté. Il permet de guider nos pratiques de dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme afin d'optimiser son bénéfice.

Cependant, il n'a pas été développé selon les mêmes modalités que les autres scores. Il ne détermine pas le même type de risque et ne possède pas la même finalité. De plus, notre étude pilote portait sur une petite population de femmes issue d'un seul centre. Ce score doit être validé par une étude prospective dédiée. Il souligne qu'un score spécifique du risque coronaire de la femme serait intéressant à développer pour mieux cibler le dépistage de l'ischémie myocardique en pratique.

## **I. Une différence de perception de la maladie coronaire de la femme selon le sexe**

Les médecins masculins demandaient moins souvent des tests d'ischémie non invasifs que les femmes médecins. Les femmes dépistées par les hommes étaient plus souvent symptomatiques et à « très haut risque » cardiovasculaire. Pourtant, le nombre de test d'ischémie non invasifs positifs n'était pas significativement différent entre les médecins hommes et femmes. Cela peut peut-être s'expliquer par l'absence de prise en compte des facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques et des symptômes atypiques de la femme par les hommes, contrairement aux femmes médecins. Un autre profil de femme à risque, moins classique, avec prise en compte du statut ménopausique et du risque hormonal, serait dépisté par les femmes médecins, avec un rendement similaire du dépistage, sous réserve d'un effectif restreint de femmes incluses dans ce travail et d'un nombre limité de cardiologues réalisant les consultations.

De plus, la coordination avec le gynécologue n'a été effectuée que dans un seul cas par les médecins hommes.

La perception de la maladie coronaire semble donc différente selon le sexe du médecin. Les hommes sont moins sensibles aux spécificités du risque féminin. Des études antérieures ont montré la perception biaisée de la maladie coronaire de la femme chez les médecins (88-90). Il a également été montré une pratique différente selon le sexe du médecin. Une étude canadienne a étudié le comportement de 870

médecins, la moitié étant des femmes, prenant en charge des patients diabétiques et jugé la qualité de leurs soins selon les recommandations de prise en charge. Les femmes médecins prodiguaient des soins plus complets que les hommes médecins avec une prescription plus fréquente des examens complémentaires et des médicaments recommandés (132).

Il s'agit d'une perte de chance potentielle pouvant conduire à un retard diagnostique et thérapeutique avec des conséquences plus graves. La sensibilisation des praticiens au risque cardiovasculaire de la femme, à son risque hormonal spécifique et aux spécificités du risque coronaire n'est pas encore optimale. Elle est pourtant indispensable pour améliorer la prise en charge des femmes et réduire la progression de la maladie cardiovasculaire.

## **J. Une coordination cardio-gynécologique à améliorer**

Notre étude a été réalisée au début de la mise en place du circuit « Cœur, artères et femmes » avec une durée de 18 mois. La coordination avec le gynécologue était alors encore insuffisante. Seule une femme a été adressée par un gynécologue. Le courrier de consultation n'a été adressé aux gynécologues que pour 24,4 % des femmes de notre population. Or, près d'un tiers des femmes avaient un antécédent gynéco-obstétrical à risque et 19,5 % avaient bénéficié ou bénéficiaient d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Une meilleure collaboration entre médecins cardiologues et gynécologues, un des objectifs majeurs du circuit « Cœur, artères et femmes », n'est donc pas encore atteint. Les recommandations de 2007 concernant la prise en charge du risque cardiovasculaire des femmes en péri-ménopause, soulignent pourtant l'importance d'un partenariat entre cardiologues et gynécologues, pour améliorer la prise en charge globale de ces femmes (133). Cette coordination doit permettre une meilleure évaluation et un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, associé à une réduction des symptômes climatiques. Elle est également très importante pour évaluer l'intérêt d'un traitement hormonal de la ménopause.

Notre travail montre, cependant, une amélioration des pratiques dans notre centre. En effet, la coordination gynécologique est meilleure que dans la première évaluation du circuit « Cœur, artères et femme » en hospitalisation à 1 an (article à paraître en 2015 dans les Annales de Cardiologie et Angiologie). Le courrier d'hospitalisation était alors adressé aux gynécologues que pour 18% des patientes.

Depuis, une sensibilisation à l'intérêt de la coordination cardio-gynécologique a été initiée dans notre centre, notamment auprès des internes.

Des progrès restent à faire afin de sensibiliser les gynéco-obstétriciens à l'intérêt d'une évaluation cardiologique de leurs patientes pré-ménopausées, en particulier en présence de facteurs de risque ou lorsqu'une maladie cardiovasculaire est suspectée. Il faut également insister sur l'importance du syndrome hypertensif de la grossesse et du diabète gestationnel, en tant que marqueurs de risque cardiovasculaire. De même, les cardiologues, particulièrement masculins, ne sont pas encore assez sensibilisés à l'intérêt d'une coordination avec le gynécologue.

