



HAL
open science

Infarctus du myocarde sans sus décalage persistant du segment ST. Influence du sexe sur la prise en charge et l'évolution clinique. A propos d'une série consécutive de 596 patients au CHU de Nancy

Sylvain Carillo

► **To cite this version:**

Sylvain Carillo. Infarctus du myocarde sans sus décalage persistant du segment ST. Influence du sexe sur la prise en charge et l'évolution clinique. A propos d'une série consécutive de 596 patients au CHU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733095

HAL Id: hal-01733095

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733095v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par
Sylvain CARILLO

le 13 Octobre 2011

INFARCTUS DU MYOCARDE SANS SUS DECALAGE

PERSISTANT DU SEGMENT ST

Influence du sexe sur la prise en charge et l'évolution clinique

A propos d'une série consécutive de 596 patients au CHU de Nancy

Examineurs de la thèse :

M. E. ALIOT	Professeur	Président du Jury
M. N. SADOUL	Professeur	Juge
M. C. DE CHILLOU	Professeur	Juge
M. M. ANGIOI	Docteur en Médecine	Juge
M. F. MOULIN	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNE

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

===== PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX
4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET
2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)
3^{ème} sous-section : (Néphrologie)
Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4^{ème} sous-section : (Urologie)
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME
2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

3 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN



PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

4 MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST



5 PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET



6 DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre maître et Président de thèse,

**Monsieur le Professeur E. ALIOT,
Professeur de Cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires**

Vous nous faites le très grand honneur de présider et de juger cette thèse.

Votre dynamisme et l'étendue de vos connaissances en Cardiologie sont pour nous des sources d'admiration.

Nous avons pu apprécier durant notre internat la qualité de votre enseignement théorique, notamment dans le domaine de la rythmologie.

Nous apprécions l'extrême importance que vous accordez à la qualité des relations humaines dans votre service, et à laquelle vous contribuez tout particulièrement.

Nous sommes très reconnaissants de la confiance que vous nous accordez et sommes fiers de pouvoir poursuivre notre activité dans votre service.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et juge,

**Monsieur le Professeur N. SADOUL,
Professeur de Cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires**

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre disponibilité et votre plaisir à enseigner nous ont permis de profiter, au cours des années passées à vos côtés, de l'étendue de vos connaissances dans le domaine de la stimulation cardiaque.

Nous apprécions votre dynamisme, votre bonne humeur et votre grand sens clinique.

Les visites que nous avons pu passer à vos côtés en début d'internat ont été riches d'enseignement.

La qualité des rapports humains que vous savez créer avec les patients est pour nous source d'inspiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus profond respect.

A notre maître et juge,

**Monsieur le Professeur C. DE CHILLOU,
Professeur de cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires**

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Vous nous avez fait partager avec enthousiasme vos connaissances dans le domaine de l'électrophysiologie.

Nous sommes impressionnés par votre contribution active aux progressions des techniques d'ablation.

Nous avons grandement apprécié votre gentillesse, votre disponibilité et votre sens pédagogique.

Votre présence à nos côtés lors de nos premières gardes d'interne a été particulièrement appréciée et nous a aidé à acquérir justesse et pertinence dans nos prises de décisions. Nous vous en remercions.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre gratitude et notre profond respect.

A notre juge,

**Monsieur le Docteur M. ANGIOI,
Praticien hospitalier**

Tes conseils lors de l'élaboration de ce travail, ainsi que ton investissement sur le versant méthodologique et statistique de cette étude ont été très précieux.

Au-delà de ces considérations, je souhaite te remercier tout particulièrement pour la gentillesse et la sympathie dont tu as fait preuve à mon égard au cours de mon internat.

Du point de vue professionnel, la pertinence de tes prises de décision ainsi que tes compétences techniques en cardiologie interventionnelle vont être pour moi des modèles à suivre.

J'ai hâte de pouvoir débiter l'apprentissage de l'hémodynamique et je m'y investirai pleinement en retour de la confiance que tu as pu m'accorder.

Je suis très honoré de pouvoir passer mes prochaines années à tes côtés.

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

A notre juge et directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur F. MOULIN,
Praticien hospitalier**

Tu es à l'initiative de ce travail et le temps que j'y ai consacré est à la hauteur du respect, de l'estime et de l'amitié que j'ai pour toi.

Tu as été extrêmement disponible et tu m'as été d'une grande aide lors de toutes les étapes de cette étude. Je n'aurai jamais pu bâtir ce travail sans la qualité de notre collaboration et je t'en remercie.

Mon semestre passé sous ta direction aux soins intensifs reste le meilleur souvenir de mon internat, tant sur le plan personnel que professionnel.

Je souhaite également te remercier de ton soutien et de ta confiance lors de toutes les étapes de mon internat.

Je suis fier et honoré de bientôt débiter ma formation en hémodynamique à tes côtés.

Reçois ici l'expression de mon estime et de mes sincères remerciements.

A nos maitres d'internat

Monsieur le Professeur A. Gerard

Nous avons grandement profité de l'étendue de vos connaissances médicales dans le domaine de la réanimation et de la bonne pratique de l'antibiothérapie lors des mois passés dans votre service. Nos acquisitions ont été précieuses et nous vous en remercions.

Monsieur le Professeur B. Levy

Nous avons grandement profité de l'étendue de vos connaissances médicales dans le domaine de la réanimation, de l'hémodynamique et de la prise en charge du choc cardiogénique. Ces six mois passés dans votre service ont été une occasion unique d'acquérir ces connaissances qui nous seront de la plus grande utilité tout au long de notre carrière. Nous vous en remercions.

Monsieur le Docteur K. Khalife

Nous avons pu diversifier nos connaissances lors de notre stage dans votre service.

Monsieur le Docteur M. Bemmer

Vous nous avez donné goût à la réanimation et vous avez su nous intéresser à autre chose que la cardiologie. Nous vous remercions, ainsi que les Docteurs Abboud, Muller et Steinbach de nous avoir ainsi ouvert l'esprit et donné goût à la réanimation. Votre stage restera comme un très bon souvenir au cours de notre internat.

Monsieur le Docteur P. Admant

Vous nous avez accueilli lors de nos débuts d'interne en cardiologie. Nous vous remercions pour le partage de toutes vos connaissances et pour la confiance que vous nous accordiez déjà à l'époque.

Monsieur le Docteur J. Hermann

Vous nous avez accueilli lors de notre tout premier stage d'interne et avez fait preuve d'une grande patience à notre égard. Vous avez contribué, ainsi que les Docteurs Arboit, Cervantes, Raymond et Tourmente à l'élargissement de nos connaissances médicales et êtes la source de nos modestes compétences en pneumologie. Nous vous en remercions.

A nos aînés qui ont participé à notre formation

Monsieur le Docteur H. ALOUI

Madame le Docteur D. AMREIN

Monsieur le Docteur M. ANDRONACHE

Monsieur le Docteur J. BERTRAND

Monsieur le Docteur H. BLANGY

Monsieur le Docteur M. BOURSIER

Madame le Docteur B. BREMBILLA-PERROT

Monsieur le Docteur J.F. BRUNTZ

Monsieur le Professeur J.P. CARTEAUX

Madame le Docteur A. CHODEK-HINGRAY

Monsieur le Docteur K. DJABALLAH

Monsieur le Docteur M. ELFARRA

Monsieur le Professeur Y. JUILLIERE

Monsieur le Docteur A. KIMMOUN

Monsieur le Docteur M. LEKEHAL

Madame le Docteur I. MAGNIN-POULL

Monsieur le Docteur P. MAUREIRA

Monsieur le Docteur P. PEREZ

Madame le Docteur J. PERNY

Monsieur le Docteur B. SCHJÖTH

Madame le Docteur C. SELTON-SUTY

Madame le Docteur C. THIVILLIER

Monsieur le Docteur F. VANHUYSE

Monsieur le Professeur J.P. VILLEMOT

Monsieur le Docteur M. YASSINE

Monsieur le Professeur F. ZANNAD

Madame le Docteur A. ZANUTTO

Des remerciements particuliers au Docteur B. POPOVIC pour l'étendue de ses connaissances qu'il a su me faire partager, sa gentillesse, ainsi que pour son accompagnement et ses conseils tout au long de mon internat. Je l'en remercie grandement.

A mon père,

A Julia,

A toute ma famille et notamment à Rosette, Christophe, Odette, ainsi qu'à Marie et Paul qui auraient certainement été fiers de lire ce travail,

A mes amis de toujours Arnaud et Vincent,

A tous mes amis des années cochinoises Alice, Antoine, Aurore, Charles, Clémentine, Dorian, Gabriel, Julien, Laure, Laurence, Marie, Mathieu, Nico, Ray et Romain,

A ma nouvelle famille nancéenne Chacha, Damien, JBB, Julian, Marie-Pierre, Rémi, les deux Séb, Sophie, toutes les Steph, Vinc et Virginie,

A mes co-internes et surtout amis Allain, Arnaud, Claire F, Claire L Damien, Elisabeth, Franck, Hadi, Jérémie, Julien, Pierre-Adrien, Thibaut et Vladimir,

A tous ceux qui ont contribué à l'élevage du kid dès son plus jeune âge en tant que vieux internes ou assistants : Charles, Fabrice, Jean-Marc, Jérôme, Laurent, Luc, Mathieu, Olivier H, Olivier M, Pierre-Yves et Simon,

A mes co-internes actuels Jean-Romain, Julie, Nounou, PP et Virginie pour la bonne ambiance qui règne lors de ce dernier stage et pour la générosité dont ils ont fait preuve ces dernières semaines afin que je mène ce travail à terme.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Introduction	1
I- GENERALITES	2
1 Rappels sur les syndromes coronariens aigus sans sus st persistant	3
1.1 Définitions	3
1.2 Épidémiologie et histoire naturelle	4
1.3 Physiopathologie	6
1.3.1 Histoire naturelle de l'Athérosclérose	6
1.3.2 La plaque vulnérable	6
1.3.3 La thrombose coronaire	7
1.3.4 Vasospasme et dysfonction endothéliale	8
1.3.5 Mécanismes secondaires	9
1.3.6 Conséquences myocardiques	9
1.4 Facteurs de risque de maladie coronaire	9
1.5 Diagnostic	10
1.5.1 Présentation clinique et anamnèse	10
1.5.2 Outils diagnostiques	11
1.5.2.1 Examen physique	11
1.5.2.2 Électrocardiogramme	11
1.5.2.3 Marqueurs biochimiques	12
1.5.2.4 Imagerie non invasive	14
1.5.2.5 Coronarographie	15
1.5.3 Scores de risque	15
1.5.3.1 Score de risque ischémique	15
1.5.3.2 Score de risque hémorragique	16
1.6 Traitements de la phase aigüe	16
1.6.1 Traitement médicamenteux	17
1.6.1.1 Agents anti-ischémiques	17
1.6.1.2 Anti-thrombotiques	20
1.6.2 La revascularisation coronaire	31
1.6.2.2 Chirurgie de pontage aorto-coronaire	34
1.7 Ratio bénéfice/risque des traitements actuellement disponibles dans le SCA non ST+	35
1.8 Traitements de prévention secondaire	36
1.8.1 Antiagrégants plaquettaires	36

1.8.1.1	Aspirine	36
1.8.1.2	Inhibiteurs du récepteur P2Y12.....	36
1.8.2	Bétabloquants.....	37
1.8.3	Statines	37
1.8.4	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	38
1.8.5	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2	38
1.8.6	Anti-Aldostérones.....	39
1.8.7	Dérivés nitrés.....	39
1.8.8	Contrôle des facteurs de risque	40
1.8.9	Réadaptation post-IDM	40
2	Généralités sur la maladie coronaire chez la femme.....	41
2.1	Introduction	41
2.2	Particularités cliniques : Une clinique souvent « atypique ».....	42
2.3	Particularités hormonales	43
2.4	Particularités physiopathologiques : Dysfonction endothéliale et érosion de plaque	44
2.5	Dernières recommandations de l'ESC concernant la prise en charge du SCA non ST+ chez la femme	44
II-	MATERIEL ET METHODES	45
1	Population étudiée et type d'étude	46
2	But de l'étude	46
3	Critères d'inclusion	46
4	Critères d'exclusion.....	46
5	Recueil des informations	47
5.1	Phase hospitalière :.....	47
5.2	Suivi à 30 jours et à terme	48
6	Définitions particulières	49
7	Techniques d'angiographie et d'angioplastie	50
7.1	Coronarographie et analyse des lésions	50
7.2	Techniques d'angioplastie	50
8	Objectifs de l'étude.....	50
9	Méthodes statistiques	50
III-	RESULTATS	52
1	Caractéristiques cliniques, biologiques et électriques de la population	53
2	Scores de Grace d'admission	55

