

## COMMUNICATION

### Maladie coronaire chez la femme

MOTS-CLÉS : FEMELLE. VAISSEAUX CORONAIRES. SYNDROME CORONARIEN AIGU. INFARCTUS

KEY-WORDS: FEMALE. CORONARY VESSELS. ACUTE CORONARY SYNDROME. INFARCTION

Christian SPAULDING \*

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

### RÉSUMÉ

*Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez les femmes par rapport aux hommes, le taux de mortalité est plus élevé. Le diagnostic de maladie coronaire et notamment le syndrome coronarien aigu est plus difficile chez la femme en raison de symptômes atypiques. Les femmes présentant un infarctus sont en général plus âgées ; cependant la fréquence de l'infarctus du myocarde croit chez les femmes jeunes en raison de l'augmentation du tabagisme dans ce sous-groupe. Les femmes présentent des lésions coronaires moins sténosantes et moins diffuses mais ont plus souvent des symptômes d'angor. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ont plus de poids chez la femme sur la survenue d'évènements intercurrents graves. Des mesures de prévention primaire orientées spécifiquement vers les femmes sont nécessaires. De même des études réalisées uniquement chez les femmes doivent être programmées pour mieux comprendre les paradoxes de la maladie coronaire chez la femme. Enfin, les professionnels de santé doivent savoir que le diagnostic de pathologie coronaire est plus difficile chez la femme, afin de détecter précocement cette maladie avant la survenue d'évènements aigus.*

### SUMMARY

*Despite a lower prevalence of coronary artery disease in women compared to men, mortality rate is higher. Diagnosis of coronary artery disease, especially acute coronary syndrome is difficult in women due to atypical symptoms. Women with acute myocardial infarction are*

\* Hôpital Européen Georges Pompidou, Centre d'expertise de la mort subite, INSERM U 970, Université Paris Descartes, Paris

Tirés à part : Professeur Christina SPAULDING, même adresse

Article reçu le 29 juin 2016, accepté le 20 octobre 2016

*older. However, the rate of acute myocardial infarction is increasing in young women due to the rise of smoking in this group. Women present with less critical and less diffuse coronary artery lesions but have a higher rate of chest pain. The risk ratio of cardiovascular events due to risk factors is higher in women. Primary prevention targeted towards women are necessary. Studies including only women should be planned to better understand the physiopathology of coronary artery disease. Health care providers should be trained to understand the difficulty of diagnosing coronary artery disease in women, to prevent acute events such as acute myocardial infarction or sudden cardiac death.*

## **INTRODUCTION**

Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, la mortalité cardiovasculaire est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez la femme devant le cancer du sein [1, 2]. C'est donc un problème de santé publique, qui nécessite des mesures de prévention spécifiques.

## **LA FRÉQUENCE DE LA MALADIE CORONAIRE EST MOINDRE CHEZ LA FEMME MAIS LA MORTALITÉ EST PLUS IMPORTANTE !**

En Ile de France, les données prehospitalières et hospitalières des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (STEMI) sont recueillies dans le registre e-MUST. Entre 2006 et 2010, 5840 hommes (78.9 %) et 1557 femmes (21.1 %) ont été inclus [3]. Les femmes sont plus âgées (72.1 ans [58.3-81.5] vs. 58.0 ans [50.1-67.8], p. <.0001). La mortalité intra-hospitalière est plus élevée chez les femmes : 254 (4.4 %) vs. 143 (9.4 %), p<.0001. Le délai entre le début de la douleur thoracique et l'appel au SAMU est plus long chez les femmes (1.3 heures [0.5-3.3] vs. 0.9 [0.4-2.4], p<.0001). Après des ajustements qui prennent notamment en compte cette différence de prise en charge et l'âge, la mortalité reste plus élevée chez la femme, sans explication nette.

## **MOINS DE LÉSIONS CORONAIRES SIGNIFICATIVES À LA CORONAROGRAPHIE MAIS UNE MORTALITÉ PLUS ÉLEVÉE**

Chez la femme, l'athérome se répartit de façon plus homogène dans les artères coronaires donnant lieu à un remodelage concentrique alors que l'atteinte « masculine » se caractérise par des sténoses plus focales et significatives [4, 5]. De plus, les femmes présentent de façon plus fréquente une dysfonction microvasculaire entraînant une ischémie sous-endocardique même en l'absence de lésions coronaires significatives [5]. Dans l'étude WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study), la mesure de la réserve du flux coronaire montre une vasoréactivité anormale chez les femmes avec des syndromes angineux sans lésions significatives à la