## **K. Limites**

Notre étude présentait plusieurs limites.

L'effectif était relativement faible, notamment dans les sous-groupes avec dépistage positif. Cela peut générer un manque de puissance pour mettre en évidence une différence entre les groupes.

Le recueil des données était rétrospectif. Il en résulte un nombre important de données manquantes. C'était le cas notamment pour les données gynécologiques. Cela peut entraîner une sous-estimation de leur prévalence. Les scores de risque n'ont pas pu être calculés chez toutes les femmes. Peu de femmes ont bénéficié du dosage de la CRP ultrasensible, nécessaire au calcul du score de Reynolds.

Certaines données étaient difficiles à évaluer, car partiellement subjectives. Il s'agissait notamment de l'activité physique qui peut être appréhendée différemment par les patientes et les médecins. C'était également le cas pour le stress et la dépression. De même, nous n'avons pas évalué précisément la précarité. Ces facteurs de risque importants chez la femme ont pu être ainsi sous-évalués. Des échelles dédiées seraient nécessaires pour leur évaluation objective et précise, telles que le questionnaire IPAQ court (International Physical Activity Questionnaire) pour l'évaluation de la sédentarité (134), l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression) (135) ou le questionnaire spécifique de l'ESC (126) pour l'évaluation des facteurs de risques psychosociaux, et l'échelle EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités dans les Centres d'Examens de Santé) pour l'évaluation de la précarité (136).

L'étude était mono-centrique. Les pratiques au CHRU de Lille sont sans doute différentes de celles d'autres centres. À titre d'exemple, une imagerie de stress

(échographie de stress ou scintigraphie myocardique de stress) était plus souvent demandée. De même, il n'y avait presque pas de réalisation de coroscaner.

Il y avait 5 médecins différents réalisant la consultation. L'indication du test d'ischémie était laissée au choix du médecin réalisant la consultation. Le profil des femmes à dépister n'était pas pré-défini. Les médecins hommes ne réalisaient pas le dépistage chez le même profil de femmes. Ces pratiques différentes selon le praticien sont susceptibles d'entraîner un biais. Cela n'a pas perturbé l'étude des facteurs prédictifs d'un dépistage positif, mais a pu modifier le rendement du dépistage si le profil de risque des femmes dépistées différait selon les praticiens.

L'interprétation des tests de dépistage était difficile. Il était complexe d'identifier des faux positifs ou faux négatifs. C'est particulièrement le cas pour les patientes ayant une scintigraphie myocardique positive, mais une masse ischémique inférieure à 10 %. L'étude du sous-groupe avec diagnostic de coronaropathie à la coronarographie a tenté de s'affranchir d'éventuels faux positifs. Nous avons considéré que les femmes avec un test d'ischémie non invasif positif et pas de lésions coronaires significatives avaient une atteinte microvasculaire, selon les recommandations de l'AHA (118). Cependant, il n'y a pas eu des tests fonctionnels objectifs pour prouver cette atteinte microvasculaire. Ces tests ne sont pas réalisés en routine, car complexes, chronophages et invasifs.

Pour comparer les scores de risque, une faible proportion de femmes avait eu tous les scores. La courbe ROC n'a pu pas être réalisée pour le score de Reynolds du fait du trop faible effectif et pour la classification de l'AHA qui ne présente pas de score en valeur absolue. Les patientes non diabétiques n'ont pas pu être incluses dans cette analyse devant l'absence de valeur calculable du score.

La comparaison des pratiques selon le sexe du médecin consultant est à interpréter avec précaution. En effet, seuls 2 hommes et 3 femmes ont été comparés. Cependant, ils exercent dans le même service et ont donc eu la même sensibilisation au risque spécifique de la femme. Il est donc intéressant de constater les différences selon le sexe.

Il n'y a pas de données de littérature sur le sujet du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme à risque qui reste très débattu. Il s'agit donc d'une étude pilote. Des études prospectives avec de plus grands effectifs sont nécessaires.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La question du dépistage de l'ischémie myocardique fait encore débat. Peu de données de la littérature sont disponibles. Pourtant, il s'agit d'une question récurrente dans la pratique quotidienne du cardiologue.

Notre travail s'est inscrit dans une démarche globale d'évaluation de pratiques et des connaissances sur le risque cardiovasculaire de la femme pour optimiser le circuit « Cœur, artères et femmes ». Il nous a permis de mieux connaître les particularités de la maladie coronaire chez la femme et d'évaluer l'intérêt de son dépistage dans le cadre du circuit.

