Evolution des facteurs de risque et de la maladie coronaire de la femme

J.P. CAMBOU
INSERM 558, TOULOUSE.

Dans l'étude MONICA, le rapport homme/femme varie entre 4 et 5 selon les indicateurs de morbimortalité pris en compte. Mais le nombre absolu de décès est plus élevé chez la femme, ce qui est en contradiction avec la notion de maladie coronaire identifiée comme une maladie masculine.

Une première explication de ce paradoxe résulte de l'espérance de vie plus longue chez la femme. Dans l'étude INTERHEART, 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. Par contre, le risque d'infarctus lié à l'hypertension et au diabète apparaît plus important chez la femme.

L'évolution des cardiopathies ischémiques observée par le projet MONICA-France au cours de la période 1997-2002 se caractérise chez les femmes par une tendance à l'augmentation plus marquée au Sud qu'au Nord. Il existe une forte probabilité pour que ces variations des taux d'incidence reflètent l'évolution de la prévalence des facteurs de risque dans les populations concernées.

Plusieurs études cliniques ont montré que le pronostic de l'infarctus du myocarde est moins bon chez la femme, en particulier chez la femme jeune (moins de 50 ans). Pourquoi la maladie, plus grave chez les femmes les plus jeunes, a-t-elle une gravité du même ordre pour les deux sexes entre 65 et 74 ans? Les réponses ne sont pas clairement identifiées.

Des données récentes du Center for disease control (CDC) d'Atlanta montrent que 38 % des décès chez la femme sont d'origine coronaire et que 22 % sont dus à des cancers [1]. La maladie coronaire est responsable de plus de décès que le cancer du sein chez la femme de plus de 55 ans [2]. Aux Etats-Unis, depuis 1984, il y a eu (en nombre absolu) plus de femmes que d'hommes décédés d'un infarctus du myocarde.

La maladie coronaire est la première cause de mortalité de la femme, ce qui est en contradiction avec la notion de maladie coronaire identifiée comme une maladie masculine. Une première explication de ce paradoxe résulte de l'espérance de vie plus longue chez la femme. L'expression clinique de la maladie chez la femme, souvent atypique, et avec des lésions coronaires souvent moins sévères que chez l'homme, font qu'elle est souvent moins prise au sérieux par les médecins comme par les patients alors que son pronostic est et reste plus péjoratif que chez l'homme.

De nouvelles données ont été tirées, d'une part, de l'étude WISE [3] évaluant la prévalence et les caractéristiques de la maladie coronaire sur une série prospective de plus de 950 femmes et, d'autre part, du projet MONICA-France qui a observé l'évolution de la morbimortalité coronaire en France de 1997 à 2002 dans une série d'articles publiés par le bulletin épidémiologique hebdomadaire de février 2006 [4-6]. Les trois registres français des cardiopathies ischémiques ont participé au projet international MONICA (MONItoring trends and determinants in CArdiovascular disease) sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La population étudiée est constituée des hommes et des femmes âgés de 35 à 74 ans domiciliés dans l'une des trois aires géographiques surveillées par les registres (Bas-Rhin, Haute-Garonne et Communauté urbaine de Lille). De 1997 à 2002, un total de 15 405 événements a été enregistré.

LES FACTEURS DE RISQUE

Dans la population générale, l'analyse des données issues des enquêtes de population MONICA a montré une plus faible prévalence des facteurs de

risque classiques chez les femmes que chez les hommes en France et dans le monde [7]. L'augmentation de la prévalence des facteurs de risque avec l'âge a également été décrite. Cette augmentation est plus importante chez les femmes que chez les hommes. Pour certains auteurs, la différence de prévalence des facteurs de risque classiques entre les hommes et les femmes, en particulier pour le tabac et le HDL-cholestérol, expliquerait pour une large part les différences hommes/femmes observées dans la maladie coronaire, alors que l'augmentation avec l'âge de ces facteurs de risque classiques expliquerait le gradient de risque plus important avec l'âge chez la femme que chez l'homme.

