



## La maladie coronaire chez la femme : de vraies spécificités à bien connaître.

Anne-Laure Madika, Claire Mounier-Vehier.  
Médecine vasculaire-HTA, Institut Cœur-Poumon, CHU, Université Lille 2,  
anne-laure.madika@chru-lille.fr

Les maladies cardio-vasculaires demeurent la principale cause de mortalité chez la femme. En France, près d'une femme sur 3 en décède chaque année. Le taux de mortalité lié à la maladie coronaire est en diminution chez les hommes alors qu'il est stable voire en augmentation chez les femmes, notamment la femme jeune (< 55 ans). Cela en fait un réel problème de santé publique<sup>1,3</sup>. Des données récentes provenant de registres et d'études ont été recueillies sur des populations féminines, habituellement sous représentées, et permettent une meilleure compréhension des spécificités de la maladie coronaire de la femme<sup>4,5</sup>. Prendre en compte ces spécificités est indispensable pour améliorer nos prises en charge diagnostiques et thérapeutiques.

### Une évolution épidémiologique inquiétante chez la femme

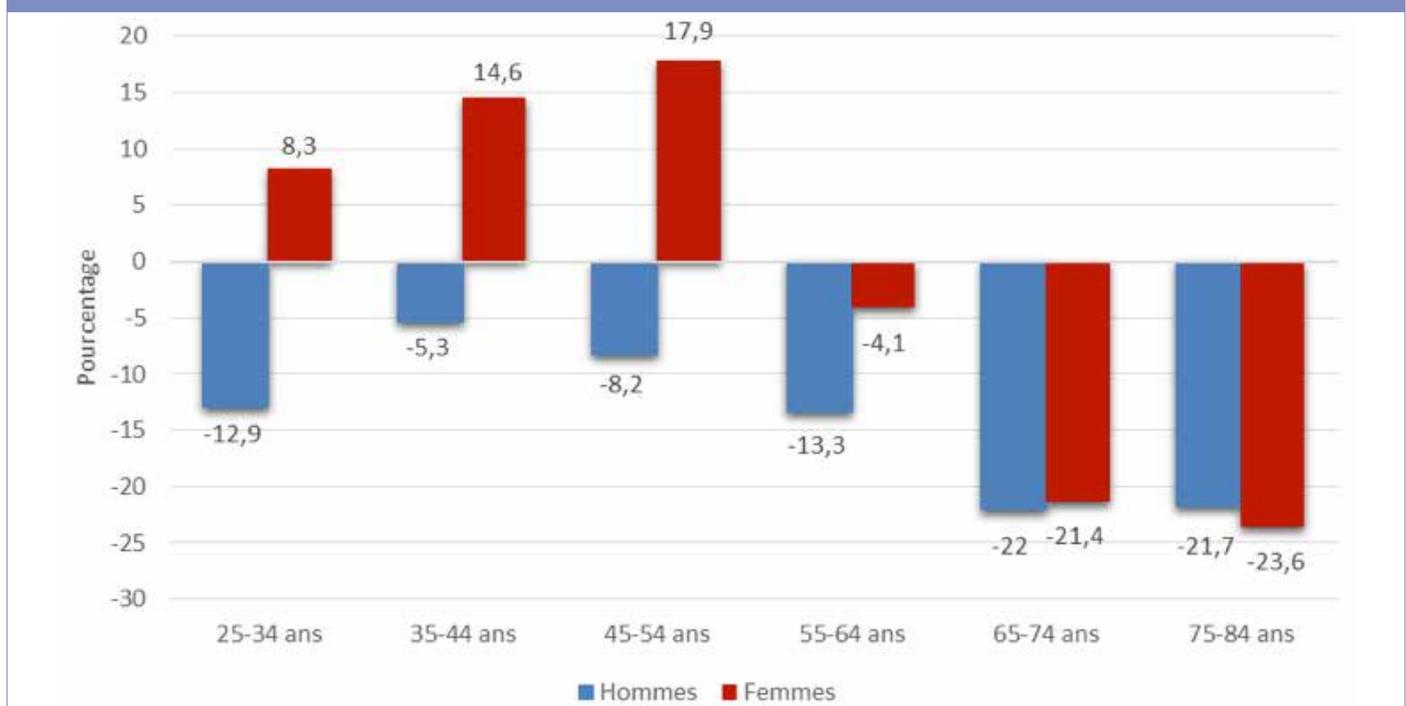
La maladie coronaire constitue une véritable épidémie silencieuse et sous-estimée. Elle est la première cause mondiale de décès prématuré chez la femme, et ce dans les différentes classes d'âge. En Europe, la maladie coronaire est responsable de 21% des décès chez la femme (versus 20% chez les hommes)<sup>1</sup>.