coronarographie. [6]. Les syndromes coronariens aigus sans sténoses significatives se rencontrent plus souvent chez la femme que chez l'homme [7]. Même si les femmes présentant un syndrome coronaire aigu ont des lésions coronaires moins étendues, moins sténosantes et plus diffuses comparée aux hommes, le taux de mortalité et taux d'événements coronariens en l'absence de lésions coronaires obstructives sont plus élevée chez les femmes. Les érosions de plaque sont plus souvent rencontrées chez les femmes jeunes fumeuses avec des syndromes coronariens aigus. [8, 9]. Une dissection spontanée d'une artère coronaire, cause rare de syndrome coronaire aigu, se voit dans 90 % des cas chez des femmes d'environ 50 ans sans facteurs de risque. Ce syndrome est probablement lié à la dysplasie fibromusculaire qui se manifeste surtout chez les femmes. [10]. Enfin le spasme coronaire est plus fréquent chez la femme, notamment les fumeuses.

Ces différences liées au sexe dans la physiopathologie et la progression de la maladie coronaire à un âge moyen sont encore mal comprise et nécessite des études spécifiquement ciblés chez la femme.

### **PLUS DE SYMPTÔMES D'ANGOR MALGRÉ UNE FRÉQUENCE MOINDRE DE LÉSIONS CORONAIRES SIGNIFICATIVES**

Dans la maladie coronaire stable, les symptômes d'angine de poitrine sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme même en l'absence de sténose coronaire significative, ce qui mène souvent à des hospitalisations et des coronarographies répétées [11]. Cependant, le pronostic des femmes avec un angor et sans lésions coronaires significatives est influencé par le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires. Les femmes avec un angor et des lésions coronaires non significatives (< 50 %) ont un risque à 5 ans d'avoir un événement coronarien de 50 % supérieur à celles qui ont un angor sans aucune lésion coronaire [8]. De plus, ce risque est pratiquement doublé pour chaque facteur de risque additionnel (diabète, hypertension....) [8]. La découverte de lésions coronaires non significatives chez la femme doit être une opportunité de mettre en place un dépistage et un traitement des facteurs de risque de la maladie coronaire.

### **LES MÊMES FACTEURS DE RISQUE QUE LES HOMMES MAIS AVEC UN POIDS PLUS IMPORTANT SUR LA SURVENUE D'ÉVÉNEMENTS INTERCURRENTS GRAVES.**

Hommes et femmes partagent les mêmes facteurs de risque cardiovasculaires « classiques » : diabète, hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, mais ceux-ci ont un poids différent chez les femmes [13, 14]. Fumer a un effet particulièrement délétère chez les jeunes femmes avec une augmentation du risque de maladie coronaire de 60 % par rapport aux hommes, notamment chez les femmes prenant

des contraceptifs oraux [15]. L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les femmes âgées et avec une plus grande fréquence d'accidents vasculaires cérébraux, d'hypertrophie ventriculaire gauche, ou d'insuffisance cardiaque à fonction préservée. Le diabète de type 2 s'accompagne aussi d'un risque de complication cardiovasculaire supérieure chez les femmes. Une méta analyse reprenant 37 études montrent que le risque de décès coronarien est de 50 % supérieur chez les femmes diabétiques par rapport aux les hommes [16]. Les raisons de ces excès de mortalité sont multiples : des lésions athéromateuses plus diffuses, une atteinte vasculaire plus importante, un traitement moins agressif du diabète... Chez les jeunes femmes, la prévalence de l'hypercholestérolémie est moindre que chez les hommes, mais au-dessus de 65 ans ce rapport s'inverse. L'hypertriglycéridémie et un taux bas de cholestérol HDL sont des facteurs de risque plus important chez la femme que chez l'homme. Dans le syndrome métabolique, le risque relatif d'une résistance à l'insuline, d'une hypertension, de la CRP-HS (C réactive protéine ultrasensible) est plus important chez la femme que chez l'homme.

L'augmentation du risque cardiovasculaire en post ménopause a longtemps été attribuée à la perte de l'effet protecteur des œstrogènes. Les œstrogènes circulant ont un effet régulateur sur les lipides, les marqueurs inflammatoires, la coagulation et un effet vasodilatateur direct sur la paroi vasculaire. Il paraissait donc logique de proposer une substitution hormonale en post ménopause pour réduire le risque cardiovasculaire. Malheureusement de grandes études randomisées n'ont pas confirmé ce bénéfice [17]. D'autres études ont même démontré une augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes de plus de 60 ans recevant une thérapie hormonale en post ménopause [18]. Une monothérapie par œstrogènes, plutôt qu'un traitement combiné, aurait un rôle protecteur d'un point de vue cardiovasculaire chez les femmes entre 50 et 59 ans [19]. Son utilisation pour la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire n'est donc pas recommandée dans la population générale. Néanmoins, la substitution hormonale peut offrir d'autres bénéfices en post ménopause c'est pourquoi son utilisation doit être discutée au cas par cas.