Dans l'étude INTERHEART [8], 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 (***fig. 1***). Par contre, le risque d'infarctus lié à l'hypertension et au diabète apparaît plus important chez la femme. Dans cette étude, les auteurs ont calculé le risque attribuable en population (RAP) de chacun des facteurs de risque en fonction du sexe. Ce risque attribuable tient compte à la fois du risque (odds ratio) mais aussi de la prévalence du facteur dans la population. L'infarctus est ainsi avant tout lié à la dyslipidémie chez l'homme (49,5 %) et chez la femme (47,5 %), alors que l'hypertension artérielle serait responsable de plus d'infarctus chez la femme (29 %) que chez l'homme (14,9 %). A l'opposé, le tabagisme du fait d'une plus grande prévalence chez l'homme serait associé à 42,7 % du RAP comparativement à 14,8 % chez la femme.

Chez la femme coronarienne, certains facteurs de risque semblent être plus fréquents, c'est le cas du diabète et de l'hypertension (***fig. 2***). Dans une série de plus de 2 500 patients évalués avant angioplastie coronaire, les femmes auraient un profil de risque cardiovasculaire plus élevé que les hommes, avec une moyenne d'âge de 10 ans plus élevée et une fréquence plus importante de diabète et d'hypertension [9].

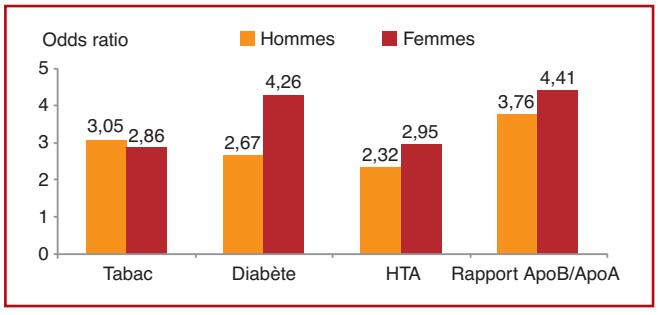

Fig. 1 : *Impact des facteurs de risque sur le risque coronaire. Etude INTERHEART [8].*

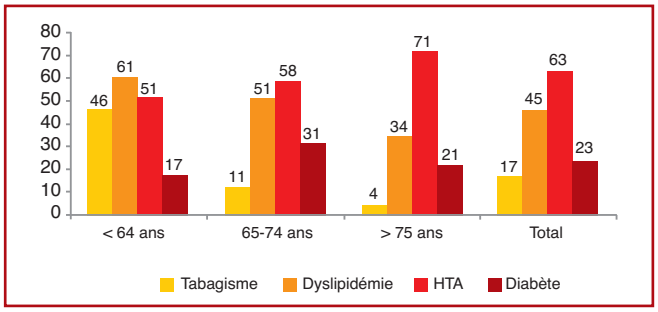

Fig. 2 : *Distribution des facteurs de risque chez la femme coronarienne. Etude PREVENIR [14].*

1. – Le sexe

Le sexe masculin est considéré à juste titre comme un facteur de risque coronaire. Malgré des évolutions récentes, la fréquence des infarctus est toujours plus élevée chez l'homme que chez la femme. Dans l'étude MONICA, le rapport hommes/femmes varie entre 4 et 5 selon les indicateurs de morbimortalité pris en compte (***fig. 3 et 4***).

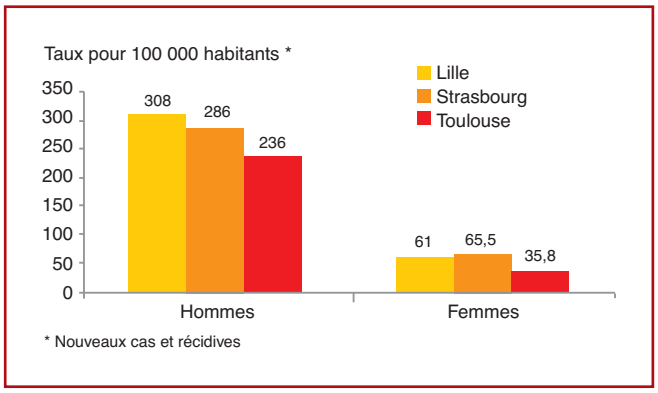

Fig 3 : *Taux annuels d'infarctus en France selon le sexe. Données MONICA-France [4-6].*