3	Traitements médicamenteux reçus pendant l'hospitalisation	56
4	Stratégies et modes de revascularisation	57
5	Scores de Grace de sortie	58
6	Evènements à 30 jours.....	59
7	Traitements au terme du suivi	60
8	Evènements au terme du suivi	61
9	Facteurs de risque de Décès cardio-vasculaire au terme du suivi en analyse univariée	62
10	Facteurs de risque de Décès cardio vasculaire au terme du suivi en analyse multivariée	63
11	Facteurs de risque de Décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation au terme du suivi en analyse univariée.....	64
12	Facteurs de risque de Décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation au terme du suivi en analyse multivariée.....	65
	IV- DISCUSSION	66
1	Données de la phase hospitaliere	67
1.1	Incidence	67
1.2	Profils de risque.....	67
1.2.1	Age	67
1.2.2	Facteurs de risque cardio-vasculaires.....	68
1.3	Statut de la maladie coronaire	69
1.4	Modes de présentation de la maladie.....	69
1.5	Traitements médicamenteux reçus pendant l'hospitalisation.....	70
1.5.1	Traitements anti-thrombotiques	70
1.5.2	Traitements anti-ischémiques	71
1.6	Stratégie invasive précoce ou stratégie conservatrice	71
1.7	Lésions coronaires	73
1.8	Revascularisation	74
1.8.1	Revascularisation par angioplastie	74
1.8.2	Revascularisation par pontage aorto-coronaire	74
1.9	Evénements à 30 jours	75
2	Résultats au terme du suivi	75
2.1	Traitements chez les survivants	76
2.2	Evénements à long terme.....	76
	Intérêts et limites	78
	Conclusion.....	79

Table des Illustrations

Figures

Figure 1 Le spectre des syndromes coronariens aigus	4
Figure 2 Thrombus dans le cadre des SCA ST+ et non ST+	8
Figure 3 Relation mortalité / modifications électriques	12
Figure 4 Cinétique d'élévation des marqueurs sériques de nécrose	13
Figure 5 : Pronostic du SCA en fonction du niveau d'élévation de la troponine ⁴²	13
Figure 6 Site d'action des anti-thrombotiques	20
Figure 7 : Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué l'HNF	22
Figure 8 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué les HBPM	23
Figure 9 Résultats de l'étude OASIS 5	24
Figure 10 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué les inhibiteurs directs de la thrombine	25
Figure 11 Cibles des antiagrégants plaquettaires	26
Figure 12 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué l'Aspirine	27
Figure 13 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais	31
Figure 14 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant comparé stratégie invasive et stratégie conservatrice	33
Figure 15 Indications de revascularisation par pontage aorto-coronaire d'après les recommandations nord-américaines	35
Figure 16 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant étudié les traitements actuellement disponibles en traitement du SCA non ST +	35
Figure 17 Évolution en fonction du sexe de la mortalité cardiovasculaire aux États-Unis entre 1979 et 1998	42

Tableaux

Tableau 1 Score de GRACE	15
Tableau 2 Score de risque CRUSADE	16
Tableau 3 : Caractéristiques des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12 ³ ...	29
Tableau 4 Recommandations ESC 2011 de prise en charge du SCA non ST+ en fonction du sexe	44
Tableau 5 Caractéristiques cliniques, biologiques et électriques de la population.....	53
Tableau 6 Traitements médicamenteux reçus pendant l'hospitalisation	56
Tableau 7 Stratégies et mode de revascularisation	57
Tableau 8 Evènements à 30 jours.....	59
Tableau 9 Traitement chez les survivants au moment du suivi	60
Tableau 10 Evènements au terme du suivi	61
Tableau 11: Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire au terme du suivi en analyse univariée	62
Tableau 12: Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire au terme du suivi en analyse multivariée	63
Tableau 13 : Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire / IDM / Revascularisation au terme du suivi en analyse univariée.....	64
Tableau 14: Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire / IDM / Revascularisation au terme du suivi en analyse multivariée.....	65

Abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale

ACT : Activated Clotting Time

ADP : Adénosine Diphosphate

AHA : American Heart Association

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

BMI : Body Mass Index

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COX : Cyclo-Oxygénase

CPK : Créatine Phosphokinase

CPK-MB : Isoenzyme Myocardique de la Créatine Phosphokinase

CRP : C-Reactiv Protein

ECG : Electrocardiogramme

ESC : European Society of Cardiology

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

GP IIb/IIIa : Glycoprotéine IIb/IIIa

HbA1c : Hemoglobine A1c

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HDL-c : High Density Lipoprotein-cholesterol

HNF : Héparine Non Fractionnée

hsCRP : high sensitivity C-Reactiv Protein

HTA : Hypertension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

IDM non ST+ : Infarctus Du Myocarde sans sus décalage persistant du segment ST

IDM ST+ : Infarctus Du Myocarde avec sus décalage persistant du segment ST

IDT : Inhibiteur Direct de la Thrombine

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LDL-c : Low Density Lipoprotein-cholesterol

NO : Monoxyde d' Azote

NT-proBNP : N Terminal pro Brain Natriuretic Peptide

PF3 : Platelet Factor 3

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SCA non ST+ : Syndrome Coronarien Aigu sans sus décalage persistant du segment ST

SCA ST+ : Syndrome Coronarien Aigu avec sus décalage persistant du segment ST

TCA : Temps de Céphaline Activée

TLR : Target Lesion Revascularisation

UI : Unité Internationale

USIC : Unité de Soins Intensifs de Cardiologie

VG: Ventricule Gauche

Acronymes

4S: the Scandinavian Simvastatin Survival Study

ACUITY: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy trial

ANOVA: ANalysis Of Variance (analyse de la variance)

CAPRIE: the Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events trial

CARDia: the Coronary Artery Revascularization in Diabetes trial

CARE: the Cholesterol And Recurrent Events trial

COMMIT: the ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial collaborative group

CREDO: the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation trial

CRUSADE: the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative

CURE: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial

EARLY ACS: the Early versus delayed, provisional eptifibatide in Acute Coronary Syndromes study

EPISTENT: the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting trial

ESSENCE: the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events study group

EUROASPIRE: the European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events

EUROPA: the EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease

FRISC: the Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease Study

GRACE: the Global Registry of Acute Coronary Events project

GUSTO: the Global Use of Strategies to Open Occluded coronary arteries

HINT: the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial

HOPE: the Heart Outcomes Prevention Evaluation study

HPS: the Heart Protection Study

ICTUS: the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes study

ISAR-COOL: the Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-Off trial.

MIAMI: the Metoprolol In Acute Myocardial Infarction trial

MIRACL: the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering study

OASIS: the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes

ONTARGET: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

PARAGON: the Platelet Iib/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network initiative

PLATO: the PLATelet inhibition and patient Outcomes study (Ticagrelor compared with clopidogrel)

PREAMI: the Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators study

PRISM: the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management study

PRISM-PLUS: the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms study

PURSUIT: the Platelet Glycoprotein Iib/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy Trial

RITA: the Randomized Intervention Trial of unstable Angina

SYNTAX: the SYnergy between PCI with TAXus and Cardiac Surgery trial

TACTICS-TIMI: the Treat Angina with aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy - Thrombolysis In Myocardial Infarction study

TIMACS: the Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes trial

TIMI: the Thrombolysis in Myocardial Ischemia Trial

TRITON-TIMI: Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction

VANQWISH: the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital trial

WISE: the Women's Ischemia Syndrome Evaluation study

Introduction

Les maladies cardio-vasculaires et en premier lieu la maladie coronaire sont la première cause de décès chez les femmes ¹. Les avancées majeures réalisées ces vingt dernières années en termes de diagnostic, stratification et prise en charge des SCA, ont entraîné une diminution de la mortalité par cardiopathie ischémique au sein de la population masculine.

Cependant, sur la même période, les femmes n'ont pas bénéficié d'un tel progrès, voyant même leur taux de mortalité par cardiopathie ischémique augmenter, si bien qu'aujourd'hui la maladie coronaire tue plus de femmes que d'hommes chaque année ¹.

De grands registres récents^{176, 163} ont confirmé cette tendance en montrant que les femmes victimes de SCA, bien qu'ayant un pronostic hospitalier et à long terme plus défavorable, bénéficiaient de thérapeutiques anti-ischémiques moins agressives.

En se basant sur la population de sujets victimes d'IDM non ST+, le but de notre travail sera de déterminer si au sein de notre établissement une telle différence de pronostic et de prise en charge entre hommes et femmes peut également être constatée.

Après des rappels généraux sur les syndromes coronariens aigus non ST+ et sur les particularités de la maladie coronaire de la femme, nous aborderons la méthodologie et les résultats de notre étude, puis nous discuterons de ces données en les comparant à celles des grands registres de la littérature.

I- GENERALITES

1 Rappels sur les syndromes coronariens aigus sans sus ST persistant

1.1 Définitions

Les maladies cardiovasculaires sont actuellement la principale causes de décès dans les pays industrialisés et devraient le devenir dans les pays émergents d'ici 2020 ².

Parmi celles-ci, la maladie coronaire est la plus fréquente et est associée à la mortalité et à la morbidité les plus élevées.

Les différentes présentations cliniques de la maladie coronaire sont :

- L'ischémie silencieuse
 - L'angor stable
 - Les SCA
 - L'insuffisance cardiaque
- La mort subite

Les SCA partagent un substrat physiopathologique commun : une rupture ou une érosion de plaque d'athérosclérose, avec des degrés différents de thrombose et d'embolisation distale, aboutissant à une hypo-perfusion myocardique.

En cas de SCA, le principal symptôme initiant la cascade diagnostique et thérapeutique est une douleur thoracique, avec secondairement une classification des patients reposant sur l'ECG.

Parmi les patients présentant un SCA, deux groupes distincts peuvent ainsi être isolés :

1- Patients avec douleur thoracique typique aigüe et élévation persistante du segment ST (> 20 min)

Il s'agit, chez ces patients de SCA ST+ qui reflète généralement une occlusion coronaire aigüe complète. La plupart de ces patients finira par développer un IDM ST+ .

L'objectif thérapeutique chez ces patients est d'atteindre rapidement, une reperfusion coronaire complète par angioplastie primaire ou traitement fibrinolytique ³.

2- Patients avec douleur thoracique aigüe, mais sans élévation persistante du segment ST.

Il s'agit, chez ces patients de SCA non ST+ qui reflète généralement une thrombose coronaire aigüe incomplète, dont le risque d'évolution naturelle (en l'absence de traitement précoce adapté) est une occlusion coronaire complète.

L'ECG peut alors retrouver un sus décalage transitoire du segment ST, un sous décalage transitoire ou persistant du segment ST, une inversion transitoire ou persistante des ondes T, des ondes T aplaties, un aspect pseudo normal des ondes T, ou bien un aspect électrocardiographique strictement normal.

Chez ces patients, la stratégie initiale consiste à instaurer le plus précocement possible un traitement protecteur anti-ischémique, visant à prévenir l'évolution immédiate vers un SCA ST+.

Le diagnostic d'entrée de ces patients sera un SCA non ST+, qui sera secondairement requalifié IDM non ST+ ou en angor instable en fonction de l'élévation ou non de la troponine.

Enfin, chez un certain nombre de patients, la maladie coronaire pourra être au final exclue comme cause des symptômes.