Notre étude souligne l'utilité du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme à risque cardiovasculaire. Elle a permis d'identifier les femmes dépistées positives comme à haut risque cardiovasculaire. Il en découle une amélioration de la prise en charge en prévention secondaire. Cela devrait entraîner une diminution des évènements cardiovasculaires. Le dépistage de l'ischémie myocardique était encore plus bénéfique chez la femme ménopausée. Une ménopause de plus de 5 ans était un facteur de risque indépendant multipliant par plus de 4 le risque d'un dépistage positif. Cela souligne les effets néfastes à long terme de la carence œstrogénique et relance le débat sur les effets du THM pour la protection cardiovasculaire. En effet, les données récentes de la littérature suggèrent un rôle protecteur cardiovasculaire du THM lorsqu'il est initié dans la fenêtre thérapeutique, c'est-à-dire avant que les effets à long terme de la carence ostrogénique se fassent sentir sur le risque vasculaire et métabolique.

Notre étude a également relevé les difficultés du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme. L'interprétation des tests d'ischémie myocardique non invasifs est en effet ardue. La distinction entre des faux positifs et une atteinte microvasculaire n'est pas évidente, les tests diagnostiques confirmant cette dernière n'étant pas réalisés en routine. De plus, la moindre performance diagnostique des tests d'ischémie chez la femme entraîne un risque de faux négatif. Le choix de la modalité de dépistage doit être réfléchi.

Notre étude a, de plus, montré la mauvaise performance des scores de risque cardiovasculaire usuels et la nécessité d'un score spécifique adapté à la femme. Notre score clinique coronaire souligne l'importance de la prise en compte du statut ménopausique et de son ancienneté pour établir le risque coronaire chez la femme.

Notre étude a également permis de sensibiliser sur la symptomatologie angineuse atypique des femmes. Au-delà de la douleur angineuse typique, d'autres symptômes doivent être pris en compte chez la femme.

De plus, les femmes n'avaient plus souvent pas de lésions significatives des gros troncs coronaires. Cela met en avant la physiopathologie particulière de la maladie coronaire de la femme, notamment l'atteinte microvasculaire.

Enfin, chez ces femmes à risque, d'autres pathologies cardiovasculaires ont été dépistées. Cela conforte l'intérêt de leur prise en charge globale au sein du circuit « Cœur, artères et femmes ».

Il découle de notre travail pour la pratique dans le cadre du circuit « Cœur, artères et femmes », la nécessité de :

- sensibiliser les praticiens, notamment masculins, à l'intérêt du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme à risque pour l'amélioration de la prise en charge, notamment après la ménopause,
- développer une stratégie de dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme à risque, en s'appuyant sur les recommandations spécifiques (AHA et auteurs de WISE). Cette stratégie doit intégrer le risque spécifique de la femme et cibler particulièrement la femme ménopausée. Elle doit prendre compte la symptomatologie atypique de la femme. Enfin, elle doit considérer les différentes modalités de dépistage adaptées à chaque patiente,
- montrer une attention particulière à la stratification du risque coronaire de la femme en prenant en compte son risque hormonal, notamment le statut ménopausique et son ancienneté, comme le souligne notre score clinique coronaire. Une démarche dans ce sens a été mise en place dans le service depuis notre travail, via une nouvelle fiche « risque hormonal de la femme » pour améliorer la stratification de leur risque cardiovasculaire. Cette fiche se base sur la classification spécifique de la femme de l'AHA prenant en compte notamment les antécédents gynéco-obstétricaux. Les échelles spécifiques (IPAQ, HAD, questionnaire pour l'évaluation des risques psychosociaux de l'ESC, EPICES) vont également être utilisées pour optimiser l'évaluation du risque cardiovasculaire de la femme,
- intégrer l'atteinte microvasculaire dans l'interprétation des résultats des tests d'ischémie myocardique,



- poursuivre l'amélioration de la coordination avec les gynécologues, notamment au moment de la ménopause et de l'évaluation de la prescription de THM. Depuis la fin de notre travail, cette coordination a été développée suite à une première évaluation du circuit « Cœur, artères et femmes » ayant mis en évidence un défaut du partenariat cardio-gynécologique. Les comptes-rendus d'hospitalisations dans le service ont été modifiés en mai 2014. Les antécédents gynéco-obstétricaux sont désormais systématiquement mentionnés et détaillés, et le courrier est systématiquement adressé au gynécologue pour toutes les femmes jusqu'à 75 ans. Il serait nécessaire d'étendre cette amélioration des pratiques des cardiologues aux courriers de consultation,
- soutenir le « Plan cœur » initié par la FFC au travers des préconisations du premier chapitre du livre blanc « les femmes, ces grandes oubliées des maladies cardiovasculaires », publié en octobre 2014, et ainsi permettre le développement du circuit « Cœur, artères et femmes » dans d'autres régions. D'autres démarches en ce sens ont également été débutées telles que la mise en place de conférences grand public « cœur de femmes », la formation spécifique des professionnels de santé, ou encore un manifeste signé par l'AJMED (association des journalistes femmes), disponible sur [www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org), attestant de leur engagement à informer le grand public sur les spécificités du risque cardiovasculaire de la femme et les solutions.