Au cours des dernières décennies, avec l'essor de la prévention et l'amélioration des prises en charge, une diminution de la mortalité cardio-vasculaire et coronaire a été observée. Cette décroissance n'est, cependant, pas homogène selon l'âge et le sexe. En effet, si une réduction

est observée chez les hommes quelque soit leur classe d'âge, une augmentation inquiétante est retrouvée chez la femme jeune <55 ans (+6,7%) (Figure 1)<sup>2</sup>.

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%<sup>3</sup>. Ainsi, on observe une augmentation de la proportion de femmes jeunes qui développent une coronaropathie sans hypertension, diabète ou dyslipidémie mais avec un tabagisme et une

FIGURE 1 – Évolution de l'incidence des hospitalisations pour infarctus du myocarde selon l'âge et le sexe entre 2002 et 2008 en France<sup>2</sup>



obésité comme seuls facteurs de risque. **La modification des comportements à risque cardio-vasculaire contribue ainsi à l'émergence d'un profil nouveau de femme coronarienne.**

## II Une surmortalité féminine

A âge égal, la mortalité intra-hospitalière du syndrome coronarien aigu chez la femme est plus importante que chez l'homme. Cette différence se retrouve dans toutes les classes d'âge, mais plus la femme est jeune, plus la différence est importante<sup>5,6</sup>. Après ajustement sur différents facteurs de risque, le sexe féminin demeure un facteur de risque de mortalité intra-hospitalière. En phase aiguë, les femmes présentent également davantage de chocs cardiogéniques, d'insuffisance cardiaque et de complications hémorragiques et vasculaires.

Les raisons de cette surmortalité sont multiples: l'âge plus élevé des femmes avec plus de comorbidités et une présentation plus sévère ou moins typique, un risque iatrogène plus important et une inégalité de prise en charge précoce. Cependant, tous ces facteurs ne suffisent pas à expliquer totalement la différence de mortalité entre les deux sexes, notamment chez la femme jeune<sup>5,6</sup>.

## III Des particularités physiopathologiques avec des conséquences cliniques

En dehors de l'athéromatose obstructive classique, d'autres mécanismes sont plus souvent incriminés : érosion de plaque, dissection coronaire spontanée, spasme coronaire, dysfonctions microcirculatoire et endothéliale.

**La morphologie de la plaque d'athérome** diffère selon l'âge et le sexe<sup>4</sup>. Les hommes présentent plus typiquement une plaque lipidique avec un centre nécrotique, source de rupture de plaque. Chez la femme en pré-ménopause, il est plus souvent noté des plaques sans centre nécrotique, rétrécissant peu la lumière artérielle, davantage sujettes à l'érosion entraînant la formation de thrombi ou leur embolisation en distalité. Cela 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 morphologie de la plaque rejoint celle de l'homme avec plus d'obstructions coronaires. Cela suppose le rôle majeur des facteurs de risque et du statut hormonal sur les mécanismes physiopathologiques différents constatés entre les femmes jeunes (<50 ans) et celles plus âgées.

Chez les femmes qui présentent un syndrome coronarien aigu ou en situation d'angor stable, l'absence d'obstruction des gros troncs coronaires est observée plus couramment que chez les hommes<sup>4,6</sup>. Shaw et al. proposent le terme « **d'angor microvasculaire** » pour désigner ce concept d'athérosclérose

atypique sans anomalie des coronaires épicaudiques visible à la coronarographie<sup>6</sup>. 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. 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.

**Le mécanisme physiopathologique** en est l'atteinte microcirculatoire, correspondant à **l'atteinte des vaisseaux coronaires de moins de 500 µm de diamètre**. La microcirculation peut être évaluée, par la réserve coronaire (Coronary Flow Reserve, CFR) qui 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 coronaire était diminuée (<2,5) chez 47% de ces femmes, suggérant une maladie de la microcirculation<sup>4</sup>.