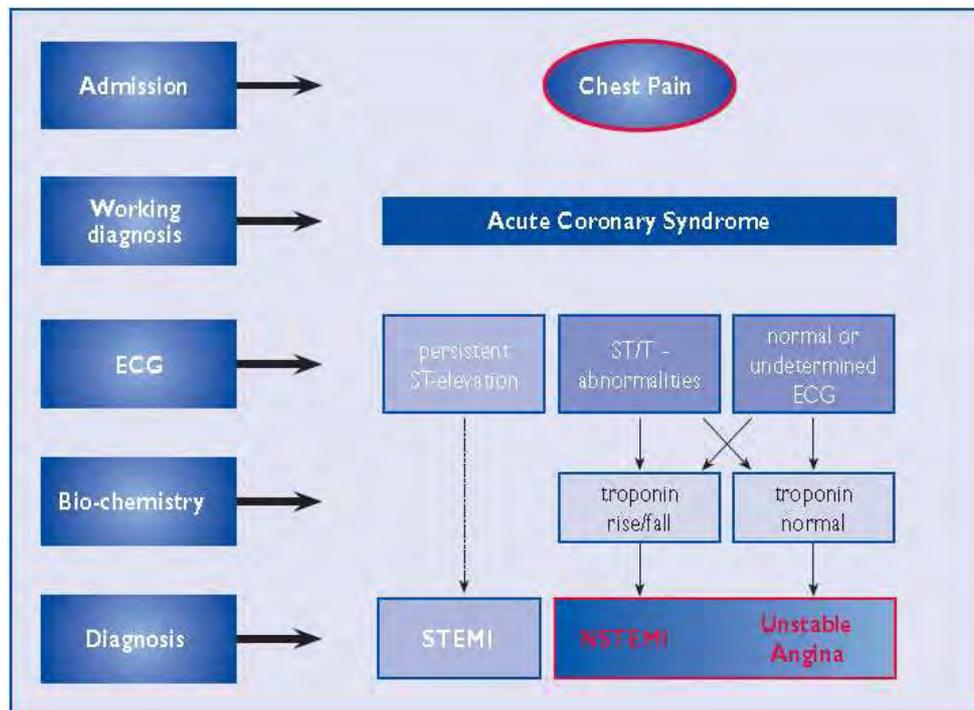


Figure 1 Le spectre des syndromes coronariens aigus ⁴

1.2 Épidémiologie et histoire naturelle

De nombreuses enquêtes et registres se sont attachés à évaluer l'incidence et le pronostic des SCA ^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

Il a ainsi été démontré que l'incidence annuelle des hospitalisations pour SCA non ST+ est de l'ordre de 3 pour 1000 habitants, avec une incidence de la maladie très variable entre les pays européens (fort gradient ouest-est,

avec une incidence et un taux de décès plus importants en Europe centrale et orientale).

Dans l'ensemble, ces registres suggèrent également que l'incidence annuelle des SCA non ST+ est supérieure à celle des SCA ST+.

Le rapport entre les deux a néanmoins changé au fil du temps, avec un taux de SCA non ST+ augmentant par rapport à celui de SCA ST+, sans qu'aucune explication univoque n'accompagne cette évolution ¹³.

Une hypothèse avancée est celle d'un plus grand effort réalisé ces vingt dernières années pour prévenir l'apparition de la maladie coronaire ^{14,15,16,17}.

Une autre hypothèse est celle du vieillissement de la population, les patients atteints de SCA non ST+ étant généralement plus âgés que ceux atteints de SCA ST+

Concernant le pronostic des patients atteints de SCA, les données de la littérature montrent que :

- 1) La mortalité hospitalière est plus élevée chez les patients atteints de SCA ST+ que chez ceux atteints de SCA non ST+ (7% vs 5%) ^{18,19}
- 2) Ce taux de mortalité se rejoint à 6 mois dans les 2 groupes (12% vs 13%)^{18,19}
- 3) Le suivi à long terme montre que le taux de décès à 4 ans est deux fois plus élevé dans le groupe SCA non ST+ ²⁰.

Ainsi, en contraste avec le SCA ST+ où l'essentiel de la mortalité survient en pré hospitalier ou durant les premières heures d'hospitalisation, dans le SCA non ST+ la mortalité semble plutôt s'étaler dans les mois ou années suivant l'évènement.

Ces différences de pronostic à moyen et long terme peuvent être dues à des profils de patients différents, ceux atteints de SCA non ST+ ayant tendance à être plus âgés et avec plus de comorbidités, en particulier le diabète et l'insuffisance rénale.

Cette différence pourrait également être due à une atteinte coronaire et artérielle plus diffuse, ou à la persistance de facteurs déclenchants tels que l'inflammation ^{21,22}.

Ces données épidémiologiques incitent donc à un traitement pharmacologique et à des mesures de prévention secondaire au moins aussi actives chez les patients atteints de SCA non ST+ que chez ceux atteints de SCA ST+.

1.3 Physiopathologie

1.3.1 Histoire naturelle de l'Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie fibroproliférative, immunoallergique, chronique et multifocale, touchant les artères de moyen et gros calibre, et principalement causée par l'accumulation de lipides ²³ .

La maladie coronaire comporte deux phases distinctes:

- 1) **Une phase stable**, longue et progressive, de rétrécissement luminal (athérosclérose) pouvant s'étendre sur des dizaines d'années
- 2) **Une phase instable**, brutale et dynamique, au cours de laquelle cette progression lente se conclut de manière soudaine et imprévisible, par une occlusion coronaire aiguë (thrombose, spasme, ou les deux).

Ainsi, les lésions coronaires symptomatiques contiennent un mélange variable de plaques athéroscléreuses chroniques et de thrombose aiguë. Cette entité est appelée l'athérothrombose.

De manière schématique, l'athérosclérose prédomine dans les lésions responsables de l'angor chronique stable, alors que la thrombose constitue la composante essentielle des lésions coupables de SCA ^{24,25}.

La thrombose coronaire est induite par une rupture ou une érosion de plaque athéroscléreuse, avec ou sans vasoconstriction concomitante, entraînant une réduction brutale et critique du flux coronaire.

Dans le processus complexe de la rupture de plaque, il a été démontré que l'inflammation jouait un rôle physiopathologique central.

Dans de rares cas néanmoins, le SCA peut avoir une étiologie non athéroscléreuse telle que l'artérite, le traumatisme, la dissection, la thromboembolie, les anomalies coronaires congénitales, l'abus de cocaïne, et les complications du cathétérisme cardiaque.

Les éléments physiopathologiques jouent un rôle clé dans la compréhension des stratégies thérapeutiques qui seront évoquées plus loin.

1.3.2 La plaque vulnérable

Les plaques d'athérome ayant tendance à l'instabilité ont les caractéristiques suivantes ²⁶:

- Noyau lipidique important recouvert d'une chape fibreuse fine
- Faible densité de cellules musculaires lisses
- Forte concentration de cellules inflammatoires

La vulnérabilité de la plaque peut aussi dépendre de son emplacement et de sa taille, ainsi que de l'impact de l'écoulement sur la surface luminale de la plaque.

Au niveau cellulaire, la chape fibreuse recouvrant la plaque comporte habituellement une forte concentration de collagène de type I, pouvant ainsi supporter de fortes contraintes sans se rompre.

Il existe un équilibre dynamique permanent entre synthèse et dégradation de ce collagène par des protéases médiées par les macrophages activés.

Un déséquilibre de cet état semble être en cause dans la rupture de plaque, puisque les études cellulaires ont montré que la concentration en macrophages activés était six à neuf fois plus élevée dans les plaques rompues que dans les plaques stables ²⁷.

1.3.3 La thrombose coronaire

Le rôle central joué par la thrombose dans le survenue du SCA a été largement établi d'après séries autopsiques ^{28,29} et détection angiographique de thrombi au niveau des lésions coupables ³⁰.

En outre, la détection des marqueurs de génération de thrombine et de l'activation plaquettaire ³¹, ainsi que l'amélioration des patients sous traitements antithrombotiques, sont là pour étayer le rôle primordial de la thrombose dans le SCA.

La thrombose coronaire dans les SCA se développe habituellement au niveau d'une plaque vulnérable.

Le noyau riche en lipides exposé après rupture de la plaque est très thrombogène et possède une forte concentration de facteur tissulaire ³².

La thrombose induite sur le site de rupture ou d'érosion de plaque conduit à des changements rapides dans la sévérité de la sténose pouvant causer, schématiquement, une occlusion coronaire sub-totale (SCA non ST+) ou totale (SCA ST+).

Du point de vue anatomopathologique, le thrombus est riche en plaquettes dans le SCA non ST+, alors qu'il est riche en fibrine dans le SCA ST+.

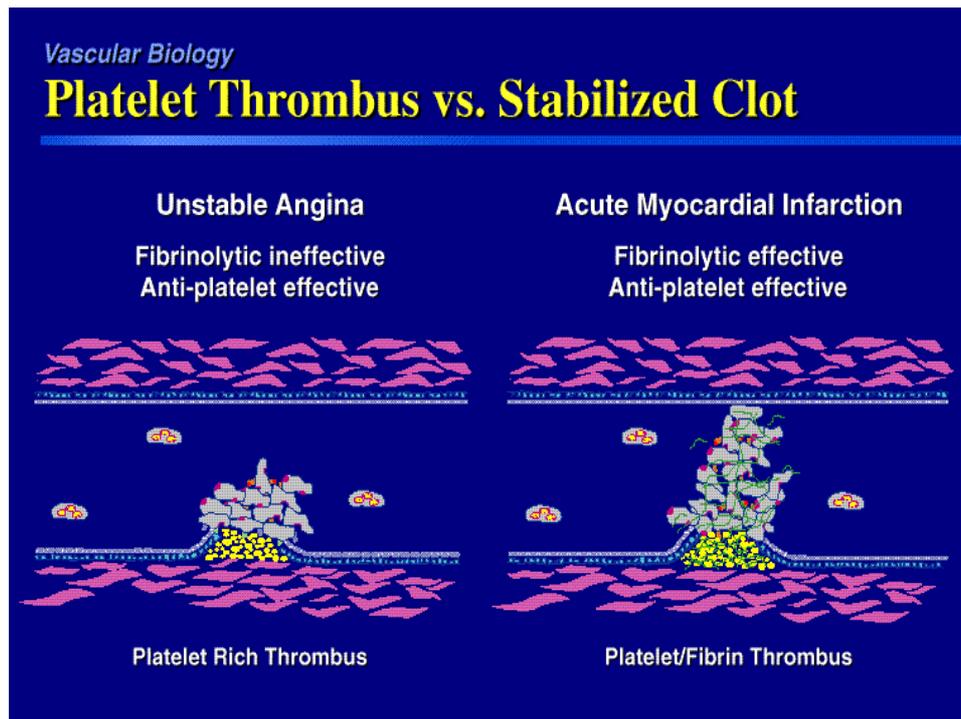


Figure 2 Thrombus dans le cadre des SCA ST+ et non ST+

Dans le cas particulier du SCA non ST+, la thrombolyse spontanée peut expliquer les épisodes transitoires d'occlusion complète du vaisseau thrombotique. Par ailleurs, le thrombus riche en plaquettes peut se fragmenter en petites particules, embolisant en distalité et pouvant obstruer les artérioles et les capillaires.

Ces deux mécanismes sont à l'origine, dans le cas de l'IDM non ST+, de la formation de zones de nécrose myocardique limitées, avec libération de marqueurs sériques de nécrose myocardique ^{28, 29}, dont la détection biologique signe, à posteriori, le diagnostic d'IDM non ST+ ³³.

1.3.4 Vasospasme et dysfonction endothéliale

Des variations minimales du tonus coronaire peuvent sérieusement altérer la perfusion myocardique et provoquer ainsi un débit insuffisant au repos ou à l'effort.

Ces vasospasmes surviennent principalement au niveau des sites de rupture ou d'érosion de plaques, et ont pour origine une libération locale de substances vasoconstrictrices ^{34,35} :

- Le thromboxane A2 et la Thrombine, libérés par les plaquettes et le thrombus intra-coronaire
- L'Acétylcholine et la Méthacholine, libérées par l'endothélium coronaire altéré

1.3.5 Mécanismes secondaires

Plusieurs facteurs cliniques extra-coronaires peuvent engendrer un SCA « fonctionnel », avec ou sans sténose coronaire préexistante, par inadéquation entre apports et besoins myocardiques :

- Les situations d'augmentation de la consommation myocardique en oxygène : fièvre, tachycardie, hyperthyroïdie, état hyper adrénérgique, augmentation de la post-charge du ventricule gauche (hypertension, sténose aortique)
- Les situations de diminution des apports myocardiques en oxygène : anémie, insuffisance cardiaque, bradycardie, tachycardie (en particulier ACFA rapide), hypoxémie et méthémoglobinémie.

1.3.6 Conséquences myocardiques

Des études anatomopathologiques menées chez les patients victimes de SCA non ST+ ont montré un large éventail d'atteintes présentées au niveau du myocarde vascularisé par l'artère coupable.

Celui-ci peut en effet être normal ou présenter différents degrés de nécrose.

La nécrose est attribuée à des épisodes répétés d'embolisation du thrombus en distalité du site de rupture de plaque, ou à des épisodes transitoires d'occlusion coronaire complète au niveau du site de rupture ^{28, 29}.

En pratique clinique, cette nécrose est détectée par une élévation, généralement faible, de la troponine T ou de la troponine I cardiaque.

L'évènement peut alors, en cas de contexte clinique évocateur, être classé comme IDM (selon la définition universelle actuellement en vigueur) ³³, avec des implications cliniques concernant le pronostic à court terme et le choix de la stratégie thérapeutique.

1.4 Facteurs de risque de maladie coronaire

Ils ont été définis par l'étude FRAMINGHAM ³⁶ débutée en 1948. A partir de cette cohorte de 5 000 hommes et 4 000 femmes initialement indemnes de maladie coronaire, les facteurs de risques suivants ont été identifiés :

- L'âge : supérieur à 50 ans chez l'homme et à 60 ans chez la femme (dix ans après la ménopause).
- Le sexe masculin.
- Les antécédents familiaux de maladies coronariennes (femme apparentée de moins de 65 ans et / ou homme apparenté de moins de 55 ans),

- Le tabagisme.
- L'hypercholestérolémie : élévation du LDL-c et / ou baisse du HDL-c.
- L'hypertension artérielle,
- Le diabète,
- La sédentarité.

1.5 Diagnostic

1.5.1 Présentation clinique et anamnèse

Traditionnellement, plusieurs présentations cliniques ont été distinguées:

- Douleur angineuse, de repos, intermittente ou prolongée (>20 min)
- Angor de novo sévère avec éléments de Classe III de la classification de la Société canadienne de cardiologie ³⁷
- Angor crescendo par déstabilisation récente d'un angor stable avec des éléments de Classe III de la classification de la Société canadienne de cardiologie ³⁷

En pratique, la présentation clinique initiale d'un SCA non ST+ est une douleur de repos chez 80% des patients, et un angor de novo ou crescendo chez 20% des patients ³⁸.

Il est à noter que ces symptômes initiaux sont communs à tout SCA (ST+ ou non ST+).

Classiquement, d'autres symptômes peuvent accompagner la douleur thoracique, comme une diaphorèse, des signes digestifs, une dyspnée ou une syncope.

Néanmoins, il peut exister certains modes de présentation atypiques ³⁹, tels qu'une douleur épigastrique, une douleur d'allure pleurétique, ou une dyspnée isolée d'intensité croissante.

L'absence de douleur thoracique n'exclut donc pas le diagnostic.

Les présentations atypiques sont retrouvées le plus souvent chez les sujets jeunes (25-40 ans), les sujets âgés (>75 ans), les femmes, les diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques ^{39,40}.

En cas de doute diagnostique, certains critères permettent de renforcer l'hypothèse d'une atteinte coronaire ischémique :

- L'exacerbation des symptômes à l'effort et/ou leur soulagement au repos ou après prise de dérivés nitrés.
- Certaines données d'anamnèse telles que l'âge avancé, le sexe masculin, une atteinte athéroscléreuse connue extra-c coronaire, un diabète, une insuffisance rénale ou un antécédent personnel de maladie coronaire.

1.5.2 Outils diagnostiques

1.5.2.1 Examen physique

Il est le plus souvent normal. Il consiste à:

1) Eliminer les diagnostics différentiels :

- Cardio-vasculaires (en particulier rétrécissement aortique, mais également Embolie pulmonaire, Dissection aortique et Péricardite)
- Extracardiaques (pneumothorax, pneumonie, épanchement pleural, pancréatite, ulcère gastro duodénal).

2) Rechercher des signes de gravité de l'atteinte ischémique tels qu'une insuffisance cardiaque, une instabilité hémodynamique ou rythmiques qui sont de mauvais pronostic et doivent inciter à un traitement plus rapide et plus agressif.

3) Rechercher des facteurs précipitants tels qu'une anémie ou une hyperthyroïdie

1.5.2.2 Électrocardiogramme

L'ECG de repos 18 dérivations est l'outil diagnostique de première ligne dans l'évaluation des patients suspects de SCA.

Il doit être interprété dans les 10 minutes suivant le premier contact médical ⁴¹ et permet en premier lieu de distinguer un SCA ST+ d'un SCA non ST+.

La comparaison de ce tracé avec un ECG de référence est particulièrement précieuse chez les patients présentant un antécédent d'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'IDM.

En l'absence de modifications électriques sur le premier tracé, des enregistrements supplémentaires devront être réalisés ultérieurement, au moins à H+6 et H+24 de l'entrée, ainsi qu'en cas de récurrence symptomatique.

Des modifications dynamiques du segment ST, ainsi qu'une évolution de l'onde T sont des indicateurs d'une atteinte ischémique instable et évolutive, de plus mauvais pronostic ⁴² et ¹⁸.

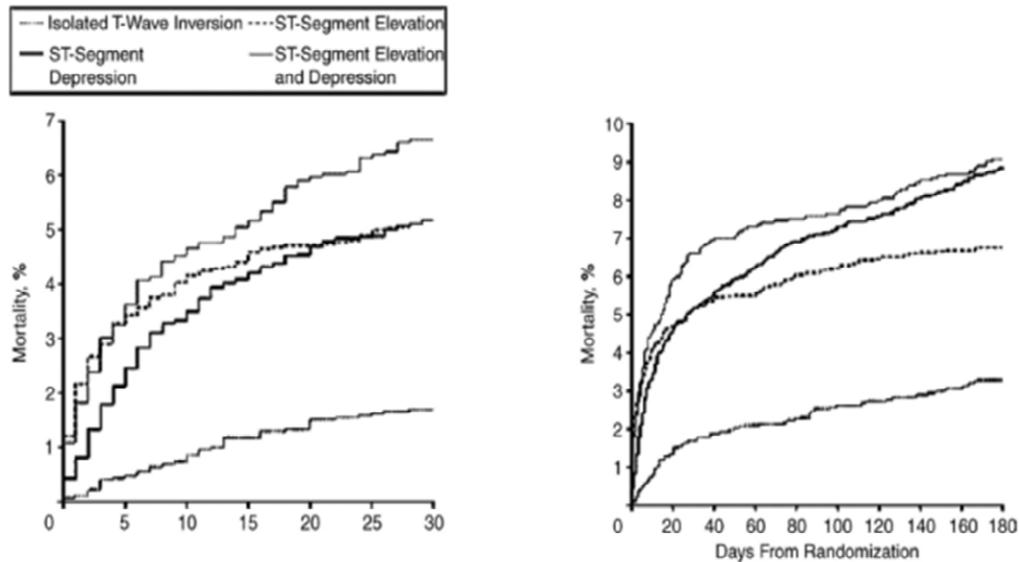


Figure 3 Relation mortalité / modifications électriques ⁴³

De même, le nombre de dérivation montrant une dépression du ST, ainsi que l'importance de cette dépression sont corrélés à l'ampleur, à la gravité et au pronostic de l'atteinte ischémique ⁴⁴.

Il convient de noter qu'un ECG normal n'exclut pas le diagnostic de SCA non ST+.

Deux grandes études ont montré que 3 à 5% des patients consultant aux urgences après avoir ressenti une douleur thoracique, avec un premier ECG postcritique normal, présentaient finalement un IDM ^{45,46}.

Il est également à noter qu'une douleur thoracique typique avec ECG per critique 12 dérivation normal peut se rencontrer en cas d'ischémie dans le territoire de l'artère circonflexe (modifications pouvant cependant se révéler en V3R - V4R ainsi qu'en V7-V9).

Chez les patients ne présentant pas de douleur thoracique typique, sans insuffisance cardiaque, avec ECG et dosages répétés de bio marqueurs normaux, la réalisation d'un tracé électrocardiographique d'effort avant sortie a, en cas de normalité, une haute valeur prédictive négative ⁴⁷.

1.5.2.3 Marqueurs biochimiques

Les troponines cardiaques T et I sont les marqueurs privilégiés de lésion myocardique, car ils sont plus spécifiques et plus sensibles que les marqueurs cardiaques traditionnels tels que les CPK et CPK-MB ⁴⁸.

Les cinétiques de relargage de ces marqueurs après IDM sont également différentes.

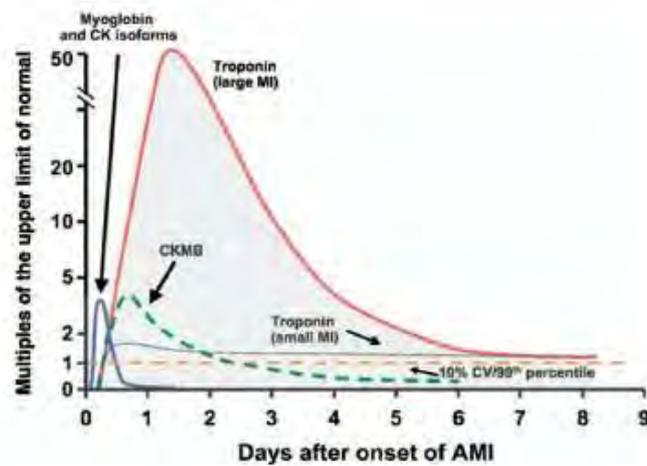


Figure 4 Cinétique d'élévation des marqueurs sériques de nécrose ⁴³

L'élévation de la troponine reflète une nécrose cellulaire myocardique irréversible résultant généralement, en cas d'IDM non ST+, d'une embolisation distale du thrombus riche en plaquettes à partir du site de rupture de plaque.

Cette élévation permet au final, en cas de contexte évocateur, d'étiqueter l'épisode comme un IDM, conformément à la définition universelle actuellement en vigueur ³³.

La troponine est également le meilleur biomarqueur pour prédire le risque de décès et de récurrence d'IDM hospitalier, à court terme (30 jours), ainsi qu'à long terme (1 an et au-delà) ^{49, 50, 51, 52}.

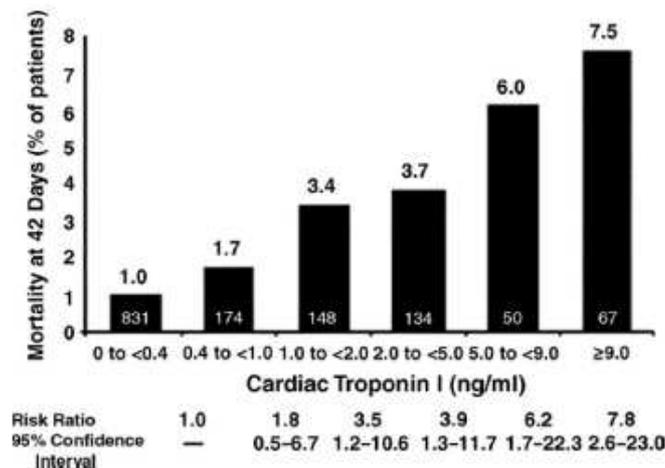


Figure 5 : Pronostic du SCA en fonction du niveau d'élévation de la troponine ⁴³

Chez les patients ayant présenté un IDM non ST+, l'augmentation de la troponine dans le sang périphérique peut survenir dès 3-4 heures post douleur. Néanmoins, chez de nombreux patients, l'augmentation des troponines sera détectée dans un délai plus long.

Afin de prouver ou d'exclure un IDM, des prélèvements sanguins doivent être répétés à 6 et 12 heures après la dernière douleur thoracique ⁵³.

En dehors de tout syndrome coronarien aigu, de nombreuses situations cliniques peuvent être associées à une élévation de troponine :

- Insuffisance cardiaque congestive
- Crise aiguë hypertensive
- Tachycardie ou bradycardie
- Embolie pulmonaire
- Myocardite
- AVC ou hémorragie sous-arachnoïdienne
- Dissection aortique
- Cardiomyopathie hypertrophique
- Contusion myocardique
- Syndrome de Tako-Tsubo
- Tous les états de choc, notamment septique

Dans ce cas, cette élévation ne doit pas être considérée comme un « faux-positif », mais reflète la grande sensibilité de ce marqueur pour détecter une nécrose cellulaire myocardique.