À l'issue de notre travail, des questions restent non résolues. Des études sont nécessaires pour :

- évaluer le bénéfice du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme sur la morbi-mortalité coronaire à long terme,
- valider notre score clinique coronaire par une étude prospective dédiée afin de développer un score de risque coronaire spécifique chez la femme utilisable en pratique pour identifier les femmes à dépister,
- confirmer par des études de grande ampleur l'effet bénéfique du THM sur la protection cardiovasculaire et plus particulièrement coronaire lorsqu'il est initié dès le début de la ménopause,
- poursuivre la compréhension de la physiopathologie spécifique de la maladie coronaire de la femme, notamment l'atteinte microvasculaire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin D, et al. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002–2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012;41:459-65.
2. Danchin, N., E. Puymirat, and T. Simon, et al. « The (possibly) deceptive figures of decreased coronary heart disease mortality in Europe. » *EUR Heart J.* 2013;34(39): 3014-3016.
3. Puymirat E, et al. Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2012;308(10):998-1006.
4. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA, et al. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation.* 2013;127:1254-1263.
5. Merz, C. Noel Bairey, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3s1):S21-S29.
6. Shaw, Leslee J., Raffaella Bugiardini, and C. Noel Bairey Merz. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(17):1561-1575.
7. Mounier-Vehier, C., et al. Cœur, artères et femmes, un circuit de soins dédié aux femmes à risque cardiovasculaire. *Ann Cardiol Angeiol.* 2014;63(3):102-196.
8. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35:2950-2959.
9. Mozaffarian D, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-e322.
10. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu É, et al. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Transport.* 2011;1(V99):Y85.
11. World Health Organization, ed. *Women and health: today's evidence tomorrow's agenda.* World Health Organization, 2009.
12. Maas AHEM, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: Proceedings of the Workshop held in Brussels on Gender Differences in Cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1362-1368.

13. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update A Guideline From the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404-1423.
14. Mounier-Vehier C, et al. Le risque cardiovasculaire de la femme : 5 étapes pour une prise en charge réussie. *Arch Mal Cœur Vaiss*. 2012;2012(212):20-23.
15. Virmani, Renu, et al. Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-1275.
16. Burke, Allen P, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation*. 1998;97(21):2110-2116.
17. Tweet MS, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126:579-588.
18. Bugiardini, Raffaele, and C. Noel Bairey Merz, et al. Angina with “normal” coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293(4):477-484.
19. Berger, Jeffrey S, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302(8):874-882.
20. Sharaf, Barry L, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87(8):937-941.
21. Shaw LJ, Gibbons RJ, McCallister B, et al. Gender differences in extent and severity of coronary disease in the ACC-National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:321A.
22. Buchthal SD, den Hollander JA, Bairey Merz CNB, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 2000;342:829-835.
23. Montalescot, Gilles, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
24. Lanza, Gaetano Antonio, and Filippo Crea, et al. Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121(21):2317-2325.
25. Khuddus, Matheen A, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute–sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*. 2010;23(6):511-519.
26. Sheifer SE, Canos MR, Weinfurt KP, et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J* 2000;139:649-653.

27. Reis, Steven E, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart Jo.* 2001;14(5):735-741.
28. Han, Seung Hwan, et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2008;29(11):1359
29. Pepine CJ, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;55(25):2825-2832.
30. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. *JAMA.* 2002;287:1153-1159.
31. Von Mering GO, et al. Abnormal Coronary Vasomotion as a Prognostic Indicator of Cardiovascular Events in Women Results From the National Heart, Lung, and Blood Institute–Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109(6):722-725.
32. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIa trial). *Am J Cardiol.* 1994;74:531-537.
33. Johnson BD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109(24):2993-2999.
34. Olson MB, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J.* 2003;24(16):1506-1514.
35. Gulati M, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):843-850.
36. Jespersen L, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur HeartJ.* 2012;33(6):734-744.
37. Lanza GA, et al. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart.* 2007;93:159-166.
38. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A, et al. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854-856.
39. Pauly DF, et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2011;162(4):678-684.

40. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-510.
41. Lerner DJ, William B, et al. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383-390.
42. Schiele F, et al, Les syndromes coronaires sont-ils différents chez la femme ? *Presse Med*. 2014;43(7-8):796-802.
43. Simon T, et al. L'infarctus du myocarde chez la femme. Caractéristiques spécifiques, prise en charge et pronostic. Données de FAST-MI 2010. *Ann Cardiol Angeiol*. 2013;62(4):221-226.
44. Khot U N, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290(7):898-904.
45. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-952.
46. Huxley R, et al. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women : meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 2006;352:73-78.
47. Diverse Populations Collaboration. Smoking, body weight, and CHD mortality in diverse populations. *Prev Med* 2004;38:834-40.
48. Huxley RR, Woodward M, et al. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378:1297-1305.
49. Grundtvig M, Hagen TP, German M, Reikvam A, et al. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:174-179.
50. Leclercq F. La maladie coronaire de la femme est-elle particulière ? *Presse Méd*. 2010;39(2):242-248.
51. INSERM, Kantar Health, Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (Obépi 2012). Disponible à l'URL : [http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche\\_fr/doc/obepi\\_2012.pdf](http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf)
52. Lofgren I, Herron K, Zern T, et al. Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. *J Nutr* 2004;134:1071-1076.
53. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome on cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:706-713.

54. Shaw LJ, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3s1):S4-S20.
55. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.
56. Koopman C, et al. « Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998–2010. » *Eur Heart J*. 2013;34(41):3198-3205.
57. DRESS. La Santé des femmes en France, 2009. Disponible à l'URL : <http://www.drees.sante.gouv.fr/la-sante-des-femmes-en-france,5731.html>
58. Brown WJ, Pavey T, Bauman AE. Comparing population attributable risks for heart disease across the adult lifespan in women, 2014. Disponible à l'URL : [http://www.nacion.com/vivir/bienestar/British-Medical-Journal-Comparing-heart-disease-women\\_LNCFIL20140527\\_0001.pdf](http://www.nacion.com/vivir/bienestar/British-Medical-Journal-Comparing-heart-disease-women_LNCFIL20140527_0001.pdf)
59. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-3116.
60. C. de Peretti et al. Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR BEH. 2014;(5):84-92.
61. Mounier-Vehier C, et al. Gender-related differences in the management of hypertension by cardiologists: the PARITE study. *Arch Cardiovasc Dis*.2012;105(5):271-280.
62. ANSM. Evolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à décembre 2013.
63. Shufelt CL, and Merz C N B. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):221-231.
64. Lidegaard O et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366:2257-2266.
65. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013;27:35-45.
66. HAS. Fiche mémo – Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. 2013.[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e\\_version\\_contraception\\_cardiop1-220713.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e_version_contraception_cardiop1-220713.pdf)

67. Bellamy L, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974-977.
68. Bellamy L, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-1779.
69. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:413-419.
70. Wellons M, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012;19(10):1081-1087.
71. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results for the Women's Health Initiative. Randomized control trial. *JAMA*. 2002;228:321-333.
72. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-1477.
73. Harman S. M., et al. KEEPS: The Kronos early estrogen prevention study. *Climacteric*. 2005;8(1):3-12.
74. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormonal replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
75. Panay N, and Fenton A. A global consensus statement on menopause hormone therapy-aims, aspirations and action points. *Climacteric*. 2013;16(2):201-202.
76. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(5):408-415.
77. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690-1697.
78. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:929-934.
79. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N, et al. 34th Bethesda Conference: task force #1— identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1863-1874.
80. Michos ED, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*. 2006;184(1):201-206.

81. Ridker PM, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-619.
82. Hemingway H, et al. Prevalence of angina in women versus men a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation*. 2008;117(12):1526-1536.
83. Rosengren A, Wallentin L, Gitt A, Behar S, Battler A, Hasdai D, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25:663-670.
84. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ, et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:2619-2623.
85. Canto JG., et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs reality. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2405-2413.
86. Willingham SM, Kilpatrick ES, et al. Evidence of gender bias when applying the new diagnostic criteria for myocardial infarction. *Heart*. 2005;91:237-238.
87. Manzo Silberman S, Szymanski C, et al. Understanding gender disparities: insights from the CASSANDRE registry. Poster disponible sur <http://www.sfcadio.fr>
88. Enquête auprès des médecins généralistes pour la FFC, septembre 2011 disponible sur [www.fedecardio.org/.../pdf/2011\\_09\\_enquete\\_medecin\\_generaliste.pdf](http://www.fedecardio.org/.../pdf/2011_09_enquete_medecin_generaliste.pdf)
89. Hart PL, et al. Women's perceptions of coronary heart disease: an integrative review. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20(3):170-176.
90. Pope JH, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-1170.
91. Daly C, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113(4):490-498.
92. Ferrari R, et al. Gender-and age-related differences in clinical presentation and management of outpatients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2938-2943.
93. Schiele F, et al. Propensity score-matched analysis of effects of clinical characteristics and treatment on gender difference in outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;108(6):789-798.
94. Anand SS, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1845-1851.
95. Morice MC, et al. SPIRIT Women, evaluation of the safety and efficacy of the XIENCE V everolimus-eluting stent system in female patients: referral time for coronary intervention and 2-year clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2012;8(3):325-335.