Cette entité physiopathologique et clinique est méconnue et négligée alors que c'est une situation à haut risque cardio-vasculaire. Les dysfonctions microvasculaire et endothéliale sont toutes deux prédictives d'événements coronariens et semblent être un précurseur de l'athérosclérose<sup>6</sup>. Les patientes relevant d'une coronarographie pour douleur angineuse, présentent un risque d'événements cardio-vasculaires majeurs et de mortalité toutes causes augmenté par rapport à une population asymptomatique, même en l'absence de lésions de gros troncs coronaires<sup>7</sup>.

## III Un risque cardio-vasculaire spécifique à ne pas sous estimer

**L'étude INTERHEART**<sup>8</sup> a montré que les facteurs de risque cardio-vasculaires traditionnels avaient un impact différent sur la maladie coronaire selon le sexe. Ainsi, le risque d'infarctus du myocarde lié à l'hypertension, au diabète ou au facteur psychosocial apparaissait plus important chez la femme. Il est également démontré que le score de Framingham et les facteurs de risque traditionnels sous estiment le risque cardio-vasculaire de la femme. En effet, ce score classe plus de 80% des femmes à « bas risque » avant 70 ans et même jusqu'à 80 ans, trois quart des femmes ont un risque inférieur à 10%<sup>9</sup>. Ainsi, près de 20% des événements coronaires chez la femme surviennent en l'absence des facteurs de risque majeurs utilisés dans le score de Framingham. L'évaluation du risque chez la femme doit prendre en compte les facteurs de risque spécifique et le risque hormonal, comme le propose la stratification du risque cardio-vasculaire de l'AHA (*Figure 2*)<sup>10</sup>.

FIGURE 2 – Stratification du risque cardiovasculaire chez la femme d’après les recommandations de l’American Heart Association

Niveau de risque	Critères cliniques
Risque élevé (au moins un des éléments suivants)	<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>
À risque $\geq 1$ FRCV majeur	<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>
Situation idéale (tous les critères)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucun facteur de risque traité ou non</li> <li>- Activité physique régulière, alimentation équilibrée.</li> </ul>

PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, HDL-c : high density lipoporetin

## Une présentation clinique particulière, source de retard diagnostique

La présentation clinique et la symptomatologie de la maladie coronaire ont des **particularités très trompeuses** chez la femme aussi bien en phase aiguë qu’en situation stable, ce qui peut être source de sous-évaluation et de retard diagnostique.

Si l’angor stable est la présentation clinique la plus fréquente de la maladie coronaire de la femme, elle présente plus souvent que l’homme un infarctus du myocarde inaugural sans prodromes. 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+) <sup>5</sup>.

**La douleur** reste le symptôme le plus fréquent mais est parfois plus frustré à **type de fatigabilité ou de localisation inhabituelle**, épigastrique ou abdominale voire absente avec d’autres symptômes prédominants comme la dyspnée, des sueurs, des signes digestifs, une faiblesse généralisée ou une anxiété <sup>5,9</sup>. Ces symptômes sont parfois sans lien avec l’effort et surviennent plutôt lors des activités quotidiennes ou lors

de stress psychologique. C’est donc l’apparition de nouveaux symptômes, même atypiques, qui doit alerter le clinicien.

## Des spécificités à connaître pour l’évaluation de la maladie coronaire chez la femme

L’évaluation de la maladie coronaire est plus difficile chez la femme du fait de son risque cardio-vasculaire spécifique, de symptômes parfois trompeurs, des limites diagnostiques des tests d’ischémie non invasifs et de la fréquente absence d’obstruction des gros troncs coronaires.

Les performances diagnostiques des tests d’ischémie non invasifs diffèrent entre l’homme et la femme avec une sensibilité et une spécificité parfois moindres chez la femme <sup>11</sup>. Une attention particulière doit être donnée au choix du test et à son interprétation.

**L’électrocardiogramme d’effort** a une moins bonne performance diagnostique chez la femme. Cela est lié à une prévalence plus faible de maladie coronaire par rapport aux hommes ; une capacité fonctionnelle

## LE POINT SUR...

souvent moindre, avec un test sous-maximal avec les protocoles d'effort classiques non adaptés à la femme ; des disparités à l'électrocardiogramme et une influence hormonale par effet « digoxine like » des œstrogènes pouvant entraîner des faux positifs et par une variation des seuils ischémiques en fonction du cycle menstruel <sup>10</sup>.