Les seuls cas réels de faux-positifs en l'absence de point d'appel pour un SCA sont l'insuffisance rénale (généralement quand les taux de créatinine sérique sont supérieurs à 25 mg/L), la rhabdomyolyse et les brûlures étendues.

Concernant le pronostic, outre l'élévation de la troponine, l'élévation des marqueurs d'inflammation (hsCRP) ^{54,51,55,56}; de dysfonction ventriculaire (NT-proBNP) ^{51,57,58}; et de dysfonction rénale (Créatinine ^{51, 59,60} et Cystatin C ⁶¹) sont des facteurs de mauvaise évolution à court, moyen ou long terme.

1.5.2.4 Imagerie non invasive

L'échocardiographie est un examen simple et systématique qui a un rôle diagnostique et pronostique important :

- Une hypokinésie ventriculaire gauche systématisée peut être détectée et est en faveur d'une ischémie
- Les diagnostics différentiels tels que la sténose aortique, la dissection aortique, l'embolie pulmonaire, la péricardite liquidienne ou la cardiomyopathie hypertrophique peuvent être éliminés ⁶²
- La mise en évidence d'une dysfonction VG chez un patient atteint de cardiopathie ischémique est un facteur de mauvais pronostic

L'échocardiographie de stress ⁶³, la scintigraphie de stress ^{64,65} et l'IRM ⁶⁶ permettent en outre, chez les patients stabilisés, d'obtenir des preuves objectives d'ischémie.

1.5.2.5 Coronarographie

Cet examen permet le diagnostic de certitude d'atteinte coronaire macro vasculaire, ainsi que l'évaluation des caractéristiques et de la localisation de la lésion coupable et des autres lésions.

Cet examen est donc essentiel si une revascularisation est envisagée.

Il permet également une évaluation pronostique, les patients pluri tronculaires ou avec atteinte du Tronc Coronaire Gauche étant les plus à risque d'événements ⁶⁷.

1.5.3 Scores de risque

1.5.3.1 Score de risque ischémique

Différents scores de stratification du risque ischémique, utilisables au lit du patient, ont été développés et validés parmi de larges registres de patients : GRACE ^{5, 66, 39}, TIMI ⁴², FRISC ⁸⁸ et PURSUIT ¹⁰⁵. Sur la base de comparaisons directes ⁶⁸, le score de GRACE ⁶⁹ ressort comme étant le score le plus performant à utiliser en pratique de routine.

Il permet de prédire, de manière indépendante, les risques de décès hospitalier et de décès à 6 mois en distinguant 3 niveaux de risque ischémique (faible, intermédiaire et élevé).

Ce score simple est basé sur des critères cliniques, électriques et biochimiques pouvant être recueillis rapidement et facilement à l'entrée et à la sortie du patient.

Risk category (tertile)	GRACE risk score	In-hospital death (%)
Low	≤108	<1
Intermediate	109-140	1-3
High	>140	>3
Risk category (tertile)	GRACE risk score	Post-discharge to 6-month death (%)
Low	≤88	<3
Intermediate	89-118	3-8
High	>118	>8

Tableau 1 Score de GRACE ⁴

1.5.3.2 Score de risque hémorragique

Le saignement est associé à un pronostic défavorable dans le SCA non ST+ ⁴.

Le score de risque hémorragique CRUSADE ⁷⁰ est le plus répandu et a une précision relativement élevée pour estimer le risque de saignement en intégrant des variables d'admission et de traitement.

Algorithm used to determine the risk score of CRUSADE In-Hospital major bleeding	
Predictor	Score
Baseline haematocrit, %	
<31	9
31–33.9	7
34–36.9	3
37–39.9	2
≥40	0
Creatinine clearance, ^a mL/min	
≤15	39
>15–30	35
>30–60	28
>60–90	17
>90–120	7
>120	0
Heart rate (b.p.m.)	
≤70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥121	11
Sex	
Male	0
Female	8
Signs of CHF at presentation	
No	0
Yes	7
Prior vascular disease ^b	
No	0
Yes	6
Diabetes mellitus	
No	0
Yes	6
Systolic blood pressure, mmHg	
≤90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥201	5

Tableau 2 Score de risque CRUSADE ⁴

1.6 Traitements de la phase aigüe

Les options thérapeutiques décrites ici sont basées sur des preuves provenant de nombreux essais cliniques ou méta-analyses.

Elles sont majoritairement issues d'études anciennes réalisées chez des patients atteints d'angor instable (ancienne classification).

Tous les traitements décrits dans cette partie sont détaillés d'après leur grade de preuve au sein des dernières recommandations de la société européenne de cardiologie ⁴.

1.6.1 Traitement médicamenteux

1.6.1.1 Agents anti-ischémiques

Ces médicaments diminuent la consommation d'oxygène du myocarde par diminution de la fréquence cardiaque et/ou diminution de la pression artérielle et/ou diminution de l'inotropisme et/ou vasodilatation.

Globalement, le niveau de preuve de ces traitements à la phase aigüe du SCA non ST+ est faible.

1.6.1.1.1 Bétabloquants

- *Grade I-B pour la poursuite du traitement si classe KILLIP ≥ 3 et pour l'initiation du traitement si dysfonction VG ⁴*

Le niveau de preuve des bétabloquants à la phase aigüe du SCA non ST+ est relativement faible.

Leur intérêt supposé dans cette indication est fondé sur un nombre limité d'essais randomisés ayant montré des résultats contradictoires, sur des études de registre, et surtout sur la simple extrapolation de leurs résultats dans les autres tableaux cliniques de la cardiopathie ischémique.

Les bétabloquants inhibent de façon compétitive l'action myocardique des catécholamines en circulation.

Dans le cas du SCA non ST+, les principaux avantages supposés des bétabloquants sont liés à leurs effets sur les récepteurs beta-1 qui se traduisent par une diminution de la consommation d'oxygène du myocarde.

Deux essais randomisés menés en double aveugle ont comparé le traitement bétabloquant à un placebo dans l'angor instable (ancienne définition) ^{71, 72}.

Une méta-analyse de ces essais (méta-analyse de Yusuf ⁷³) suggère que le traitement bétabloquant est associé à une réduction de 13% du risque d'évolution vers un infarctus du myocarde sans modification significative de la mortalité.

Dans le registre CRUSADE, la surveillance du traitement des patients atteints d'IDM non ST+ ou d'angor instable dans 509 hôpitaux américains de 2001 à 2004, a montré que les patients ayant reçu des bétabloquants à la phase aigüe ont vu, après ajustement pour le risque, une réduction de 34% de leur mortalité hospitalière (3,9% vs 6,9%, P 0,001) ⁷⁴

Le bienfondé de l'utilisation des bétabloquants dans le SCA non ST+ peut également résulter de l'extrapolation de l'étude randomisée MIAMI ⁷⁵ ayant étudié un bétabloquant, le métoprolol, en phase aigüe d'IDM (avec ou sans

onde Q, ancienne définition), et qui a mis en évidence une diminution de 29% de la mortalité à 15 jours des patients à haut risque traités par métoprolol. Le pic des marqueurs sériques de nécrose était également significativement plus faible chez les patients traités précocement par métoprolol.

De manière contradictoire, la principale réserve visant l'utilisation précoce (dans les 8 premières heures) des bêtabloquants dans l'IDM est extrapolée de l'étude COMMIT menée surtout chez des patients avec IDM ST+, qui a abouti à un taux significativement plus élevé de choc cardiogénique dans le métoprolol (5,0%) vs groupe de contrôle (3,9%; P, 0,0001) ⁷⁶.

La fréquence cardiaque cible à la phase aigüe sous traitement se situe entre 50 et 60 bpm.

1.6.1.1.2 Dérivés Nitrés

- *Grade I-C en traitement symptomatique de l'angor ou de l'insuffisance cardiaque* ⁴

Le niveau de preuve des dérivés nitrés à la phase aigüe du SCA non ST+ est faible.

Leur utilisation dans cette indication est largement fondée sur des considérations physiopathologiques et sur l'expérience clinique.

Leur action sur la circulation périphérique et coronaire permet une augmentation des apports et une diminution de la consommation myocardique en oxygène :

- Leur action veinodilatatrice conduit à une diminution de la pré-charge et du volume télédiastolique ventriculaire gauche, entraînant au final une diminution de la consommation en oxygène du myocarde
- La dilatation des artères coronaires normales et athéroscléreuses permet d'augmenter le débit collatéral coronarien

Aucun essai randomisé contre placebo n'existe pour confirmer l'efficacité de cette classe médicamenteuse pour réduire le risque d'événements cardiaques majeurs.

Alors qu'une analyse de l'étude TIMI-7 n'a pas montré d'effet protecteur du traitement oral chronique par nitrés pour prévenir l'angor instable ou l'IDM ⁷⁷, le registre GRACE a simplement montré que l'utilisation chronique de nitrés était associée à un basculement des IDM ST+ en faveur des IDM non ST+, et à une moindre libération de marqueurs de nécrose myocardique ⁷⁸.

Chez les patients hospitalisés pour SCA non ST+, les dérivés nitrés par voie IV sont plus efficaces que par voie orale pour le soulagement des symptômes et la régression du segment ST ⁷⁹.

Une limitation à l'utilisation du traitement par nitrés est le phénomène de tolérance, qui est lié à la fois à la dose administrée et à la durée du traitement.

1.6.1.1.3 Inhibiteurs calciques

- *Grade I-B pour les dihydropyridines en traitement anti-ischémique symptomatique chez les patients déjà traités par bêtabloquants et Nitrés*⁴
- *Grade I-B pour les benzothiazépines et les phénylalkylamines en traitement anti-ischémique de 1ère intention en cas de contre-indication aux bêtabloquants*⁴
- *Grade III-B pour les dihydropyridines non associés à un traitement Bêtabloquant*⁴

Les inhibiteurs calciques ont tous un effet vaso-dilatateur. Certains possèdent en plus une action sur la conduction auriculo-ventriculaire et la fréquence cardiaque.

Il existe trois sous-classes d'inhibiteurs calciques : les dihydropyridines (tels que la nifédipine et l'Amlodipine), les benzothiazépines (tels que le diltiazem), et les phénylalkylamines (tels que le vérapamil).

Chaque sous-classe se différencie selon ses propriétés de vasodilatation, de diminution de la contractilité du myocarde, et de variation du délai auriculo-ventriculaire.

Toutes les sous-classes d'Inhibiteurs Calciques ont une action vasodilatatrice coronaire similaire.

La nifédipine et l'amlodipine, contrairement au diltiazem, produisent la vasodilatation artérielle périphérique la plus marquée.

Le niveau de preuve des inhibiteurs calciques à la phase aigüe du SCA non ST+ est dérivé d'études ayant évalué cette classe de médicaments dans l'angor instable (ancienne définition).

Ces études montrent généralement un effet symptomatique équivalent aux bêtabloquants^{80, 81}.

Dans l'étude HINT⁷², qui a comparé le nifédipine vs métoprolol et vs placebo, aucune différence statistiquement significative n'a été observée vs métoprolol. Il existait cependant sous nifédipine vs placebo, une tendance à un risque accru d'IDM ou d'angor récurrente, tandis que le traitement par métoprolol seul ou par metoprolol + nifédipine était associé à une réduction de ces événements.

1.6.1.2 Anti-thrombotiques

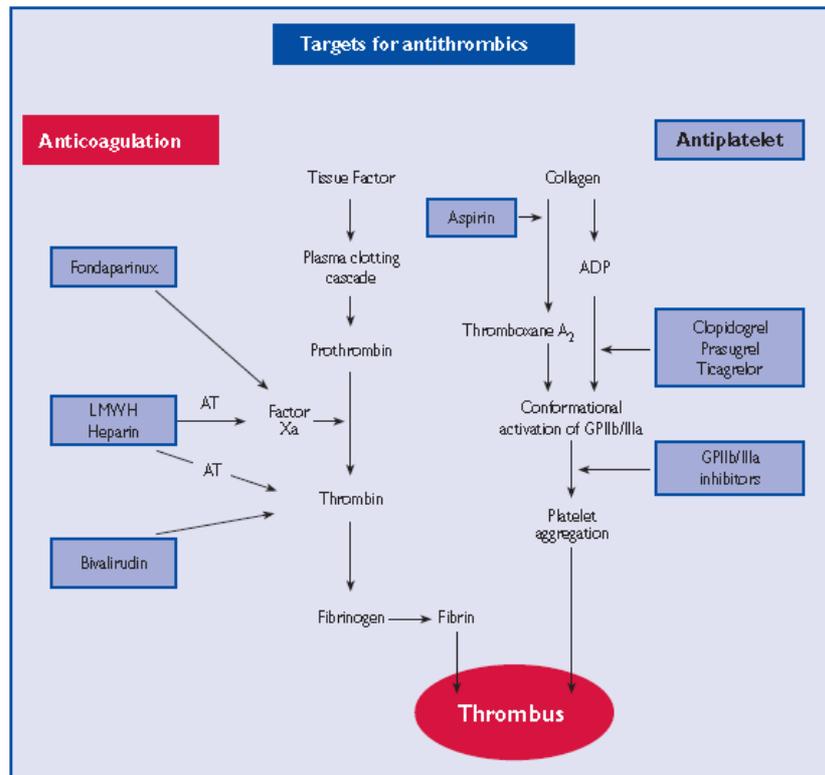


Figure 6 Site d'action des anti-thrombotiques ⁴

Le niveau de preuve des anti-thrombotiques à la phase aigüe du SCA non ST+ est beaucoup plus élevé que celui des anti-ischémiques.

1.6.1.2.1 Anticoagulants

- *Grade I-A en association aux antiagrégants plaquettaires* ⁴

Ils sont utilisés dans le traitement du SCA non ST+ pour inhiber la génération et/ou l'activité de la thrombine, aboutissant à une diminution de la synthèse de thrombine, et donc à une diminution de l'importance du thrombus.

Il existe des preuves évidentes que l'anticoagulation a une association anti-ischémique synergique avec les antiagrégants plaquettaire et que la combinaison des deux est plus efficace que chaque traitement seul ^{82,83}, si bien que le traitement anticoagulant ne se conçoit qu'associé à un traitement antiagrégant plaquettaire.

En contrepartie, il existe évidemment une augmentation du risque hémorragique par cette association.

Le risque hémorragique doit donc être rigoureusement évalué, afin de choisir entre un traitement antiagrégant plaquettaire seul ou associé à un traitement anticoagulant.

Outre le recueil du score de risque hémorragique CRUSADE, les facteurs de risque hémorragique connus au cours du SCA à chercher de manière systématique sont:

- Age > 75 ans
- Sexe féminin
- Poids < 60 kg
- Insuffisance rénale
- Antécédent d'AVC
- Intervention chirurgicale ou traumatisme récent
- Pathologie digestive potentiellement hémorragique (Ulcère, Diverticules, Néoplasie)
- Traitement par AVK

Des anticoagulants agissant à différents niveaux de la cascade de coagulation ont été étudiés dans le SCA non ST+ :

- L'HNF en perfusion intraveineuse
- Les HBPM en l'injection sous-cutanée
- Le fondaparinux en injection sous-cutanée
- Les Inhibiteurs directs de la Thrombine en perfusion intraveineuse

1.6.1.2.1.1 Héparine Non Fractionnée

- *Grade I-C en cas de non disponibilité ou de contre-indication d'un traitement par Fondaparinux ou Enoxaparine, objectif de TCA entre 50 et 70 secondes*⁴

Une méta-analyse de six essais à court terme comparant l'HNF à un contrôle (placebo ou non traités) dans l'indication de SCA non ST+ a montré une diminution significative du critère combiné décès / IDM de 33% dans le groupe HNF⁸⁴.

La réduction du risque d'IDM y a représenté la quasi-totalité de l'effet bénéfique.

Les inconvénients de l'HNF sont :

- Une marge thérapeutique étroite nécessitant des dosages répétés et peu pratiques
- Une perte potentielle d'efficacité en raison de la nécessité d'un cofacteur (antithrombine 3) et par une inhibition possible par les anticorps anti-PF3

- Un effet rebond (pro coagulant) à l'arrêt de l'administration, non contrôlé par les antiagrégants, et qui explique sa perte de bénéfice lors de son arrêt en absence de revascularisation préalable.

Il semble donc que les patients bénéficiant le plus du traitement par HNF soient ceux bénéficiant d'une revascularisation durant leur période de traitement par HNF ^{84,85,86}

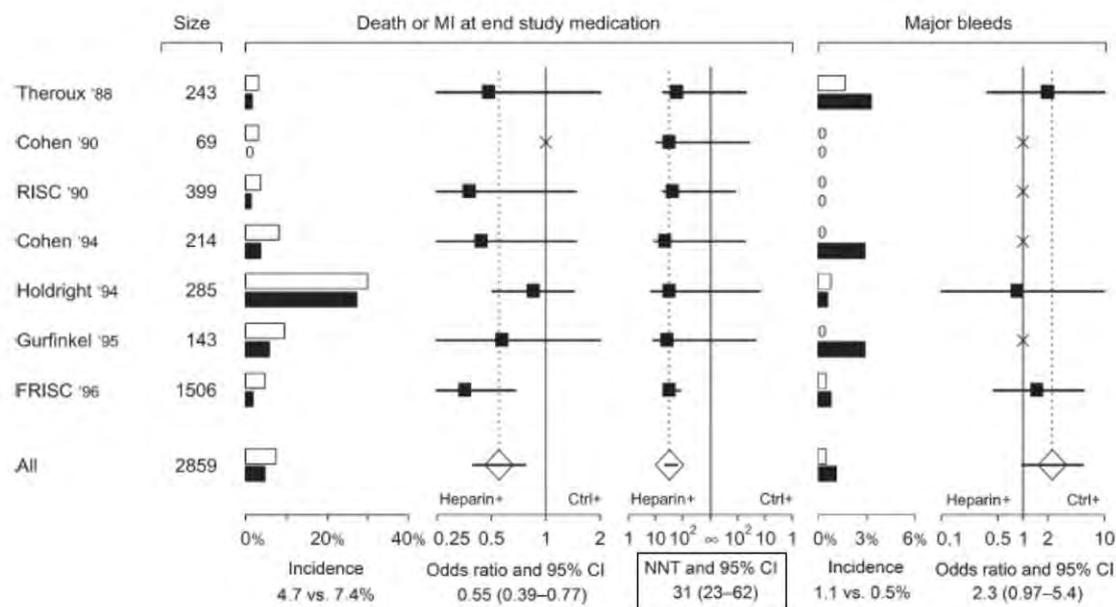


Figure 7 : Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué l'HNF

87

1.6.1.2.1.2 Les Héparines de Bas Poids Moléculaire

- Grade I-B pour l'Enoxaparine à la dose de 1 mg/kg en cas de non disponibilité du Fondaparinux ⁴

L'efficacité des HBPM chez les patients atteints d'angor instable (ancienne définition) et traités par aspirine a été évaluée vs placebo dans l'étude FRISC ⁸⁸ avec de la daltéparine à la dose de 120 UI / kg deux fois par jour.

Les résultats ont montré une réduction de 62% du risque de décès et d'IDM à 6 jours, avec un bénéfice absolu se maintenant au 40^{ème} jour. Ce résultat était néanmoins associé à une légère augmentation du risque hémorragique sous traitement.

Plusieurs essais ont par ailleurs évalué l'efficacité et la sécurité des HBPM en comparaison à l'HNF.

La daltéparine et la nadroparine se sont révélées aussi efficaces et sûres que l'HNF chez les patients traités par l'aspirine ^{89,90}.

L'énoxaparine (dose de 1 mg/kg par 12 heures en sous cutané) a été comparée à l'héparine non fractionnée (bolus de 70 UI/kg puis perfusion continue de 15 UI/kg par heure pour TCA entre 50 et 70 secondes) dans les études TIMI-11B et ESSENCE ^{91,92}.

Une méta-analyse de ces deux essais ⁹³ montre, sous enoxaparine, une réduction significative de 20% du risque de décès et d'IDM dès la 48^{ème} heure, différence se maintenant au 14^{ème} et au 43^{ème} jour, sans augmentation significative des complications hémorragiques majeures.

Il est à noter cependant que le taux de revascularisation dans les études ESSENCE et TIMI-11B étaient bien plus faibles qu'actuellement, ce qui a pu accroître la supériorité de l'HBPM sur l'HNF.

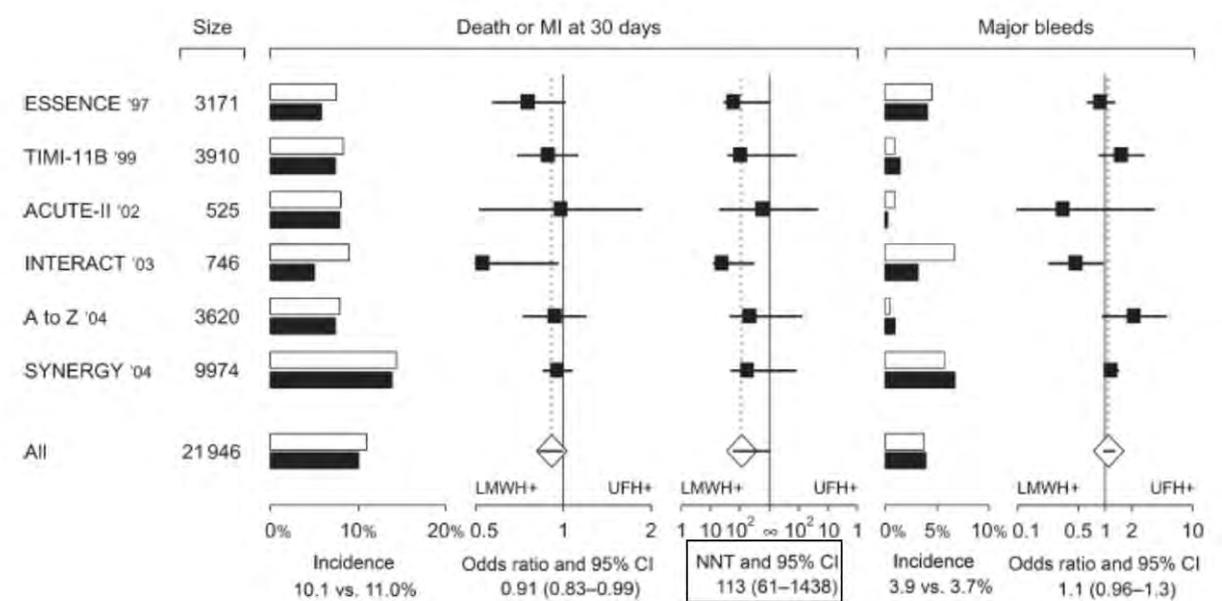


Figure 8 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué les HBPM ⁸⁷

1.6.1.2.1.3 Anti Xa purs: Le Fondaparinux

- Grade I-A à la posologie de 2.5 mg/jour ⁴

Le Fondaparinux est un pentasaccharide inhibant de façon dose-dépendante la génération de thrombine par effet anti-Xa pur.

L'étude OASIS-5 ⁹⁴ a montré une efficacité comparable du fondaparinux 2,5 mg/j s.c. vs énoxaparine 1 mg/kg par 12 heures sur le critère composite ischémique décès / IDM / ischémie réfractaire, avec une non infériorité à 9

jours et supériorité à 30 jours, tout en diminuant significativement le critère hémorragique (hémorragies majeures).

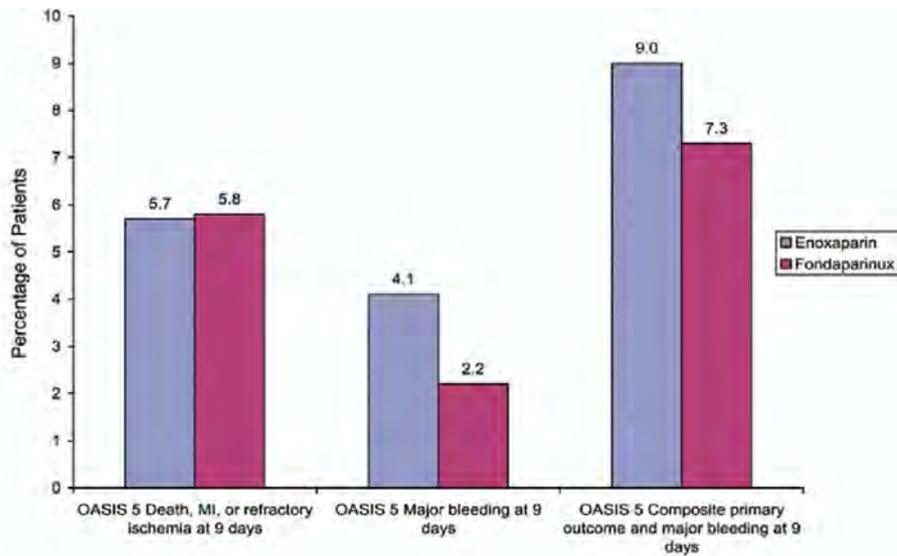


Figure 9 Résultats de l'étude OASIS 5 ⁴³

Il est cependant à noter que cette différence a pu être majorée par une durée maximale de traitement de huit jours, plus longue que la pratique actuelle, ce qui a pu majorer le sur-risque hémorragique lié à l'utilisation d'HBPM.

Au total, le nombre de patients à traiter était de 167 pour éviter un décès ou un IDM et de 53 pour éviter une hémorragie grave à 30 jours .

Il est enfin à noter qu'en cas de procédure interventionnelle, le risque de formation de thrombus dans le cathéter d'angioplastie doit faire associer l'HNF au fondaparinux ⁴.

1.6.1.2.1.4 Inhibiteurs directs de la thrombine : la bivaluridine

- *Grade I-B en cas de stratégie invasive urgente chez les patients à haut risque hémorragique* ⁴

Les antithrombiniques directs inhibent la conversion du fibrinogène en fibrine sans se lier aux protéines plasmatiques, et ont ainsi un effet anticoagulant prévisible, et estimé de façon fiable par les tests d'agrégation, notamment par mesure de l'ACT.

L'étude ACUTY ^{95,96} a comparé bivaluridine + anti-GP IIb/IIIa ou bivaluridine seule vs HBPM + anti-GP IIb/IIIa ou HNF + anti-GP IIb/IIIa chez des patients présentant un SCA non ST+ à risque ischémique modéré, prévus en stratégie invasive.

La bivaluridine seule vs héparine + anti-GP IIb/IIIa a ainsi montré une non infériorité concernant le critère composite ischémique à 30 jours (décès, IDM, revascularisation urgente pour ischémie), tout en réduisant l'incidence des hémorragies graves à 30 jours.

Les limites de cette étude sont :

- Le taux élevé (41%) de patients inclus dans l'étude sans élévation de troponine, ayant pu augmenter de façon prévisible le risque de saignement dans les groupes héparine + anti-GP IIb/IIIa, sans amélioration du risque ischémique
- L'absence de réduction du risque composite ischémique (décès ou évènement ischémique) à 30 jours dans le groupe bivaluridine seule.

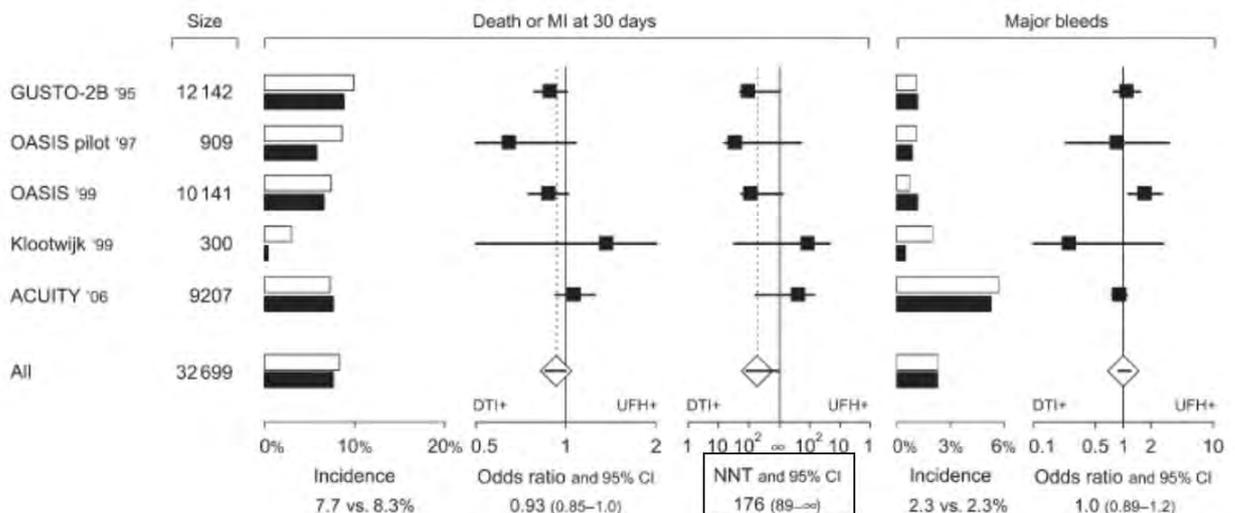


Figure 10 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué les inhibiteurs directs de la thrombine ⁸⁷

1.6.1.2.2 Antiagrégants plaquettaires

Comme vu précédemment, l'activation plaquettaire joue un rôle physiopathologique clé dans les SCA, et doit donc être inhibée le plus précocement possible.

Trois voies d'anti agrégation synergiques peuvent être associées :

1) **L'inhibition de la COX-1 Plaquettaire (Aspirine)**

Cela entraîne une inhibition de la formation de thromboxane A₂ et induit une inhibition fonctionnelle permanente des plaquettes

2) **L'inhibition de la liaison de l'ADP au récepteur P2Y₁₂ (Clopidogrel / Prasugrel / Ticagrelor)**

La liaison de l'ADP au récepteur plaquettaire P2Y₁₂ joue un rôle important dans l'activation et l'agrégation plaquettaires, amplifiant la réponse initiale des plaquettes à des lésions vasculaires.

3) **L'inhibition du récepteur GP IIb/IIIa (Abciximab / Eptifibatide / Tirofiban)**

Ces médicaments ciblent la voie commune finale de l'agrégation plaquettaire.

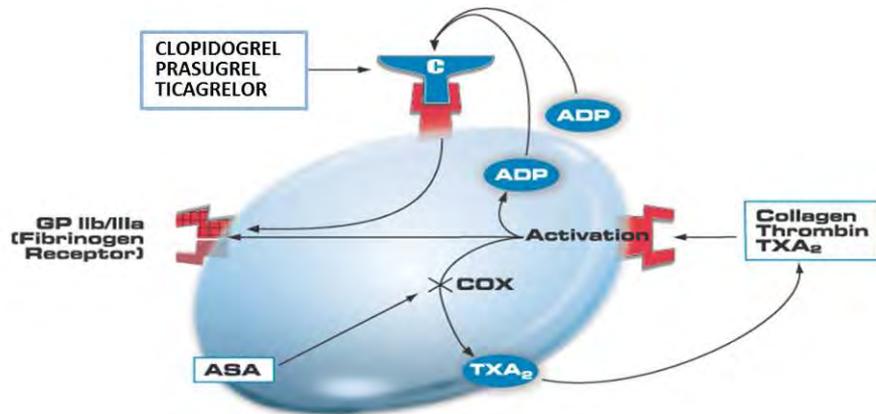


Figure 11 Cibles des antiagrégants plaquettaires

1.6.1.2.2.1 Anti-Cox1 plaquettaire: L'Aspirine

- *Grade I-A à la dose initiale IV de 150-300 mg* ⁴

Une méta-analyse ⁹⁷ menée dans le cadre de l'angor instable (ancienne définition) a montré que l'aspirine permet une réduction de 47 % des événements cardio-vasculaires (décès cardio-vasculaire, IDM, AVC).

Une dose initiale de 150-300 mg intra-veineux est recommandée pour diminuer le délai d'action de l'Aspirine ⁴

Les principaux effets secondaires de l'aspirine sont des effets intestinaux dose-dépendants, avec cependant moins de 1 % d'arrêt pour cause d'hémorragie digestive (étude CAPRIE)⁹⁸.

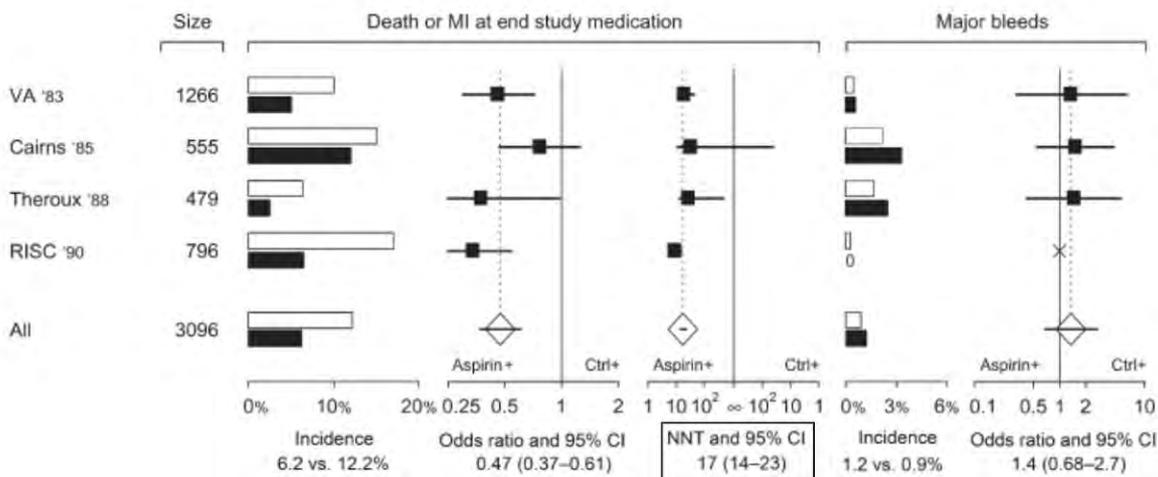


Figure 12 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué l'Aspirine ⁸⁷

1.6.1.2.2.2 Inhibiteurs du récepteur P2Y12

- Grade I-A, uniquement en association à l'Aspirine ⁴

1.6.1.2.2.2.1 Thiényopyridine pro-drogue: Le Clopidogrel

- Grade I-A en cas de non disponibilité ou de contre-indication d'un traitement par prasugrel ou ticagrelor ⁴

Parmi les thiényopyridines, le clopidogrel a détrôné la ticlopidine en raison d'une meilleure tolérance clinique associée à une efficacité comparable.

L'étude CURE ⁹⁹ a montré que dans l'angor instable (ancienne définition), le clopidogrel (dose de charge à 300 mg puis 75 mg/jour durant 9 à 12 mois), associé à l'aspirine à la posologie de 75-325 mg/jour vs aspirine seul, réduisait de façon significative le critère composite (décès cardio-vasculaire, IDM non mortel, AVC) de 34% à la 24^{ème} heure, et de 20% à un an.

Ce bénéfice restait significatif quel que soit le sous-groupe étudié (diabétiques, patients âgés, modification du segment ST, élévation ou non de la troponine).

L'association aspirine + clopidogrel permet une inhibition de l'agrégation plaquettaire de l'ordre de 40 à 60 % par action synergique (blocage de la formation du thromboxane A₂ et du récepteur de l'ADP)

Le prix à payer est une augmentation significative de 1% des saignements majeurs (sans augmentation significative des hémorragies fatales) dont 90% sont d'origine gastro-intestinale haute et dont l'incidence est directement proportionnelle à la posologie de l'aspirine.

En raison de ce sur-risque hémorragique, il est donc recommandé d'utiliser de faibles doses d'entretien d'aspirine (75 mg/j) en association au clopidogrel, et d'arrêter le clopidogrel 5 jours avant toute chirurgie de pontage aorto-coronaire ⁴.

L'étude CREDO ¹⁰⁰ a montré qu'une dose de charge initiale de clopidogrel supérieure ou égale à 300 mg (600 mg en cas d'angioplastie urgente) permettait de réduire son délai d'action et avait tendance (p=0.051) à diminuer la morbimortalité en cas d'angioplastie coronaire.

1.6.1.2.2.2.2 Thienopyridine pro-drogue : Le Prasugrel

- *Grade I-B chez les patients naïfs de traitement par inhibiteur du récepteur P2Y12, chez qui l'anatomie coronaire est connue et chez qui un traitement par angioplastie est envisagé* ⁴

Le prasugrel est une thiénoypyridine récente, dont l'avantage essentiel est, contrairement au clopidogrel, un délai d'action court et une absence de variabilité de réponse antiagrégante.