96. Blomkalns AL, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) national quality improvement initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):832-837.
97. Koopman C, et al. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998–2010. *Eur Heart J*. 2013;34(41):3198-3205.
98. Dey S, Flather MD, Devlin G, et al., for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:20-26.
99. Steg G, et al. Undertreatment of women with atherothrombosis : result from the worldwide REACH Registry. *EUR Heart J*. 2005 26(Suppl) : Abstract 1642.
100. De Peretti C., et al. Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014;5:84-92.
101. Lapandry C., et al. Prise en charge préhospitalière des syndromes coronaires aigus ST+ en Île-de-France : le registre E-MUST. *Arch Cardiovasc Dis*. 2005;98(11):1137-1142.
102. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a metaanalysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
103. Vaccarino V, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(4):217-225.
104. Ruidavets JB, et al. Létalité de l'infarctus du myocarde des patients hospitalisés et son évolution dans les trois registres français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. *Bull Epidemiol Hebd*. 2006; 8-9:67-68.
105. Vaccarino V, et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001;134(3):173-181.
106. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST- elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.
107. Gan SC, et al. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med*. 2000;343(1):8-15.
108. Greenland P, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for

Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular .... J Am Coll Cardiol. 2010;56(25):e50-e103.

109. Manrique, Alain, et al. Mise à jour des recommandations concernant la pratique des épreuves de provocation d'ischémie en cardiologie nucléaire chez l'adulte et chez l'enfant. Arch Cardiovasc Dis. 2002;95(85):1-872.

110. Puel, J., et al. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. Recommandations conjointes Société Française de Cardiologie/Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques. Arch Cardiovasc Dis. 2004;97(4):338-357.

111. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1547-1555.

112. Rydén L, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;eht108.

113. Bairey Merz CN, Kelsey SF, et al. Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE): initial report from pilot phase. Circulation. 1997;96:I-563.

114. Kwok Y, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol. 1999;83(5):660-666.

115. Kohli P, Gulati M, et al. Exercise stress testing in women: going back to the basics. Circulation. 2010;122(24):2570-2580.

116. Kawano H, et al. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. Ann Intern Med. 2001;135(11):977-981.

117. Pratt CM, et al. Exercise testing in women with chest pain. Are there additional exercise characteristics that predict true positive test results? Chest. 1989;95(1):139-144.

118. Mieres JH., et al. Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women With Suspected Ischemic Heart Disease A Consensus Statement From the American Heart Association. Circulation. 2014;130(4):350-379.

119. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH, et al. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4,234 women and 6,898 men. Eur Heart J. 2005;26:447-456.

120. Shaw LJ, Iskandrian AE, et al. Prognostic value of stress gated SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. J Nucl Cardiol. 2004;11:171-185.

121. Gebker R, et al. Dobutamine stress magnetic resonance imaging for the detection of coronary artery disease in women. *Heart*. 2010;96(8):616-620.
122. Pilz G, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, Bernhardt P, et al. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:8.
123. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multi-center ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724-1732.
124. Heller GV, Calnon D, Dorbala S, et al. Recent advances in cardiac PET and PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):962-969.
125. Shaw LJ, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*. 2011;124(11):1239-1249.
126. Authors/Task Force Members :, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *EUR Heart J*. 3 mai 2012;33(13):1635-1701.
127. Authors/Task Force Members, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *EUR Heart J*. 14 juin 2013;34(28):2159-2219.
128. D'Agostino RB, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
129. Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM), Authors/Task Force Members, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-3197.
130. Chomistek, Andrea K., et al. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *JACC* 2015;65(1):43-51.

131. Dent TH, et al. Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):345-351.
132. R. Borgès Da Silva, et al. Qualité et productivité dans les groupes de médecine de famille : qui sont les meilleurs ? Les hommes ou les femmes ? *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2013;61(4):210-211.
133. Collins P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J*. 2007;28(16):2028-2040.
134. Booth, Michael L, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med sci sports Exerc*. 2003;195(9131/03):3508-1381.
135. Zigmond A.S., et al. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand*.1983;67:361-370
136. Sass C., et al. Le score Epices: un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *BEH* 2006;14:93-96.
- .

## ANNEXE

# DÉPISTAGE DE L'ISCHÉMIE MYOCARDIQUE CHEZ LA FEMME À RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Nom de Jeune Fille : .....  
 Nom d'épouse : .....  
 Prénom : .....  
 Date de Naissance : .....  
 Médecin Traitant : .....  
 Cardiologue consultant : .....  
 Médecin adressant en consultation: .....