Le stress, la dépression et l'anxiété sont associées avec un risque cardiovasculaire plus important chez les femmes que chez les hommes. La cardiomyopathie de stress est 9 fois plus fréquente chez les femmes. La surcharge pondérale ou l'obésité comme le manque d'une activité physique régulière sont également des facteurs qui accentuent le risque cardiovasculaire. Les maladies auto-immunes sont aussi plus fréquemment associées à une maladie cardiovasculaire chez les femmes que chez les hommes. Le risque cardiovasculaire est aussi plus important chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein

Certains facteurs de risque sont spécifiques aux femmes. La survenue d'une pré-éclampsie ou d'un diabète durant la grossesse favorise la survenue de maladies cardiovasculaires à long terme. Il en est de même pour les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques ou une ménopause précoce.

## **DIAGNOSTIC DE LA MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME : DES DIFFICULTÉS LIÉES AUX SYMPTÔMES ATYPIQUES**

Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes sont souvent atypiques surtout chez les femmes en dessous de 55 ans. Or celles-ci ont la réputation d'être relativement protégées contre les maladies cardiovasculaires. Les différences dans la progression de l'athéromatose entre les femmes et les hommes peuvent expliquer en partie ces présentations plus atypiques. Lorsque la maladie progresse avec l'âge vers des lésions coronaires plus obstructives, les symptômes deviennent plus typiques et se rapprochent de ce que l'on observe chez l'homme.

L'épreuve d'effort simple a une moins bonne valeur diagnostique chez la femme que chez l'homme. Un examen d'imagerie (par exemple une scintigraphie) peut augmenter la performance diagnostique de la maladie coronaire chez la femme. Enfin, la coronarographie peut être prise en défaut. Les femmes peuvent avoir une vasoréactivité coronaire anormale qui contribue à la symptomatologie alors qu'elles n'ont pas de sténoses coronaires ou des sténoses non significatives.

## **LE MÊME TRAITEMENT MAIS DES EFFETS SECONDAIRES PLUS IMPORTANTS**

Les femmes bénéficient autant des thérapeutiques de reperfusion (angioplastie ou thrombolyse) dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST. Malheureusement, des registres montrent que les femmes présentent un délai à la reperfusion [3] et bénéficient moins souvent d'une coronarographie ou d'une angioplastie [20]. Les femmes bénéficient autant que les hommes du traitement médical (bêtabloquants, statines, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants) mais sont souvent moins bien traités que les hommes [20]. Cependant, une augmentation des complications hémorragiques est retrouvée dans de nombreux registres sur les syndromes coronaires aigus où les patients sont traités par anticoagulants et une double antiagrégation plaquettaire [3]. Les femmes bénéficient également de la réadaptation cardiaque après un évènement aigu.

## **COMMENT RÉDUIRE LA MORTALITÉ LIÉE À LA MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME ?**

Une éducation du public est nécessaire afin de faire connaître l'existence de la maladie coronaire chez la femme et ses symptômes afin de permettre un diagnostic précoce avant la survenue d'évènements graves, et une prise en charge rapide en cas d'occlusion coronaire. Les médecins, notamment les urgentistes et les cardiologues doivent tenir compte de l'atypie des symptômes chez la femme dans leur démarche

diagnostic. L'imagerie (scintigraphie, échographie ou IRM de stress) doit être préférée à l'épreuve d'effort lors de la recherche d'une ischémie myocardique. La lutte contre le tabagisme chez les jeunes femmes doit être intensifiée. Enfin, des programmes de recherche fondamentale doivent être créés pour mieux comprendre les particularités de la maladie coronaire chez la femme, et des études cliniques de prévention et de traitement doivent être réalisés soit spécifiquement chez la femme, soit en prévoyant une population suffisamment grande pour permettre des études de sous-groupe chez la femme [21, 22].

## RÉFÉRENCES

- [1] Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:274-276.
- [2] Townsend et al. Cardiovascular disease in Europe, epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv428
- [3] Benamer H, Bataille S, Tafflet M, Jabre M et al. Longer Pre-hospital Delays and Higher Mortality and in Women with STEMI: the e-MUST registry. *Eurointervention.* 2016;12(5):e542-9
- [4] Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:156-75.
- [5] Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, et al. ; National Institutes of Health- National Heart, Lung, and Blood Institute. 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 Institutesponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation WISE). *Circulation.* 2004;109:2993-9.
- [6] Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, 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.* 2010;55:2825-32.
- [7] Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005;293:477-84.
- [8] Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson D, Shaw LJ, Handberg EM, 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;169:843-50.
- [9] Arant CB, Wessel TR, Ridker PM, Olson MB, Reis SE, Johnson DB, et al. Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE-study. *Clin Cardiol.* 2009;32:244-50.
- [10] Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller ChE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:645-55.
- [11] Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyoralau K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation.* 2008;117:1526-36.

