

MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME OU LE RISQUE CORONARIEN N'EST PAS TOUJOURS OÙ L'ON CROIT QU'IL EST !*

A. Pasquet (1), C. De Maeyer (2), J. Kefer (1), S. Gevaert (3)

* Dans le cadre de la semaine du cœur de la Ligue Cardiologique belge

Woman and coronary artery disease

Despite higher incidence of coronary artery disease among males, women exhibit higher mortality rates. The diagnosis of acute coronary syndrome is often more challenging in women because the clinical presentation may be atypical. Women with myocardial infarction are generally older and have more coronary risk factors. Conversely, women more often present with less pronounced coronary lesions, but experience more frequently angina symptoms, also referred to as the gender paradox. Some traditional cardiovascular risk factors also affect more adversely women than men, and others are specific to women.

What is already known about the topic?

Coronary artery disease are frequently considered as a "male" disease, women will be relatively preserved.

What does this article bring up for us?

This article will review the main aspect of coronary artery disease in woman.

KEY WORDS

Woman, coronary artery disease, risk factor

Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez les femmes le taux de mortalité est plus important que chez les hommes. Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est souvent plus difficile chez la femme car les symptômes peuvent être atypiques. Les femmes présentant un infarctus sont en général plus âgées et ont plus de facteurs de risque coronariens. Paradoxalement, les femmes présentent des lésions coronaires moins importantes mais ont plus souvent des symptômes d'angor. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ont également plus de poids chez la femme et d'autres sont spécifiques des femmes.

Que savons-nous à propos ?

Les maladies coronariennes sont souvent considérées comme l'apanage des hommes et les femmes seraient relativement protégées.

Que nous apporte cet article ?

Cet article revoit les principales particularités de la maladie coronaire chez la femme.

Traditionnellement, les maladies cardiovasculaires (maladie coronaire, artériopathies, accidents vasculaires cérébraux) et plus particulièrement la maladie coronaire sont considérées comme des maladies touchant principalement les hommes, les femmes étant considérées comme « protégées ». Or, les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) montrent que la mortalité cardiovasculaire est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les maladies cardiovasculaires représentent même la première cause de décès chez la femme devant le cancer du sein plus fréquemment cité (1,2). Or si nous regardons l'incidence de la maladie cardiovasculaire au sein de grandes études épidémiologiques comme Framingham par exemple, pour toutes les tranches d'âge (entre 45 et 95 ans), l'incidence est plus élevée chez les hommes que les femmes (3). Ceci nous amène au premier paradoxe.

PARADOXE 1 : LE SYNDROME CORONARIEN AIGU EST MOINS FRÉQUENT CHEZ LA FEMME MAIS LA MORTALITÉ EST PLUS IMPORTANTE !

Ces données sont-elles aussi valables chez nous en Belgique ?

Nous possédons sous l'égide du BIWAC (*Belgian Interdisciplinary Working group on Acute Cardiology*), un des groupes de travail de la Société Belge de Cardiologie, un registre des infarctus de type STEMI (infarctus avec sus-décalage du segment ST, soit la forme « classique » de l'infarctus). L'analyse de ce registre entre 2007 et 2011 nous apprend que le nombre d'infarctus STEMI est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (Figure 1A) mais aussi que la mortalité est plus importante chez les femmes (Figure 1B). Ceci se retrouve pour toutes les tranches d'âge : 5,8 % pour les femmes vs. 2% pour les hommes ($p < 0,001$) pour les moins de 50 ans ; 6,3% pour les femmes vs. 4,5% pour les hommes ($p=0,007$) pour la tranche 50-75 ans et 17,5 % pour les femmes vs. 13,3% pour les hommes ($p=0,004$) pour les plus de 75 ans.

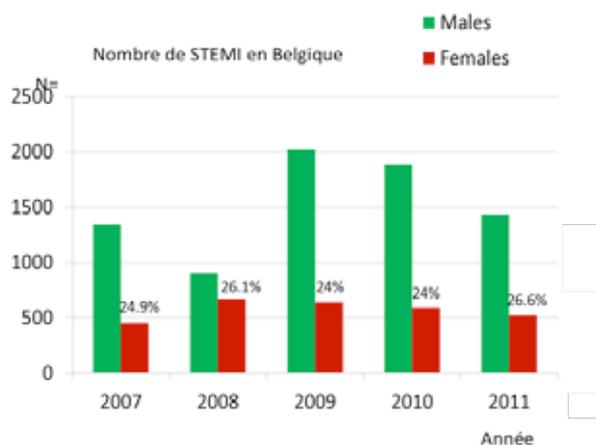


Figure 1A. Nombre de STEMI en Belgique selon le registre du BIWAC, entre 2007 et 2011 selon le sexe. Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC

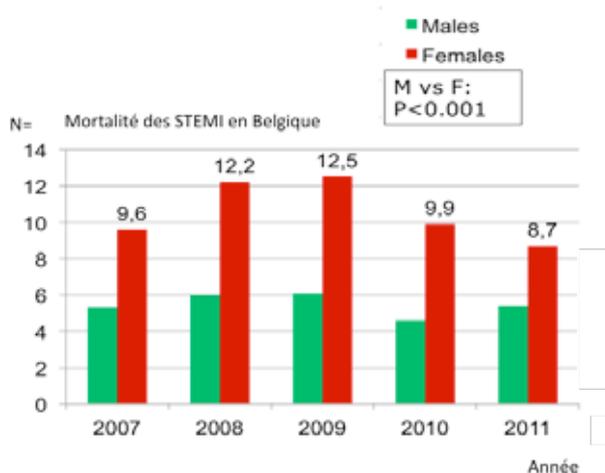


Figure 1B. Mortalité des STEMI en Belgique selon le sexe entre 2007 et 2011. Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC

Comment expliquer ce paradoxe ?

Tout d'abord les femmes qui présentent un syndrome coronarien aigu sont en moyenne 7 à 10 ans plus âgées que les hommes. Elles ont également plus de facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie. Le poids de ces facteurs de risque sera rediscuté plus loin dans cet article. Le temps de prise en charge des syndromes coronariens aigus est plus long chez la femme que chez l'homme. Ceci se retrouve au niveau international mais également dans le registre du BIWAC où 42% des femmes ont un temps d'ischémie myocardique de plus de 4h contre seulement 35% des hommes ($p=0,009$ pour les années 2007-2011). Or, en matière d'infarctus, tout le monde connaît l'adage « time is muscle », ce qui signifie que plus la prise en charge est rapide, moins importantes seront les conséquences de l'infarctus. Même si les données sont corrigées pour l'âge, la présence de comorbidités, le profil clinique, la mortalité reste plus haute chez les jeunes femmes (<65 ans) ce qui suggère aussi qu'il puisse exister d'autres facteurs inconnus qui puissent expliquer cette différence.

Pourquoi un délai de prise en charge plus long ?

La réponse est simple tout simplement parce que ce diagnostic n'a pas été évoqué ! Une douleur thoracique constrictive avec irradiation dans les mâchoires ou le bras gauche évoque le diagnostic d'infarctus. Malheureusement chez la femme ce sont souvent des symptômes de type neuro végétatifs : nausées, vomissements, syndrome grippal, sensation de malaise mal défini d'angoisse, de fatigue mais aussi une dyspnée des douleurs dans le haut du dos et dans la mâchoire qui vont dominer le tableau clinique surtout chez les jeunes femmes. Trente-sept pour-cent des femmes ne présenteraient pas de douleurs thoraciques lors d'un syndrome coronarien aigu. Enfin la maladie coronaire des femmes est différente de celle des hommes.

PARADOXE 2 : MOINS DE LÉSIONS CORONAIRES OBSTRUCTIVES MAIS UNE MORTALITÉ PLUS IMPORTANTE

Chez l'homme comme chez la femme, un ensemble de processus thrombotiques et inflammatoires sont impliqués dans la genèse et la progression de la plaque d'athérome. Bien que la composition de la plaque d'athérome change chez la femme lors de la ménopause, les femmes ont, en général, une réaction inflammatoire plus importante au niveau des artères coronaires que l'homme. La progression de l'athéromatose vers la plaque vulnérable (celle qui va être à l'origine d'une occlusion coronaire et d'un infarctus en se rompant) se fait plus lentement chez la femme d'âge moyen. Chez la femme, l'athéromatose se répartirait de façon plus homogène dans les artères coronaires donnant lieu à un remodelage concentrique alors que l'atteinte « masculine » se caractériserait plutôt par des sténoses plus focales (4,5). Ceci peut expliquer que les femmes se présentent plutôt avec une angine de poitrine

comme première manifestation de la maladie coronarienne tandis que les hommes se présentent plus avec un syndrome coronarien aigu comme manifestation inaugurale. De plus, les femmes présentent une dysfonction microvasculaire menant à une ischémie sous endocardique même en présence d'artères coronaires « ouvertes » plus importante que chez l'homme (5). Comme le montre 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 l'absence de sténoses coronaires significatives. lésions coronaires non obstructives (6).