## I Données Initiales

### *Facteurs de Risque Cardiovasculaire :*

Tabagisme : Non :  Actif :  Sevré (date) :  ..... PA : .....  
 Diabète : Type 1  Type 2  Insulinorequérant  Date : ..... HBA1c : .....  
     Microalbuminurie: oui  non  Protéinurie : oui  non   
     Rétinopathie : oui  non   
     Néphropathie : oui  non   
     Neuropathie : oui  non   
 Dyslipidémie: oui  non  LDLc : ..... HDLc: ..... TG : ..... traitée :   
 HTA: oui  non  PAS : ..... PAD : ..... traitée :   
 Héritéité cardiovasculaire : oui  non   
 SAS : oui  non  Appareillé   
 Activité physique : oui  non   
 Contexte psychosocial/précarité : oui  non   
 Poids : .....kg Taille : .....cm IMC : ..... kg/m<sup>2</sup> Périmètre abdo : .....cm  
 Syndrome métabolique : oui  non   
 Insuffisance rénale chronique : non  oui  Créatinine : ..... Clairance Cockroft : ... MDRD : .....  
 Maladie de système ou inflammatoire chronique : oui  non

**Antécédents CV :**

AVC : oui  non  Type : .....

AOMI: non  IPS d : ..... IPS g : .....  
 oui  Stade : ..... PM : ..... m Angioplastie  Pontage

Anévrisme abdominal : oui  non  Cure : .....

Anévrisme ao. ascendante : oui  non

FA : paroxystique  persistante  permanente

Sténose TSA : non  oui  Degré de sténose : ..... % TEA :

Sténose artère rénale ou digestive : oui  non  ATL : .....

**ATCD Gynéco-obstétricaux:**

Gestité: .....

Parité : .....

HTA gravidique: oui  non

Pré-éclampsie : oui  non  Age maternel : ..... ans

Éclampsie vraie : oui  non

HELLP syndrome : oui  non

FCS précoce : oui  non

Mort fœtale in utero : oui  non

Diabète gestationnel : oui  non

Contraception : oui  non   
 Œstro-progestative  Progestatif seul  DIU  Cuivre  Mirena

Hystérectomie : oui  non

Ménopause : non  oui  Date <45 ans  THM oui  non  transcutanée  orale

Suivi gynécologique : oui  non  frottis  mammo

**Traitements :**

Anti-aggrégants : oui  non

AVK: oui  non

NACO : oui  non

IEC : oui  non

ARA2 : oui  non

Statine : oui  non

Autre hypolipémiant : oui  non

Bétabloquants : oui  non

Inhibiteurs calciques : oui  non  non bradycardisants  bradycardisants

Anti-aldostérones : oui  non

Diurétiques thiazidiques : oui  non

Antihypertenseurs centraux ou alphabloquants : oui  non

Autres traitements : antidépresseurs ou anxiolytiques  AINS  Corticoïdes

**Scores de risque cardiovasculaire :**

Framingham: .....

Agostino: .....

Reynolds: .....

SCORE : .....

## II Dépistage myocardique

### Clinique

Douleur thoracique : non  oui  angor typique  angor atypique  Douleur thoracique autre   
 Dyspnée : oui  non  NYHA : .....  
 Autres symptômes : palpitations

### ECG

normal  onde Q  Ondes T négatives  BBG  BBD  HVG  FA  FC : .....BPM

### Test d'ischémie

Motif de la demande :

préopératoire  haut risque CV  reprise activité  symptôme  pré THM

Test réalisé : Type : ..... 2ème test : oui  non  Type : .....

Epreuve d'effort : non  oui

négative  litigieuse  positive  sous maximale  palier : ..... durée : .....

douleur thoracique  restrictive  non restrictive

modif du ST  SusST  Sous ST  ..mm ascendant :  descendant  horizontal

Échographie d'effort : non  oui

négative  positive  nombre de segments : ..... localisation : .....

Échographie Dobutamine : non  oui

négative  positive  nombre de segments : ..... localisation : .....

Scintigraphie myocardique : non  oui

négative  positive  masse ischémique : .....% localisation : .....

IRM de stress : non  oui

négative  positive  localisation : .....

Coroscanner: non  oui  sténose  score calcique : ..... localisation : .....

### Coronarographie

oui  non

Normale  lésions coronaires non significatives  lésions coronaires significatives

Nombre de vaisseaux lésés > 50 % : .....