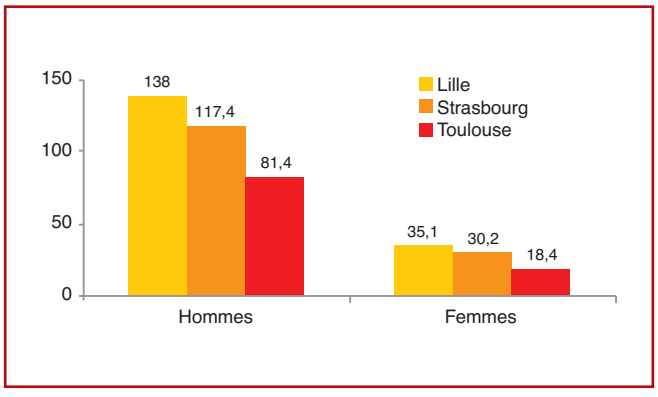

Fig 4 : *Taux de mortalité coronaire (infarctus caractérisés, décès coronaires, morts subites) en France selon le sexe. Données MONICA-France [4-6].*

2. – L'âge

Comme cela est classiquement décrit depuis de nombreuses années, le risque de maladie coronaire augmente avec l'âge. Les taux d'incidence par sexe et par tranche d'âge pour l'ensemble des trois registres MONICA-France augmentent de manière importante chez les hommes et chez les femmes [4-6]. Cette augmentation est cependant plus importante chez les femmes que chez les hommes (19 fois plus de cas incidents chez les femmes de 65-74 ans que chez celles de 35-44 ans ; 8,4 fois plus chez les hommes de 65-74 ans que chez ceux de 35-44 ans). En conséquence, le rapport d'incidence hommes/femmes diminue de 5,1 pour la tranche d'âge 35-44 ans à 2,3 pour la tranche d'âge 65-74 ans. La distribution par tranche d'âge des infarctus est donc très différente selon le sexe : 38,7 % des hommes et 61,6 % des femmes ayant présenté un infarctus ont plus de 65 ans.

L'analyse de l'évolution de la mortalité coronaire (taux pour 100 000 habitants) par sexe et par tranche d'âge met en évidence une augmentation de la mortalité coronaire avec l'âge dans les deux sexes. Cette augmentation en fonction de l'âge est plus marquée chez les femmes que chez les hommes.

Le profil lipidique différent de l'homme et de la femme est une des explications majeures de ces évolutions contrastées. L'évolution du profil lipidique avec l'âge reflète l'influence des hormones féminines et leur diminution avec la ménopause. Les estrogènes réduisent chez la femme le risque cardiovasculaire par un effet bénéfique sur le profil lipidique impliquant une diminution du LDL-cholestérol et une augmentation du HDL-cholestérol. D'autres effets bénéfiques leur sont attribués, incluant un effet de vasodilatation artérielle, une diminution du fibrinogène et de l'agrégation plaquettaire ainsi qu'un effet antioxydant. Après 55 ans, les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol augmentent chez la femme et contribuent à l'accroissement du risque cardiovasculaire [10].

3. – La sédentarité

La sédentarité est le facteur de risque le plus fréquent de maladie cardiovasculaire chez la femme. Des données américaines montrent que 39 % des femmes blanches et 57 % des femmes noires n'ont aucune activité physique. L'activité physique réduit à la fois le risque coronaire mais aussi le risque de diabète de type 2. Les programmes de réadaptation sont pourtant moins souvent proposés à la femme qu'à l'homme en sachant que les femmes sont parfois aussi réticentes à y participer pour des raisons à la fois culturelles et physiques (arthrose de la femme âgée) [11].

L'obésité abdominale, rencontrée essentiellement après la ménopause, est fréquemment associée au diabète, à l'hyperlipidémie, à l'hypertension artérielle, contribuant ainsi à l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique [12].

4. – La dyslipidémie

Comparée à l'homme, la femme a des taux de HDL-cholestérol plus élevés et ces taux restent globalement stables pendant toute la vie, ce qui contribue à un effet protecteur lié au sexe. L'hypertriglycéridémie apparaît comme un facteur de risque plus important de maladie coronaire chez la femme que chez l'homme, souvent associée à l'obésité et au diabète [13]. La plupart des études de prévention primaire menées avec les statines n'incluaient pas de femmes. En prévention secondaire en revanche, les études convergent pour montrer un bénéfice du traitement par statines chez la femme dont l'ampleur du bénéfice est identique à celui enregistré chez l'homme. L'attitude face à une dyslipidémie chez l'homme et la femme n'est pas différente en prévention secondaire ; par contre, en prévention primaire dans la décision de traiter, il faudra tenir compte du moindre risque cardiovasculaire absolu chez la femme à âge égal par rapport à l'homme.

5. – L'hypertension

Dans l'étude PREVENIR qui a étudié les caractéristiques des infarctus hospitalisés en France, 60 % à 70 % des femmes sont hypertendues (***fig. 2***) [14]. L'augmentation de l'espérance de vie chez la femme va entraîner à terme une augmentation importante d'hypertendus. Les études de morbimortalité menées dans l'hypertension incluent en général un grand nombre de patients et donc suffisamment de femmes pour permettre de démontrer un bénéfice thérapeutique dans cette population. Le traitement de l'hypertension chez la femme entraîne une réduction du risque de maladie coronaire, ce bénéfice thérapeutique apparaît indépendant du sexe.

6. – Le diabète

Dans l'étude PREVENIR, 20 % à 30 % de femmes ayant présenté un infarctus sont diabétiques (***fig. 2***) [14]. Plusieurs études ont rapporté l'existence à la fois d'une incidence et d'une mortalité cardiovasculaire plus élevées chez la femme diabétique que chez l'homme diabétique, et cela indépendamment de l'âge et des autres facteurs de risque associés.

Une méta-analyse récente montre ainsi que le risque de décès coronaire ajusté sur l'âge est multiplié par 3,5 chez les femmes diabétiques contre 2,06 chez les hommes diabétiques ($p < 0,0001$) [15]. Le diabète pourrait effacer l'effet protecteur du sexe sur le risque de maladie coronaire [16].

7. – Le tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque majeur chez la femme, en particulier chez la femme jeune (***fig. 2***), 46,3 % des patientes sont tabagiques dans l'étude PREVENIR [14]. Si l'usage du tabac a diminué depuis 20 ans dans les deux sexes, cette diminution a été moindre chez la femme que chez l'homme. L'arrêt du tabac apparaît plus difficile chez la femme que chez l'homme et les rechutes plus fréquentes.

EVOLUTION DE LA MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME

1. – Evolution des taux de morbidité et de mortalité

L'évolution des cardiopathies ischémiques observée par le projet MONICA-France [4, 5] au cours de la période 1997-2002 se caractérise par une stabilité globale pour les 3 registres, masquant en fait des évolutions contradictoires. Chez les hommes, il existe une tendance à la baisse de l'incidence (nouveaux cas) dans le Nord de la France et à la hausse dans le Sud (***tableau I***). Chez les femmes, la tendance est plutôt à l'augmentation plus marquée au Sud qu'au Nord. Ces évolutions chez la femme ne sont pas statistiquement significatives du fait d'effectifs trop faibles. Il existe une forte probabilité pour que ces variations des taux d'incidence reflètent l'évolution de la prévalence des facteurs de risque dans les populations concernées, amélioration dans le Nord, régression dans le Sud.