De plus, des 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 coronariens 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 que chez les hommes (8,9). Les érosions de plaque sont plus souvent rencontrées chez les femmes jeunes fumeuses avec des syndromes coronariens aigus. Une dissection spontanée de l'artère coronarienne, une cause du syndrome coronarien aigu très rare, se voit dans 90% des cas chez les 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) Ces différences liées au sexe dans la physiopathologie et la progression de la maladie coronaire à un âge moyen est encore mal comprise et nécessite des investigations complémentaires.

PARADOXE 3 : PLUS DE SYMPTÔMES D'ANGOR MAIS MOINS DE LÉSIONS CORONAIRES ET UN MOINS BON PRONOSTIC

En ce qui concerne 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. Ceci ressort d'une méta-analyse réalisée à partir des données de 31 pays par Hemingway (11). Cependant, le pronostic des femmes avec de l'angine de poitrine et sans lésions coronaires obstructives est moins bénin qu'il n'y paraît à première vue et est surtout influencé par le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires présents. Les femmes avec de l'angine de poitrine et des lésions coronaires sans sténoses significatives (< 50%) ont un risque à 5 ans d'avoir un « événement coronarien » de 50 % supérieur à celles qui ont un angor sans aucune lésions coronaires (8). De plus, ce risque est pratiquement doublé pour chaque facteur de risque additionnel (diabète, hypertension....) (8). C'est pourquoi, il est important de rechercher activement tous les facteurs de risque chez ces patientes et de les traiter selon les recommandations internationales.

Les facteurs de risque au féminin

Bien entendu 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 (15).

L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les femmes âgées que chez les hommes et est associée avec une plus haute prévalence d'accidents vasculaires cérébraux, d'hypertrophie ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque à fonction préservée. Même une hypertension « borderline » ou modérée est associée à un risque cardiovasculaire plus important.

Le diabète de type 2 s'accompagne aussi d'un risque de complication cardiovasculaire supérieure chez les femmes. Une méta analyses reprenant 37 études montrent que le risque de décès coronarien est de 50% supérieur chez les femmes diabétiques que chez 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 lié à la résistance à l'insuline, l'hypertension, 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 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). Par conséquent, 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, les émotions comme la dépression et l'anxiété sont associées avec un risque cardiovasculaire plus

important chez les femmes que chez les hommes. La cardiomyopathie de stress mieux connue sous le nom de Tako Tsubo est d'ailleurs 9 fois plus fréquente chez les femmes. La surcharge pondérale ou l'obésité comme le manque d'une activité physique régulière (le ménage n'est pas à considérer comme une activité physique au sens cardiovasculaire) sont également des facteurs qui accentuent le risque cardiovasculaire. Des 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

De plus, 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

La première étape dans le diagnostic de la maladie coronaire chez la femme est d'y penser ! Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes peuvent souvent être 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 certainement expliquer des présentations plus atypiques. Toutefois, lorsque la maladie progresse avec l'âge vers des lésions coronaires plus obstructives, les symptômes deviennent plus typiques et se rapprochent de leur pendant masculin.

Les tests diagnostiques sont aussi affectés. L'épreuve d'effort simple a une moins bonne valeur diagnostique chez la femme que chez l'homme sans qu'il n'y ait actuellement d'explication. C'est pourquoi certains recommandent d'ajouter systématiquement un examen d'imagerie (par exemple une scintigraphie) pour augmenter la performance diagnostique de la maladie coronaire chez la femme. Enfin, la coronarographie pourtant considérée comme le *gold standard* du diagnostic de la maladie coronaire peut être prise en défaut. Les femmes peuvent avoir une vasoréactivité coronaire anormale qui contribue certainement à la symptomatologie alors qu'elles n'ont pas de sténoses coronaires ou des sténoses non significatives (< 50%) (6).

Traitement

Dans les infarctus STEMI, les femmes autant que les hommes bénéficient d'une angioplastie précoce. Par contre, pour les angor instables ou les infarctus NON STEMI, une angioplastie précoce réduirait la mortalité chez les hommes mais non chez les femmes (20). Ceci se retrouve également au niveau du registre belge où les femmes sont plus âgées que les hommes (Figure 2A) et ont

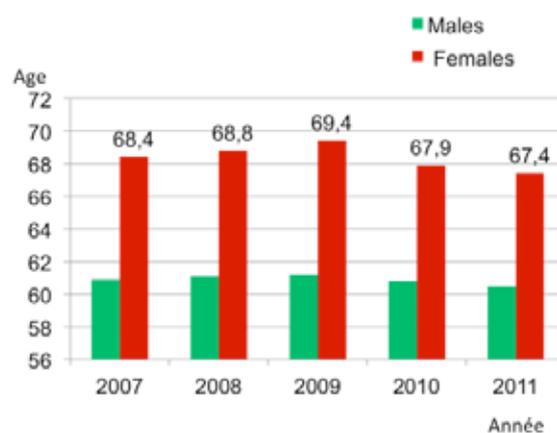


Figure 2A. Age des STEMI en Belgique selon le registre du BIWAC, entre 2007 et 2011 selon le sexe. Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC montrant une moyenne d'âge plus élevée chez les femmes.

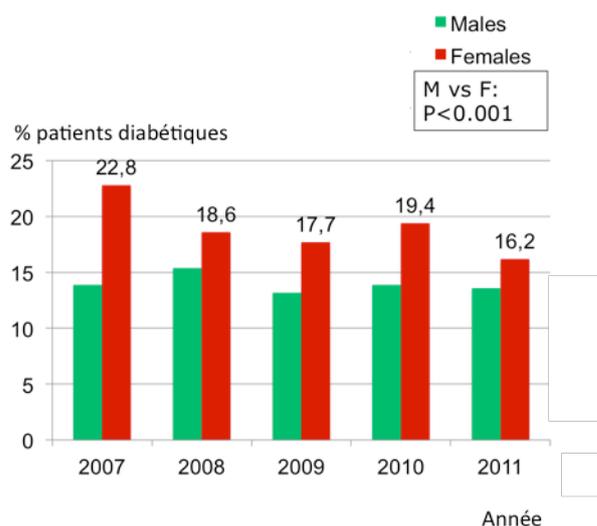


Figure 2B. Répartition du nombre de patients diabétiques par sexe parmi les patients ayant présenté un STEMI selon le registre du BIWAC, entre 2007 et 2011 Analyse des données par S. Gevaert pour le BIWAC.

plus de facteurs de risque, diabète (Figure 2B), hypertension, atteinte vasculaire. Malgré cette mortalité plus importante, rappelons que les femmes ont moins de lésions coronaires obstructives !

Le traitement médicamenteux classique : antiagrégants, β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion bénéficie tant aux femmes qu'aux hommes lorsqu'il est adapté à la situation du patient. Les femmes bénéficient aussi de la réhabilitation cardiaque ou réentraînement à l'effort dans le décours d'un infarctus ou d'une intervention coronaire. C'est aussi l'occasion de modifier les habitudes de vie : tabagisme, obésité, pratique du sport....

Enfin insistons sur l'importance de la prise en charge et du traitement des facteurs de risque coronariens tant en prévention primaire que secondaire.

CONCLUSION

Contrairement à une idée fréquente, les maladies cardiovasculaires ne touchent pas que les hommes. Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez les femmes le taux de mortalité est plus important que chez les hommes. Le diagnostic de syndrome coronarien aigu est souvent plus difficile chez la femme car les symptômes peuvent être atypiques. Les femmes présentant un infarctus sont en général plus âgées et ont plus de facteurs de risque coronariens. Paradoxalement, les femmes présentent des lésions coronaires moins importantes mais ont plus souvent des symptômes d'angor. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ont également plus de poids chez la femme, ce qui souligne l'importance de leur prise en charge adéquate.

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. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.*, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220, published online before print December 15.
4. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–1575.
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;109:2993–2999.
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;55:2825–2832.
7. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.
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; 169:843–850.
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; 32:244–250.
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;7:645–655.
11. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyo`ra`la` 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; 117:1526–1536.
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;29:932–940.
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;378:1297–1305.
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: 1362–1368.
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;332:73–78.
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; 288:321–333.
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;349:523–534.

RÉFÉRENCES

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 Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2013;310 (13):1353-1368.
20. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, *et al.* Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874–882.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Cliniques Universitaires Saint Luc, Département de Cardiologie, UCL Bruxelles
- ⁽²⁾ Cardiologisch Centrum Grens, Kalmthout
- ⁽³⁾ Hartcentrum, UZ Gent, Gent

Correspondance

Pr. AGNÈS PASQUET

Université catholique de Louvain
IREC
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département de Pathologie Cardiovasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
agnes.pasquet@uclouvain.be