**L'échographie cardiaque de stress** a une bonne performance diagnostique chez la femme <sup>11</sup>. Elle a une bonne valeur prédictive négative pour exclure la maladie coronaire, notamment chez la femme jeune.

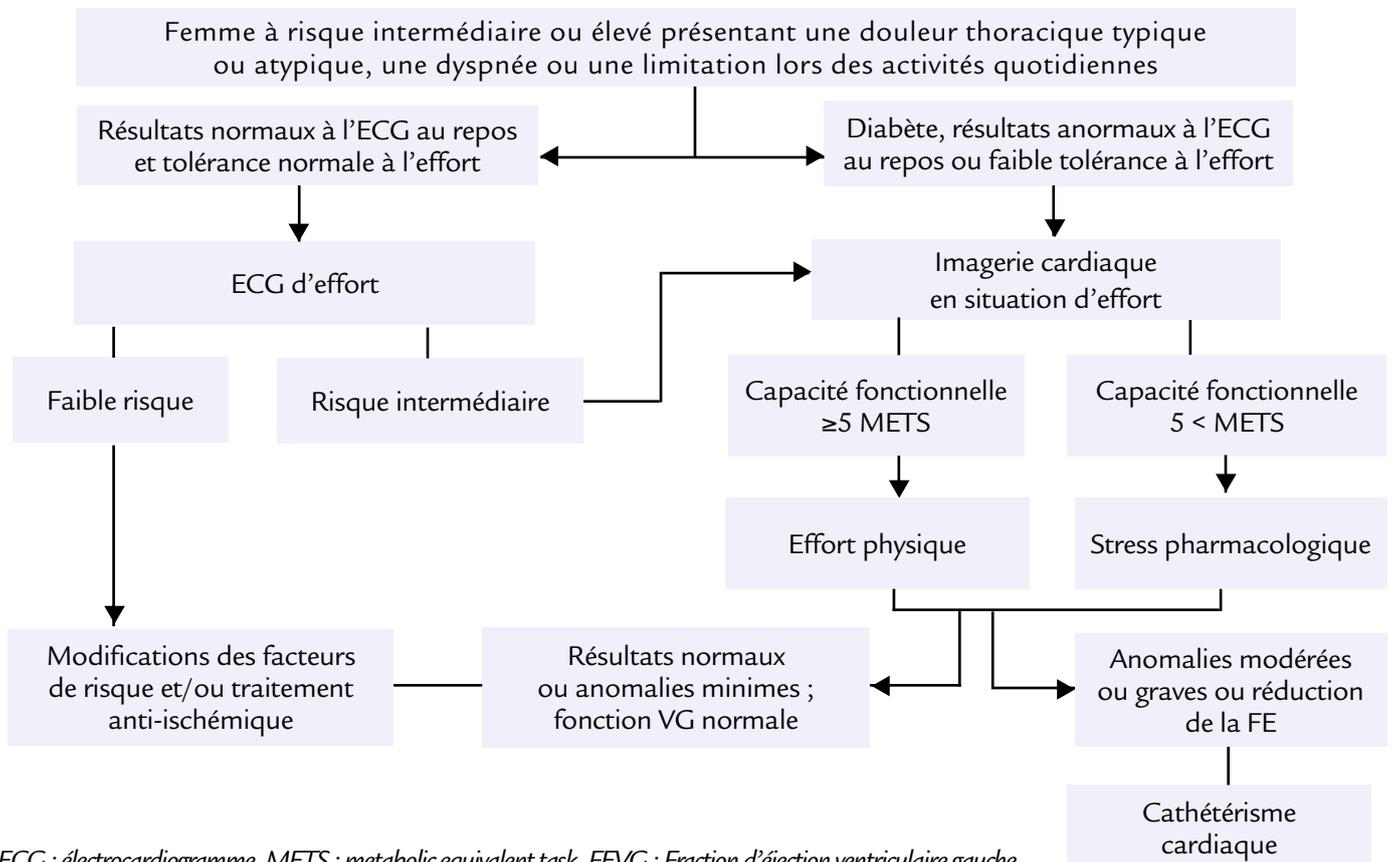
**La scintigraphie myocardique de stress** a la même performance diagnostique chez la femme et chez l'homme <sup>11</sup>. Une scintigraphie myocardique normale chez la femme a une excellente valeur prédictive négative (99%) avec un taux d'évènements cardio-vasculaires très bas (<1 %). En revanche, la spécificité peut être altérée par des atténuations mammaires, gênant la qualité d'image et générant de faux positifs, notamment dans les territoires antérieur et latéral. La taille plus petite du cœur chez la femme peut aussi diminuer la résolution spatiale et la détection des petites anomalies de perfusion. Enfin, la scintigraphie myocardique 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.

**L'IRM cardiaque de stress** a pour intérêt de pouvoir dépister l'ischémie sous endocardique, qui jouerait un rôle dans l'atteinte microvasculaire. Une forte corrélation entre l'ischémie sous endocardique et les tests de réactivité coronaire, évaluant la microcirculation, a en effet été démontrée dans une large cohorte <sup>11</sup>.

Pour prendre en compte la stratification du risque spécifique, l'évaluation de la douleur particulière et la moindre performance des tests diagnostiques, **les auteurs de WISE <sup>9</sup> et l'AHA <sup>1</sup> ont récemment proposé des recommandations spécifiques chez la femme (Figure 3)**. Dans le cas particulier de la maladie coronaire non obstructive, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie proposent une démarche diagnostique en cas de suspicion de coronaropathie microvasculaire <sup>12</sup>. Malheureusement, les moyens diagnostiques tels que la mesure du flux coronaire diastolique après injection d'adénosine ou la mesure de la réserve coronaire (CFR), sont invasifs et encore peu utilisés en pratique courante.

FIGURE 3 – Proposition d'algorithme pour la réalisation de tests d'ischémie non invasifs chez la femme <sup>92</sup>



ECG : électrocardiogramme, METS : metabolic equivalent task, FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

## II Une prise en charge à optimiser

**La maladie coronaire de la femme reste sous-diagnostiquée et sous-traitée.** Pourtant, 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<sup>5,12</sup>. Ces inégalités de prise en charge participeraient à la surmortalité féminine.

Les femmes ne sont pas aussi bien dépistées sur le plan coronaire que les hommes. 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<sup>13</sup>. De même, il y avait 40 à 50 % en 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. 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<sup>14</sup>. De manière générale, les femmes sont adressées plus tard pour une exploration coronaire que les hommes. Malgré les recommandations établissant leur bénéfice<sup>5,12</sup>, 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<sup>15,16</sup>. Les objectifs cibles en prévention secondaire sont moins souvent atteints chez la femme<sup>17</sup>. De même, les femmes bénéficient moins souvent de rééducation cardiaque après un événement coronaire.

Les femmes sont moins souvent revascularisées par voie percutanée ou chirurgicale. 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<sup>14</sup>. Dans la cohorte de l'**Euro Heart Survey**, les femmes bénéficiaient de 3 fois moins de revascularisation percutanée ou chirurgicale (13 % vs 29 % chez l'homme)<sup>13</sup>. Ceci peut être lié à 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, les femmes bénéficient donc moins d'angioplasties coronaires.** Pourtant, il a été démontré que la revascularisation était aussi efficace chez l'homme et la femme pour le syndrome coronaire aigu et l'angor stable<sup>5,12</sup>.

## II Conclusion

Les spécificités de la maladie coronaire chez la femme doivent être réellement prises en compte pour optimiser leur prise en charge et le pronostic, notamment chez celles qui sont fumeuses, obèses ou stressées. L'approche diagnostique doit tenir compte de la physiopathologie particulière à la femme, de la stratification du risque spécifique, de l'évaluation de la douleur souvent atypique et de la moindre performance des tests diagnostiques. La stratégie thérapeutique doit être identique à celle de l'homme. Au vue des données épidémiologiques, il est indispensable d'améliorer nos prises en charge chez ces femmes à risque afin d'effacer les inégalités persistantes, limiter leur perte de chance avec une qualité de vie satisfaisante avec l'âge.

*L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt avec le sujet traité.*

### RÉFÉRENCES

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35:2950-2959.
2. 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.
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.
4. 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.
5. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016
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. Jaspersen L, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734-744.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Montalescot, Gilles, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
13. Daly C, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113(4):490-498.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Morrell J, et al. Differences in management and outcomes between male and female patients with atherothrombotic disease: results from the REACH Registry in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(2):270-7.