ATL  Pontage  Traitement médical

### III Autres examens de dépistage

Bilan vasculaire :      oui  non   
 Bilan d'HTA :            oui  non   
 MAPA :                    oui  non   
 Echographie cardiaque : oui  non   
 EDTSA :                  oui  non   
 EDAR :                    oui  non   
 EDAMI :                   oui  non   
 SAS :                      oui  non

Pathologie(s) découverte(s) : .....

### IV. Modification du traitement

oui  non  Type : .....

Antiaggrégants :            oui  non   
 AVK :                        oui  non   
 NACO :                      oui  non   
 IEC :                         oui  non   
 ARA2 :                      oui  non   
 Statine :                    oui  non   
 Autre hypolipémiant :    oui  non   
 Béta-bloquants :            oui  non   
 Inhibiteurs calciques :    oui  non  non bradycardisants  bradycardisants   
 Antialdostérones :        oui  non   
 Diurétiques thiazidiques : oui  non   
 Antihypertenseurs centraux : oui  non   
 Autres traitements :        antidépresseurs ou anxiolytiques  AINS  Corticoïdes

### V. Organisation du suivi « cœur de femme »

#### Suivi :

Lettre au MG :              oui  non   
 Lettre au gynécologue :    oui  non   
 Suivi gynécologique :    oui  non   
 Suivi cardiologique :    oui  non  délai : .....

Suivi autre : .....



<b>AUTEUR :</b>	MADIKA Anne-Laure
<b>Date de Soutenance :</b>	19 mai 2015
<b>Titre de la Thèse :</b>	Evaluation du dépistage de l'ischémie myocardique chez la femme à risque cardiovasculaire
<b>Thèse – Médecine - Lille 2015</b>	
<b>Cadre de classement :</b>	Cardiologie et maladies vasculaires
<b>DES + spécialité :</b>	Cardiologie et maladies vasculaires
<b>Mots-clés :</b>	dépistage, maladie coronaire, femme, risque cardiovasculaire, prévention cardiovasculaire

**Résumé**

**Contexte :** La maladie coronaire est au premier rang des maladies cardiovasculaires, qui restent la première cause de mortalité chez la femme. Chez elle, la prévention, le dépistage et les épreuves diagnostiques tendent à être tardifs et moins fréquemment réalisés, et le traitement sous-optimal. Il n'existe pas actuellement de données de la littérature sur les conséquences d'un dépistage ciblé de l'ischémie myocardique chez la femme à risque. La sélection des patientes qui bénéficieront le plus de ce dépistage reste encore à définir.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle prospective avec recueil rétrospectif des données d'une cohorte exhaustive de patientes à risque cardiovasculaire, symptomatiques ou non, reçues en soins externes dans le cadre du circuit « Cœur, artères et femmes » au CHRU de Lille du 1er janvier 2013 au 30 juin 2014 et ayant bénéficié d'un test d'ischémie myocardique non invasif. L'objectif principal était de déterminer la pertinence de ce dépistage ainsi que les facteurs susceptibles de mieux cibler les femmes à dépister.

**Résultats :** Le dépistage était positif chez 15,7% des 287 femmes incluses. Parmi les 30 femmes qui ont bénéficié d'une coronarographie, 72% n'avaient pas d'obstruction coronaire significative. Le diagnostic de coronaropathie a été retenu chez 24 femmes (8,4%). Les facteurs prédictifs indépendants d'un dépistage positif étaient une ménopause de plus de 5 ans (OR=4,17; p=0,001), un HDL-c  $\leq$ 0,5 g/dL (OR=2,45; p=0,023) et un IMC  $\geq$ 32 (OR=4,58; p=0,0001). Ils ont permis l'élaboration d'un score clinique coronaire pour cibler le dépistage (AUC 0,765). Les symptômes, présents dans la moitié des cas, étaient prédictifs d'un test positif (p=0,010) ou d'une coronaropathie (p=0,002), mais majoritairement atypiques (dyspnée et douleur thoracique «non angineuse»). Les scores de risque cardiovasculaire classiques (Framingham, Agostino, Reynolds et SCORE) étaient peu performants pour prédire une atteinte coronaire (AUC 0,618 à 0,681). Le dépistage positif d'une maladie coronaire a entraîné un faible taux de revascularisation après coronarographie (17%), mais une modification significative du traitement médicamenteux (p=0,001) avec une majoration de la prescription de statine (p=0,002), antiagrégant plaquettaire (p<0,0001) ou bêtabloquant (p=0,024).

**Conclusion :** Le dépistage de l'ischémie myocardique chez des femmes à risque cardiovasculaire sélectionnées permet une optimisation de leur prise en charge en prévention secondaire.

**Composition du Jury**

**Président :** Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

**Assesseurs :** Madame le Docteur Anne-Sophie POLGE  
Madame le Docteur Sophie CATTEAU-JONARD

**Directeur de Thèse :** Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER