



H. DOUARD
Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque,
PESSAC.

Problèmes diagnostiques des coronaropathies de la femme (symptomatologie, tests non invasifs)

La présentation clinique des coronaropathies, et notamment la symptomatologie, en dehors cependant des syndromes coronariens aigus, présente des variations selon le sexe, d'autant plus trompeuses que les examens complémentaires ne semblent pas offrir la même performance diagnostique.

La prise en charge est rendue plus compliquée par des tableaux cliniques plus spécifiques, en tout cas plus fréquents chez les femmes, liés à une dysfonction endothéliale ou à une anomalie de la vasoréactivité microcirculatoire coronaire, responsables de tableaux angineux plus ou moins typiques avec des manifestations ischémiques d'effort qui contrastent avec des coronaires angiographiquement normales.

Traditionnellement, la maladie coronaire est perçue comme une pathologie de l'homme d'âge mûr. Pourtant, malgré une nette diminution globale de son incidence, la pathologie coronaire reste aux Etats-Unis la première cause de mortalité (38 % versus 22 % pour le cancer) et tue plus de femmes que d'hommes.

Depuis plus de 25 ans, la littérature insiste sur le fait que la pathologie coronaire est moins bien prise en charge chez la femme que chez l'homme, notamment parce que les médecins sont moins alertés par la symptomatologie douloureuse thoracique chez la femme et réalisent donc moins de coronarographies alors que les consultations médicales sont plus fréquentes [1-3].

Une sensibilisation des professionnels a eu lieu en ce sens au dernier congrès européen de cardiologie et au travers de la vaste étude WISE menée aux Etats-Unis par le NHLBI. Il en ressort que la présentation clinique et notamment la symptomatologie, en dehors des syndromes coronariens aigus, présente des variations selon le sexe, d'autant plus trompeuses que les examens complémentaires ne semblent pas offrir la même performance diagnostique.

La prise en charge est rendue encore plus compliquée par des tableaux cliniques plus spécifiques, en tout cas plus fréquents chez les femmes, et liés à une dysfonction endothéliale ou à une anomalie de la vasoréactivité microcirculatoire coronaire responsables de tableaux angineux plus ou moins typiques avec des manifestations ischémiques d'effort qui contrastent avec des coronaires angiographiquement normales. Bien que la physiopathologie commence peu à peu à être démantelée, les difficultés de prise en charge thérapeutique demeurent.

Malheureusement, les facteurs de risque sont présents de plus en plus tôt chez les femmes et, avec l'augmentation de l'espérance de vie, les femmes paient aujourd'hui un lourd tribut à la maladie coronaire même si les études épidémiologiques les plus récentes montrent que celle-ci survient toujours 10 à 15 ans plus tard que chez les hommes avant la 7^e décennie.

Pathologies vasculaires chez la femme

Spécifiques : HTA de la grossesse, diabète gestationnel, dissection du péripartum, syndrome des ovaires polykystiques.

Plus fréquentes : migraine, lupus, spasme coronaire, vascularite, syndrome de Raynaud.

■ SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Dans sa description princeps de l'angine de poitrine, Heberden constate sa rareté chez la femme : *"J'ai vu plus de 100 personnes atteintes de cette maladie parmi lesquelles trois femmes. Tous étaient des hommes ayant dépassé ou atteint la cinquantaine"*... si bien que pendant longtemps on pouvait enseigner que *"Tout homme de plus de 50 ans présentant des précordialgies est suspect d'être coronarien alors que toute femme est suspecte de ne pas l'être jusqu'à preuve du contraire..."*.

Dans l'interprétation clinique, il faut cependant raisonner en termes de probabilité avant même la réalisation de tests diagnostiques non invasifs. Cette différence de probabilité selon le sexe avait déjà été soulignée par Diamond et Forrester [4] il y a plus de 30 ans sur une population nord-américaine reflétant mal la réelle prévalence européenne. Depuis, en Europe, nous disposons du logiciel SCORE pour mieux cerner le risque cardiovasculaire, notamment chez les femmes. La précision reste cependant moins établie pour le sexe féminin : ainsi, si un homme de 55 ans présente un angor typique, le risque de sténose coronaire significative est de 90 % alors qu'il oscille entre 55 et 90 % pour une femme. Les relations entre une symptomatologie plus ou moins typique d'angine de poitrine, l'ischémie électrocardiographique de repos et d'effort, les sténoses coronaires angiographiquement significatives et les anomalies de vasodilatation coronaire sont loin d'être toujours implicites, directes. Il existe un large éventail de situations cliniques dont la signification physiopathologique réelle reste parfois obscure.