	Centres	Variation annuelle	IC	p
Hommes	Lille	- 1,4	- 9,7 ; + 0,8)	0,22
	Strasbourg	- 0,8	(- 3,0 ; + 1,4)	0,46
	Toulouse	+ 2,4	(+ 0,01 ; + 4,8)	< 0,05
Femmes	Lille	+ 0,1	(- 4,6 ; + 4,8)	0,98
	Strasbourg	+ 0,9	(- 2,6 ; + 6,3)	0,41
	Toulouse	+ 3,7	(- 2,3 ; + 9,6)	0,23

Tableau I : *Evolution de l'incidence des événements coronaires de 1997 à 2002 en fonction du sexe : données MONICA-France [4-6].*

POINTS FORTS

- **La maladie coronaire est responsable de plus de décès que le cancer du sein chez la femme de plus de 55 ans.**
- **L'incidence de la maladie coronaire a plutôt tendance à augmenter en France chez la femme.**
- **L'augmentation de la prévalence des facteurs de risque avec l'âge est plus importante chez les femmes que chez les hommes.**
- **L'augmentation de l'espérance de vie chez la femme va entraîner à terme une augmentation importante de patientes coronariennes hypertendues.**
- **La mortalité cardiovasculaire est plus élevée chez la femme diabétique que chez l'homme diabétique. Le diabète pourrait effacer l'effet protecteur du sexe sur le risque de mala-**

	Centres	Variation annuelle	IC	p
Hommes	Lille	- 3,6	(- 6,8 ; - 0,5)	0,03
	Strasbourg	- 2,5	(- 5,6 ; + 0,7)	0,14
	Toulouse	- 2,0	(- 5,8 ; + 1,8)	0,31
Femmes	Lille	- 0,3	(- 6,2 ; + 5,6)	0,92
	Strasbourg	+ 1,3	(- 4,9 ; + 7,5)	0,69
	Toulouse	- 0,4	(- 8,2 ; + 7,4)	0,93

Tableau II : *Evolution de la mortalité coronaire (infarctus, décès coronaires, morts subites) de 1997 à 2002 en fonction du sexe. Données MONICA-France [4-6].*

La mortalité (taux pour 100 000 habitants) baisse significativement chez l'homme à Lille et de manière non significative dans les deux autres centres, contribuant à un resserrement du gradient Nord-Sud de mortalité coronaire. Chez la femme, les taux de mortalité stagnent avec des variations annuelles de faibles ampleurs et statistiquement non significatives (***tableau II***).

2. – Le pronostic de la maladie coronaire chez la femme

L'indicateur utilisé pour étudier la gravité de l'infarctus du myocarde est le taux de létalité sur une période donnée (5 jours, 28 jours, 1 an). Cet indicateur est considéré comme un bon reflet de l'efficacité des thérapeutiques utilisées en phase aiguë. Le pronostic de la maladie coronaire apparaît moins bon chez la femme que chez l'homme. Dans le registre MITI (Myocardial Infarction Triage and Intervention registry), la mortalité hospitalière de l'infarctus est de 16 % chez la femme contre 11 % chez l'homme [16]. Des données américaines montrent [1] que la mort subite a augmenté chez la femme de 38 % entre 1989 et 1999. La femme décède plus souvent que l'homme d'arrêt

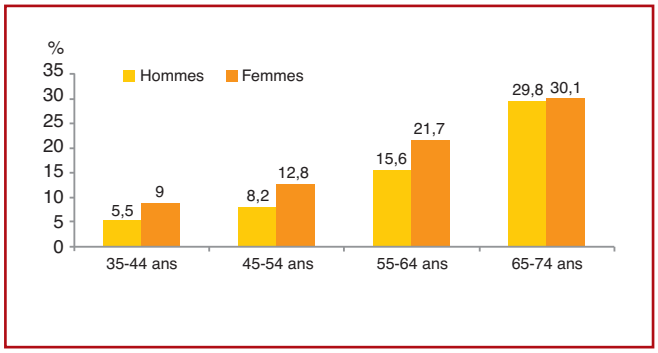

Fig. 5 : *Létalité à 28 jours (infarctus caractérisés et décès coronaires) selon l'âge et le sexe : données MONICA-France [4-6].*

cardiaque avant l'arrivée à l'hôpital (52 % vs 42 %). Plusieurs études cliniques ont également montré que le pronostic de l'infarctus du myocarde est moins bon chez la femme, en particulier chez la femme jeune (moins de 50 ans) [17]. Il y a donc moins de décès par infarctus chez la femme que chez l'homme, mais lorsque la maladie apparaît, elle est plus grave.