- [12] Anand S, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29:932-40.
- [13] Huxley R, Woodward M. 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;378:1297-305.
- [14] Maas AHE-M, 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;32:1362-8.
- [15] Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73-8.
- [16] Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
- [17] Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Women's Health Initiative investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34.
- [18] O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive versus conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:71-80.
- [19] Manson J, Chlebowski RT, Stefanick M, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Post stopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
- [20] Simon T. FAST-MI: différences entre les hommes et les femmes *Annal Cardiol Angiol*. 2013; 62:221-6.
- [21] McSweeney JC ; Rosenfeld AG ; Abel WM, Braun LT, Burke LE et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:1302-31.
- [22] Mehta LS ; Beckie TM ; DeVon HA ; Grines CL ; Krumholz HM et al. Acute Myocardial Infarction in Women A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:916-47.

## DISCUSSION

### M. Pierre BÉGUÉ

*La précocité du tabagisme chez les jeunes filles est préoccupante. À cet âge où le développement n'est pas terminé, pensez-vous que les structures artérielles coronariennes sont encore plus sensibles ? Le tabac serait alors un véritable épiphénomène sur des cellules en croissance ?*

Le tabagisme chez les jeunes filles est un véritable fléau. Dans FAST —MI, registre français des infarctus du myocarde, la fréquence et la mortalité de l'infarctus est en régression sauf dans un sous-groupe : les femmes jeunes. Le tabagisme est le facteur de

risque prédominant chez la femme jeune, et des actions vigoureuses doivent être prises pour lutter contre ce danger, notamment chez les jeunes filles

**M. Pierre-François PLOUIN**

*Après un événement coronaire, est-ce que les hommes et les femmes sont également traités, et est-ce la réduction du risque relatif par les statines et les antiagrégants différent entre les sexes ?*

Certaines études ont montré des réductions du risque relatif moindre de certains médicaments chez la femme. Par ailleurs les femmes sont dans la plupart des registres moins bien traités que les hommes, avec des prescriptions moindres de médicaments essentiels tels que les statines ou les anti-aggrégants. Une éducation des médecins et du public est nécessaire pour corriger cette anomalie.

**M. André KAHAN**

*Dans certaines connectivites, comme la sclérodémie systémique, maladie rare à grande prédominance féminine, chez les femmes avec douleurs thoraciques, souvent atypiques, avec artères coronaires proximales normales sur la coronarographie, l'atteinte organique ou fonctionnelle des artères coronaires distales est très fréquente ; les évaluations pharmacodynamiques ont montré une diminution de la réserve coronaire et une réversibilité, partielle, des anomalies de perfusion myocardique.*

*Pourrait-on envisager, dans la population générale des femmes en bonne santé apparente, avec douleurs thoraciques atypiques et artères coronaires proximales normales sur la coronarographie, une évaluation similaire pour préciser les mécanismes et la thérapeutique ?*

L'atteinte de la microcirculation coronaire est plus fréquente chez la femme et peut expliquer les douleurs thoraciques chez des patients avec des coronaires angiographiquement normales. L'étude de la microcirculation est possible lors d'une coronarographie, mais n'est pas faite de façon routinière. Une approche non invasive est plus facile, mais moins spécifique

**M. Daniel BONTOUX**

*M. Jean-Paul Bounhoure avait fait ici même, il y a quelques années, une communication sur la mortalité consécutive à une forte émotion. Les accidents dramatiques sont-ils en rapport avec la cardiomyopathie de stress, dont il vient d'être question, et sont-ils plus fréquents (ou moins rares) chez la femme que chez l'homme ?*

La cardiomyopathie de stress est plus fréquente chez la femme.

**M. Pierre GODEAU**

*Quel est l'intérêt des explorations coronaires dans les angors et cardiomyopathies normales ?  
Quel est le mécanisme du takotsubo, cardiomyopathie de stress avec hypersécrétion de catécholamine ?*



La coronarographie est l'examen de référence permettant d'affirmer ou d'éliminer une atteinte des coronaires. Elle permet également de faire des tests de provocation à la recherche d'un spasme coronaire. Elle ne permet pas d'éliminer (en dehors de la réalisation d'examens particuliers) les atteintes de la microcirculation.

Le mécanisme exact de la cardiomyopathie de stress est encore débattu. L'hypothèse la plus admise est celle d'une toxicité directe des cathécolamines sur le myocarde avec sidération transitoire.