L'étude REACT a évalué 889 infarctus du myocarde et 393 angors instables et retrouvé un pourcentage plus élevé de douleurs dans le cou, le dos et dans les mâchoires chez les femmes associées plus fréquemment également à des signes digestifs (nausées, vomissements). Dans ces syndromes coronariens aigus, la symptomatologie prodromique est souvent atypique (fatigue, manque d'énergie, troubles du sommeil, blockpnée) ou absente, mais les symptômes lors de l'épisode aigu diffèrent peu de ceux des hommes [5-7].

Dans l'un des plus grands registres (étude CASS), parmi les patientes cathétérisées pour douleurs thoraciques, 50 % avaient des coronaires normales contre seulement 17 % des hommes [8].

Les études sur les spécificités cliniques manquent cependant, car les femmes sont souvent exclues de ces essais et, quand les travaux leur sont spécifiques, l'échantillon est souvent plus restreint. C'est l'une des justifications de l'étude récente WISE [9] qui évalue un questionnaire plus adapté au dépistage des coronaropathies chez les femmes.

L'apparition de nouveaux symptômes, même atypiques et liés à l'activité physique, semble donc plus importante que leur localisation thoracique, la disparition du cycle ovulatoire caractérisée par une hypo-estrogénémie d'origine hypothalamique est fortement corrélée à une coronaropathie angiographique, le lien avec les activités quotidiennes et les stress mentaux sont également plus nets dans le sexe féminin.

En pratique, le véritable problème clinique chez les femmes concerne les plus jeunes d'entre elles, à un âge où la prévalence reste très inférieure à celle des hommes, tendant à faire réfuter parfois abusivement le diagnostic de coronaropathie, alors que c'est aussi à cet âge que les symptômes sont les plus trompeurs. Sans tomber dans une "misogynie primaire", force est de constater cette différence, plus par expérience que par données objectives de la littérature : une conversion somatique thoracique semble plus fréquente dans le sexe féminin, les problèmes conflictuels, sociaux, familiaux, les personnalités hystéroïdes ou méditerranéennes favorisent un lot de consultations régulier pour une symptomatologie douloureuse thoracique souvent atypique. Devant des symptômes parfois nombreux et chargés d'émotivité, la principale difficulté est d'éviter les a priori et des qualificatifs prématurés "d'angor féminin" sans support organique ; malheureusement, les patientes décrivant une symptomatologie même atypique ont souvent par ailleurs des atypies troublantes de leur électrocardiogramme de repos, voire d'effort (**fig. 1**). Aussi, avant de céder à une coronarographie libératoire (qui d'ailleurs libère plus souvent l'esprit du cardiologue que les patientes de leurs douleurs), une stratégie diagnostique cohérente et rigoureuse non invasive doit être discutée (**fig. 2**).

Plusieurs dénominations cliniques anciennes résumaient notre ignorance ("migraine du thorax, angor féminin, angor intriqué, fausse angine de poitrine..."), certes plus fréquentes autrefois quand les indications d'hystérectomie étaient plus larges. L'ancien syndrome X, se traduisant par un sous-déca-