Ces résultats sont retrouvés par le projet MONICA [6]. La réduction de l'écart de létalité avec l'âge entre l'homme et la femme (***fig. 5***) pose question. Pourquoi la maladie, plus grave chez les femmes les plus jeunes, a-t-elle une gravité du même ordre pour les deux sexes entre 65 et 74 ans ? Des facteurs explicatifs ont été évoqués : prise en charge de la maladie moins active chez les femmes les plus jeunes, pathologie moins évoquée parce que moins fréquente.

L'étude WISE [18] suggère que la déficience estrogénique chez la femme jeune est un facteur de risque majeur de maladie coronaire. Elle pourrait contribuer à expliquer le mauvais pronostic de l'infarctus dans cette catégorie de population. L'anémie, plus fréquente que chez l'homme, apparaît comme un facteur de pronostic particulièrement défavorable chez la femme, avec douleurs thoraciques ou encore en postinfarctus [19]. Les raisons de ce moins bon pronostic sont probablement multiples, combinant une prise en charge plus tardive (symptômes atypiques fréquents, admission plus tardive et retard diagnostique), un nombre de facteurs de risque cumulé plus important, un âge plus avancé au moment du diagnostic, des thérapeutiques efficaces moins souvent appliquées et en particulier la revascularisation coronaire en urgence, et peut-être des caractéristiques anatomiques particulières (nombre de collatérales plus faible). Toutes ces études suggèrent que la maladie coronaire féminine serait de moins bon pronostic du fait d'une physiopathologie différente. L'athérosclérose serait plus diffuse, fréquemment associée avec une atteinte microvasculaire et à une dysfonction endothéliale [20].

		Variation annuelle	IC	p
Hommes	Infarctus caractérisés + décès coronaires	- 4,1	(- 7,2 ; - 0,9)	0,02
	Infarctus caractérisés	- 5,7	(- 10,1 ; - 1,4)	0,001
Femmes	Infarctus caractérisés + décès coronaires	- 4,9	(- 10,2 ; + 0,3)	0,07
	Infarctus caractérisés	- 8,2	(- 15,2 ; - 1,1)	0,03

Tableau III : *Evolution de la létalité à 28 jours des infarctus du myocarde entre 1997 à 2002. Données MONICA-France [4-6].*

L'évolution favorable de la létalité se poursuit en France aussi bien chez l'homme que chez la femme (***tableau III***), selon un rythme qui est variable d'une région à l'autre. Elle est le témoin d'une amélioration continue de la prise en charge de l'infarctus du myocarde dans sa phase aiguë. Cette réduction de la létalité est plus nette pour les infarctus caractérisés, elle est en moyenne de -5,7 % par an chez l'homme et de -8,2 % chez la femme. Les infarctus caractérisés selon la définition MONICA correspondent à des malades qui ont tous les critères requis par l'OMS pour être classés dans cette catégorie. Il s'agit de patients probablement moins graves et pris en charge plus précocement en USIC alors que l'autre définition MONICA (infarctus caractérisés et décès coronaires) correspond à des malades qui décèdent rapidement et pour lesquels des thérapeutiques efficaces n'ont pu être administrées.

Il est surprenant que ces gains de létalité observés chez la femme ne se retrouvent pas en termes de mortalité. Il y aurait moins de décès chez plus de malades.

CONCLUSION

Au cours de ces dernières années, les campagnes de prévention des maladies cardiovasculaires menées auprès du grand public ont essentiellement concerné les hommes. Pendant cette même période, on a pu constater une diminution de la prévalence des facteurs de risque et des décès cardiovasculaires chez les hommes.