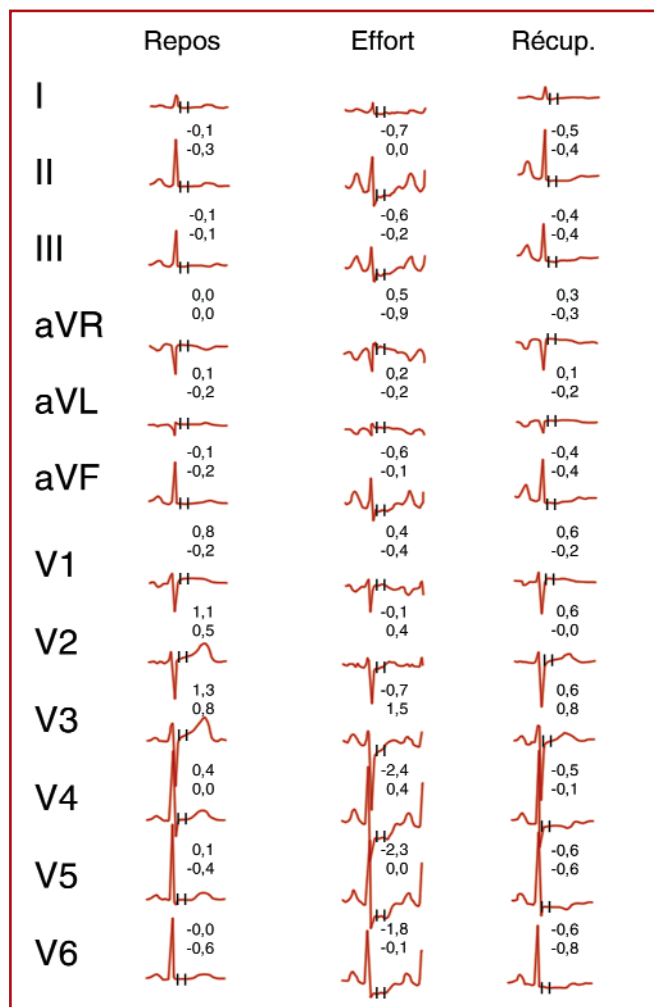


Fig. 1 : Patiente de 55 ans avec douleurs atypiques, test d'effort "ischémique" et coronaires angiographiquement normales.

lage d'effort parfois impressionnant malgré un réseau coronaire angiographiquement normal, a suscité une littérature importante regroupant des mécanismes physiopathologiques très différents. On met en avant de plus en plus une dysfonction endothéliale coronaire ou une vasoréactivité anormale de la circulation coronaire. L'augmentation de la PTDVG à l'effort dans le cadre d'une hypertension artérielle, avec troubles de la fonction diastolique, est l'un des mécanismes également évoqués à un âge plus tardif. Cela peut précéder cependant le développement d'une authentique myocardiopathie quelques années plus tard.

D'autres entités plus spécifiques sont plus fréquentes chez les femmes : le bloc douloureux d'effort avec une douleur angineuse contemporaine de l'apparition du bloc de branche gauche et de troubles de la cinétique segmentaire. Plus récemment, le syndrome de Tako-Tsubo, dont la physiopathologie

Influence hormonale

Les estrogènes endogènes ont un effet digitalique-like générant des faux positifs du segment ST à l'effort.

Variation du seuil ischémique clinique et électrocardiographique selon la période du cycle menstruel.

Après la ménopause, augmentation nette de la prévalence, générant une meilleure valeur prédictive des tests d'effort.

Le traitement substitutif hormonal augmente la vasoréactivité périphérique, augmente le temps d'effort et diminue l'ischémie en cas de pathologie coronaire.

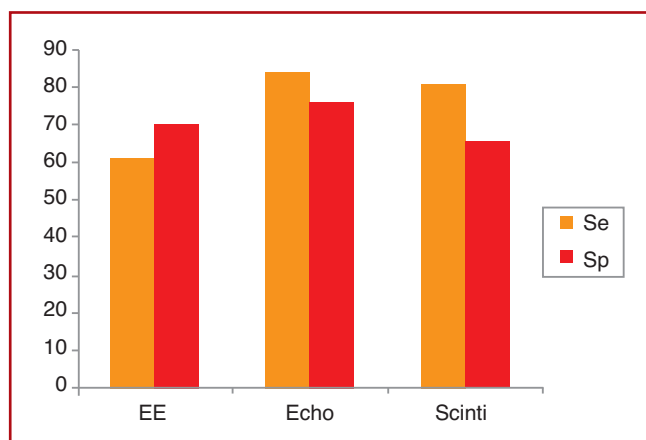


Fig. 2 : Comparaison des performances diagnostiques des tests d'effort, de la scintigraphie et de l'échocardiographie de stress.

reste obscure, se présente comme un tableau clinique d'infarctus sans augmentation enzymatique significative contrastant avec un réseau coronaire normal mais donnant des images de sidération myocardique segmentaire, généralement apicale étendue, souvent impressionnantes, mais heureusement transitoires et totalement réversibles. Là encore, il existe une prédominance féminine avec un facteur déclenchant émotionnel quasi constant.

LES TESTS D'EFFORT

La notion de faux positifs plus nombreux à l'épreuve d'effort chez les femmes est classique. Cette idée est souvent contredite par l'analyse théorique bayésienne qui tient compte de la prévalence de la maladie. Cependant, en pratique, l'épreuve d'effort, malgré des protocoles adaptés sollicitant plus progressivement la puissance musculaire, est moins contributive que chez l'homme. Des écueils limitants sont en effet plus fréquents : la perturbation de l'électrocardiogramme de repos,

Des facteurs de risque légèrement différents pour une physiopathologie différente?

Les femmes ont des lésions coronaires obstructives moins étendues, mais un pronostic plus grave.

Hémoglobine basse, HsCRP élevé, syndromes métaboliques plus fréquents dans les coronaropathies de la femme.

Rôle d'une dysfonction microvasculaire coronaire et endothéliale chez les femmes angineuses sans pathologie sténosante.

notamment dans ces tableaux de douleurs plus ou moins typiques des femmes entre 45 et 55 ans, malgré l'absence de facteurs de risque et le caractère sous-maximal des tests n'atteignant pas 80 % de la fréquence cardiaque maximale théorique surtout sur tapis roulant. La sédentarité, l'obésité croissante favorisent ces limitations, générant une fatigue prématurée, un essoufflement précoce et une réaction tachycardisante prématurée limitante. Les voltages des QRS sont globalement plus faibles chez la femme et le critère classique de sous-décalage de 1 mm moins facilement atteint.

A l'inverse, on évoque l'effet digitaline-like [10, 11] des estrogènes, générant des faux positifs plus fréquents. La spécificité semble donc globalement moins bonne et, au lieu du critère classique de 1,5 mm en cas de pente ascendante chez l'homme, 2 mm sont souvent exigés chez la femme pour parler de test électriquement anormal en cas de pente ascendante.

L'influence hormonale a été évaluée plus précisément : en milieu de cycle menstruel, le taux moins élevé d'estradiol est associé à une plus grande intensité de l'ischémie électrocardiographique. Aussi, chez les femmes jeunes sans facteur de risque avec des douleurs atypiques, la probabilité de maladie coronaire est si faible qu'aucun test non invasif ne doit être réalisé en l'absence de symptôme. Un test d'effort ne servirait qu'à semer le doute s'il présentait la moindre ambiguïté. Les autres critères électrocardiographiques d'effort (variation des ondes q, R et du complexe QRS, négativation de l'onde U...) ont peut-être plus d'importance chez les femmes dont le sous-décalage est ambigu.

Les critères diagnostiques les plus récents, pondérant le sous-décalage de ST selon les variations de fréquence cardiaque, semblent également intéressants dans ce contexte. La réalisation et comparaison d'un 2^e test réalisé sous trinitrine sont également très intéressantes dans un contexte douteux (une coronaropathie est probable si la symptomatologie disparaît, le sous-décalage se corrige, la performance est améliorée...). Quant aux scores ergométriques, notamment le score de Duke [12] utilisable sur

tapis roulant, ils conservent une bonne valeur pronostique chez la femme, permettant de sélectionner les patientes réellement à haut risque d'événements coronariens ultérieurs.

II SCINTIGRAPHIE DE STRESS

Dans la cascade ischémique, les réductions de perfusion myocardique apparaissent plus précocement que les modifications cliniques, électrocardiographiques et même de cinétique segmentaire. Cet examen est donc idéal à la condition que l'effort de sensibilisation soit suffisant. Sinon, l'exploration doit être réalisée sous test pharmacologique (dipyridamole et, de plus en plus, adénosine) comme le recommandent les guidelines nord-américaines et plus récemment la Société américaine de la médecine nucléaire [13].

La spécificité diagnostique peut cependant être influencée par des atténuations d'origine mammaire ou une obésité générant des faux positifs, notamment dans les territoires antérieur et latéral. Pour cette raison, la plus haute énergie des radio-isotopes technétiés les font préférer au thallium chez les femmes. Par ailleurs, l'utilisation d'analyses simultanées de la cinétique segmentaire permet une réduction notable des faux positifs : un défaut de perfusion lié au stress peut être considéré comme artefactuel s'il apparaît dans une zone avec contraction normale sans amincissement pariétal anormal.

Des séries observationnelles étendues plus récentes chez des hommes et femmes explorés pour douleurs thoraciques montrent une valeur diagnostique similaire de cet examen et également sa très bonne valeur pronostique en fonction du nombre de territoires mal perfusés dans les conditions de stress. Il faut noter que dans le cadre des douleurs angineuses non athéroscléreuses liées à de probables troubles de la microcirculation, les examens isotopiques ne montrent pas d'hétérogénéité de distribution, puisque l'examen est basé sur une différence régionale comparative. C'est la raison pour laquelle ces cas cliniques particuliers relèvent plus d'images nouvelles telle la tomographie par émission de positrons ou la résonance magnétique nucléaire.

II ECHOGRAPHIE DE STRESS

Les anomalies segmentaires apparaissant après les troubles de la perfusion attribuent à ce marqueur indirect de coronaropathie obstructive une plus grande spécificité diagnostique. Les autres avantages sont son moindre coût, l'absence d'exposition

radique et les possibilités d'offrir des images à la fois des structures cardiaques comme de la fonction ventriculaire. Il existe cependant des limitations similaires à celles de la scintigraphie de stress (tests sous-maximaux, obésité, pathologie pulmonaire limitant la fenêtre acoustique). L'utilisation de marqueurs de contraste augmente la qualité d'un examen qui dépend cependant largement de l'expérience du clinicien. Quelques travaux se sont intéressés aux spécificités du genre féminin et font de cet examen non invasif une alternative de plus en plus légitime aux explorations isotopiques plus coûteuses, moins répandues et accessibles. Sa valeur pronostique en fonction du nombre de segments touchés a été récemment soulignée [14].

■ LES IMAGERIES NOUVELLES

Utilisée de plus en plus dans le domaine de la cardiologie, l'IRM permet une bonne évaluation de l'ischémie sous-endocardique, une meilleure évaluation de la masse et de la fonction ventriculaire gauche. Elle permet également d'apprécier des anomalies du métabolisme myocardique. On a pu l'évaluer dans les suspicions d'ischémie myocardique chez les femmes présentant des douleurs thoraciques et appartenant à des cohortes de faible risque, notamment en l'absence de coronaropathie angiographique obstructive.

Ainsi, les concepts d'une réelle ischémie sous-endocardique responsable de douleurs thoraciques chez les femmes angi-neuses sans lésion obstructive sténosante coronarienne apparaissent de plus en plus réels, notamment dans les situations d'exploration utilisant l'adénosine. La technique présente des

limitations, notamment en cas de claustrophobie, mais permet d'entrevoir des progrès dans le domaine de la physiopathologie et peut-être des thérapeutiques d'un domaine clinique encore très mal pris en charge. ■

Bibliographie

1. DOUGLAS PS, GINSBURG GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*, 1996; 334: 1311-5.
2. KIMBLE LP, MCGUIRE DB, DUNBAR SB. Gender differences in pain characteristics of chronic stable angina and perceived physical limitation in patients with coronary artery disease. *Pain*, 2003; 101: 45-53.
3. KYKER KA, LIMACHER MC. Gender differences in the presentation and symptoms of coronary artery disease. *Curr Womens Health Rep*, 2002; 2: 115-9.
4. MORICE AP. Comparison of the Diamond-Forrester method and a new score to estimate the pretest probability of coronary disease before exercise testing. *Am Heart J*, 1999; 138 (4 Pt 1): 740-5.
5. MILNER KA, FUNK M, ARNOLD A, VACCARINO V. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. *Am Heart J*, 2002; 143: 283-8.
6. MC SWEENEY JC, CODY M, O'SULLIVAN P, ELBERSON K, MOSER DK, GARVIN BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 108: 2619-23.
7. ROSENGREN A, WALLENTIN L, GITT A, BEHAR S, BATTLER A, HASDAI D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2004; 25: 663-70.
8. PEPINE CJ. Ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47 (3 Suppl.): S1-3.
9. WEBB CM, ROSANO GMC, COLLINS P. Oestrogen improves exercise-induced myocardial ischemia in women. *Lancet*, 1998; 351: 1556-9.
10. BAIREY MERS CN *et al.* Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report of NHLBI sponsored Wise Study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 413-9.
11. MIERES JH *et al.* Role of non invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease. *Circulation*, 2005; 111: 682-96.
12. KLOCKE FJ *et al.* ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1318-33.
13. SHAW LJ *et al.* Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J*, 2005; 26: 447-56.