Chez les femmes, la tendance est plutôt à l'augmentation de l'incidence plus marquée au Sud qu'au Nord, associée à une stagnation de la mortalité et à une diminution de la létalité. Les gains obtenus du fait d'une meilleure prise en charge par les soins en phase aiguë sont contrebalancés par une probable évolution défavorable des facteurs de risque. Ces évolutions chez la femme demandent à être confirmées par des études en population générale.

Ces données montrent à l'évidence que de nombreuses leçons peuvent être tirées de ces études, une meilleure prise en compte de la femme dans les registres et dans les essais thérapeutiques pourrait permettre de mieux connaître la maladie coronaire chez la femme et donc de mieux la prévenir. ■

Bibliographie

1. www.cdc.gov/od/spotlight/nwhw/whlth05.htm

2. www.americanheart.org

3. Shaw L, Merz N, Pepine, Reiss S *et al*. Insight from the NHLBI sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 4S-20S.

4. Montaye M, Ducimetiere P, Ruidavets JB, Arveiller D *et al*. Gradient Nord Sud de la mortalité et de la morbidité coronaires en France : données récentes des registres français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. BEH, 2006 ; 8-9 : 62-4.

5. Wagner A, Montaye M, Bingham A, Ruidavets JB *et al*. Baisse globale de la mortalité mais pas de l'incidence de la maladie coronaire en France de 1997-2002. BEH, 2006 ; 8-9 : 65-6.

6. Ruidavets JB, Hass B, Montaye M, Wagner A, Bingham A *et al*. Létalité de l'infarctus du myocarde des patients hospitalisés et son évolution dans les trois registres français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. BEH, 2006 ; 8-9 : 67-8.

7. Les registres Français des cardiopathies ischémiques. Facteurs de risque et comportement de prévention dans la population des 3 registres MONICA France Fédération Française de cardiologie, 1998.

8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T *et al*. Effets de Facteurs de risque potentiellement modifiables associés à l'infarctus du myocarde dans 52 pays (étude INTERHEART) étude cas témoins. *Lancet*, 2004 : 364.

9. Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Brook MM *et al*. Improved outcomes for women undergoing comtemporary percutaneous intervention. A report from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1 608-14.

10. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barret-cnnor E *et al*. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol*, 1992 ; 2 : 161-76.

11. Bongard V, Grenier O, Ferrieres J, Danchin N *et al*. Drug prescriptions and referal to cardiac rehabilitation after acute coronary events ; comparison between men and women in the French PREVENIR survey. *Int J Cardiol*, 2004 ; 93 : 217-23.

12. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD *et al*. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA*, 2004 ; 292 : 1 179-87.

13. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein level : a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovascular Risk*, 1996 ; 3 : 213-19.

14. Marques Vidal P, Cambou JP, Ferrieres J, Thomas D, Grenier O *et al*. Distribution et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires chez des patients coronariens : étude PREVENIR. *Arch Mal Cœur*, 2001 ; 94 : 673-80.

15. Huxley R, Barzi F, Woodward ME. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women : meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 2006 ; 352 : 73-8.

15. Barret-Connor F, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL *et al*. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men ? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*, 1991 ; 265 : 627-31.

16. Kim C, Schaaf C, Maynard C, Every N. Unstable angina in the Myocardial Infarction Triage and Intervention registry (MITI) : short and long term outcomes in men and women. *Am Heart J*, 2001 ; 141 : 245-53.

17. Vaccarino V, Parsons L, Every NR *et al*. Sex- based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 217-25.

18. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, Bitner V *et al*. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women a report of the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 413-9.

19. Arant CB, Wessel TR, Olson MB., Bairey Merz CN *et al*. Women Ischemia Syndrome Evaluation study : haemoglobin level as an independent predictor for cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 2009-14.

20. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, Mering GO, Sopko G, Merz NB. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 (suppl. 1) : S30-S35.