L'étude TRITON-TIMI38 ¹⁰¹ a récemment comparé le prasugrel (dose de charge 60 mg/jour puis 10 mg/jour) au clopidogrel (dose de charge 300 mg puis 75 mg/jour) en sus d'un traitement conventionnel par aspirine chez des patients présentant un SCA (ST+ ou non ST+) avec intention d'angioplastie avec stent (risque ischémique modéré ou élevé), naïfs de tout traitement par inhibiteur du récepteur P2Y12.

Il a été montré une plus constante efficacité du prasugrel conduisant à une supériorité sur le critère composite ischémique (décès cardio-vasculaires, IDM ou AVC), obtenu essentiellement grâce à une réduction significative du risque d'IDM, notamment par thrombose aiguë de stent.

Ce bénéfice a été obtenu au prix d'un sur-risque d'hémorragies majeures chez les patients à haut risque de saignement (âge supérieur à 75 ans, poids < 60 kg et antécédent d'AVC).

Le sous-groupe de patients semblant tirer le plus grand avantage d'un traitement par Prasugrel sans risque accru de saignement est celui des diabétiques.

1.6.1.2.2.2.3 Cyclopentyltriazolopyrimidine : Le Ticagrelor

- *Grade I-B chez tous les patients à risque ischémique modéré ou élevé, y compris en remplacement du clopidogrel* ⁴

Contrairement au clopidogrel et au prasugrel, le ticagrelor est un médicament directement actif.

Comme le prasugrel, il a un délai d'action plus rapide que le clopidogrel, mais également un délai de récupération fonction plaquettaire normale plus rapide ¹⁰².

Dans l'étude PLATO ¹⁰³, les patients présentant un SCA non ST+ à risque ischémique modéré ou élevé ou un SCA ST+ prévu pour une angioplastie primaire ont été randomisés pour recevoir soit 75 mg de Clopidogrel par jour, avec une dose de charge de 300 mg soit une dose de charge de 180 mg de Ticagrelor suivie de 90 mg deux fois par jour.

Au total, l'étude a inclus 11.067 patients ayant un diagnostic de sortie d'IDM non ST+ ou d'angor instable.

Dans la cohorte globale, le critère d'efficacité primaire composite (décès d'origine vasculaire, IDM ou AVC) a été réduit significativement de 11,7% dans le groupe Clopidogrel versus 9,8% dans le groupe Ticagrelor .

Dans l'ensemble il n'y avait aucune différence significative dans les taux de saignement majeur tels que définis par PLATO entre les groupes Clopidogrel et Ticagrelor.

Aucune différence significative de taux d'hémorragie mortelle n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Les saignements majeurs non liés à une chirurgie de pontage aorto-coronarien ont cependant été significativement augmentés de 3,8% dans le groupe clopidogrel et 4,5% dans le groupe ticagrelor.

La dyspnée et les pauses ventriculaires décrites sous Ticagrelor ¹⁰⁴ semblent être les principaux effets secondaires limitant l'utilisation de ce médicament.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Class	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine
Reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activation	Prodrug, limited by metabolization	Prodrug, not limited by metabolization	Active drug
Onset of effect^a	2-4 h	30 min	30 min
Duration of effect	3-10 days	5-10 days	3-4 days
Withdrawal before major surgery	5 days	7 days	5 days

Tableau 3 : Caractéristiques des nouveaux inhibiteurs du récepteur P2Y12 ⁴

1.6.1.2.2.3 Inhibiteurs de la Glycoprotéine IIB/ IIIA (= Anti-GP IIb/ IIIa)

- *Grade I-B directement en salle de cathétérisme chez les patients à faible risque hémorragique déjà sous bithérapie anti-agrégante en cas d'angioplastie à haut risque* ⁴
- *Grade IIa-C en « upstream thérapie » pour l'éptifibatide et le tirofiban, en association à l'aspirine chez les patients non chargés en inhibiteur du récepteur P2Y12* ⁴

- *Grade IIb-C en « upstream thérapie » pour l'éptifibatide et le tirofiban chez les patients à haut risque ischémique et à faible risque hémorragique avec ischémie évolutive* ⁴
- *Grade III-A pour une « upstream thérapie » en pratique de routine* ⁴

Les Anti-GP IIb/IIIa inhibent la phase finale commune de l'agrégation plaquettaire (interaction du fibrinogène avec son récepteur plaquettaire, la GP IIb/IIIa). Ce traitement n'est bénéfique que lorsque 90 % des récepteurs membranaires plaquettaires GP IIb/IIIa sont bloqués.

Plusieurs études se sont intéressées au bénéfice des anti GP-IIb/IIIa dans le cadre du SCA non ST+ avec divers critères d'inclusion (intention d'angioplastie ou non, « upstream » thérapie ou traitement débuté en salle, patient avec ou sans critères de gravité ischémique) :

- Etude PURSUIT ¹⁰⁵ pour l'éptifibatide
- Etudes PRISM ¹⁰⁶ et PRISM PLUS ¹⁰⁷ pour le tirofiban
- Etude GUSTO IV-ACS ¹⁰⁸ pour l'abciximab
- Etudes PARAGON-A ¹⁰⁹ et PARAGON-B ¹¹⁰ pour le lamifaban (non disponible).

La méta- analyse de Boersma ¹¹¹ a mis en évidence :

- Une réduction significative globale de seulement 9 % du critère combiné décès / IDM durant la phase de prise en charge médicale de l'angor instable (ancienne définition), sans bénéfice en l'absence de revascularisation et en diminuant significativement de 40% le risque de décès ou IDM chez les patients revascularisés par angioplastie
- Aucun bénéfice sur le taux de décès ou d'IDM au 30ème jour chez les patients sans élévation de troponine
- Une augmentation significative de 1 % des complications hémorragiques majeures sans augmentation des hémorragies intracrâniennes

L'étude GUSTO IV-ACS a montré que l'abciximab utilisé chez les patients sans intention de revascularisation dans les 48 heures augmentait significativement la mortalité précoce et le risque d'hémorragie majeure.

L'étude EPISTENT ¹¹² montre que les Anti-GP IIb IIIa ne constituent pas une alternative à l'utilisation d'endoprothèse coronaire, car il existe un effet synergique de cette association.

La récente étude EARLY ACS ¹¹³ a montré que l'administration systématique d'éptifibatide en amont de l'angioplastie (plus de 12 heures), comparativement à l'utilisation à la discrétion de l'opérateur en salle de

cathétérisme, augmente le risque hémorragique sans bénéfice en termes d'événements ischémiques .

En cas d'administration directement en salle de cathétérisme, l'abciximab doit être préféré à l'eptifibatide et au tirofiban car il est mieux évalué dans cette indication.

Au total, l'intérêt de cette classe en « upstream » thérapie dans le SCA non ST+ n'est convaincant que chez les patients à haut risque ischémique (principalement élévation troponine et diabétiques) avec risque hémorragique faible et intention d'angioplastie.

Au vu des données bibliographiques, la tendance actuellement est à une utilisation plus ciblée des anti-GP IIb/IIIa en « upstream » thérapie et à une utilisation plus fréquente uniquement en per-angioplastie, à la discrétion de l'opérateur.

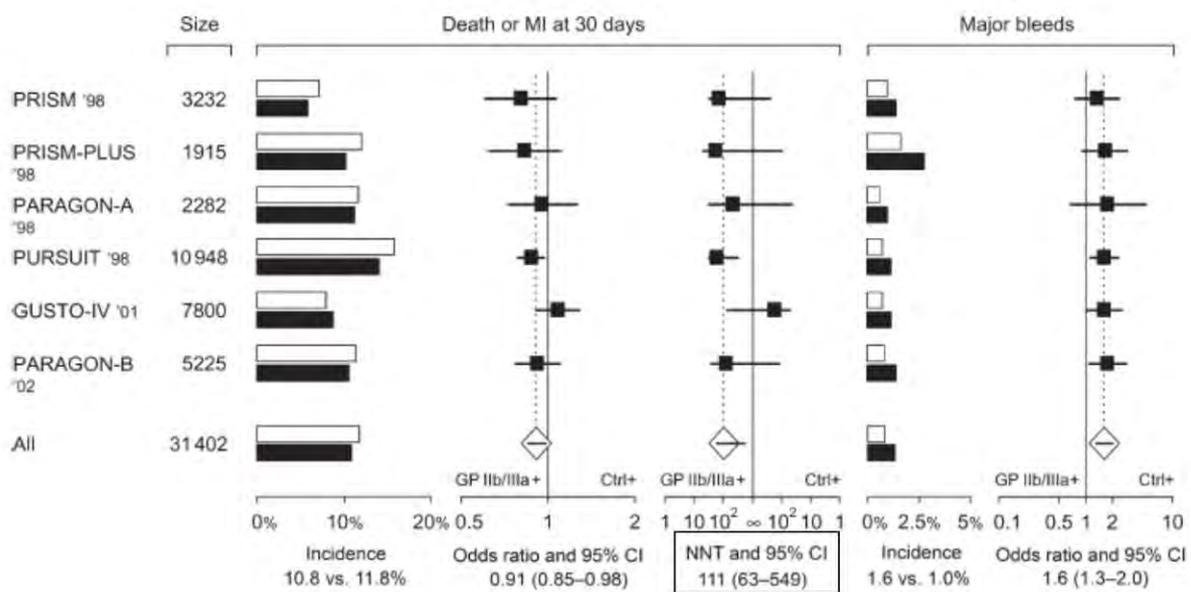


Figure 13 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant évalué les Anti-GP IIb IIIa ⁸⁷

1.6.2 La revascularisation coronaire

1.6.2.1 Coronarographie et Angioplastie coronaire

- Grade I-C en stratégie urgente < 2 heures chez les patients avec angor réfractaire ou insuffisance cardiaque ou instabilité hémodynamique ou arythmie ventriculaire menaçante ⁴

- Grade I-A en stratégie invasive précoce < 24 heures chez les patients à haut risque ischémique (Grace d'entrée > 140) ou élévation de troponine ou modification dynamique du ST ou de l'onde T ⁴

- *Grade I-A en stratégie invasive non urgente < 72 heures chez les patients à risque ischémique intermédiaire (Grace d'entrée entre 109 et 140) ou diabétique ou insuffisance rénale ou FEVG<40% ou angor post-IDM précoce ou angioplastie récente ou antécédent de pontage* ⁴

- *Grade III-C en stratégie invasive de routine sans documentation ischémique non invasive chez les patients à faible risque ischémique (Grace d'entrée < 109) ou aucun critère de risque ischémique élevé ou intermédiaire* ⁴

Deux études anciennes, TIMI IIIB ¹¹⁴ et VANQWISH ¹¹⁵ menées en intention de traiter, dans l'angor instable et dans l'infarctus sans onde Q (anciennes définitions), avant l'ère des stents et des anti GP IIb/IIIa, avaient montré un effet neutre voire délétère de la stratégie invasive.

Les résultats de ces études américaines étaient néanmoins difficilement interprétables devant les taux de cross over très élevés entre les groupes conservateurs et invasifs.

Ainsi, dans l'étude TIMI III B, 64% des patients du groupe conservateur bénéficiaient d'une coronarographie à 42 jours (réalisée d'ailleurs dans 90 % des cas avant même la sortie d'hospitalisation), alors que 48% des patients du groupe conservateur de l'étude VANQWISH étaient coronarographiés à un an et demi (angioplastie dans 2/3 des cas).

Secondairement, quatre études menées à l'ère de l'angioplastie par pose de stent et de l'utilisation d'anti GP IIb/IIIa, ont comparé stratégie invasive et stratégie conservatrice dans l'angor instable (ancienne définition) ou l'IDM non ST+.

Trois d'entre elles (FRISC II ¹¹⁶, TACTICS TIMI-18 ¹¹⁷ et RITA 3 ¹¹⁹) ont montré une supériorité, parfois très importante, de la stratégie invasive, alors qu'une seule (ICTUS ¹¹⁸) a montré une supériorité de la stratégie conservatrice :

- 1) L'étude FRISC II ¹¹⁶ (faible taux d'utilisation d'anti GP IIb/IIIa, ticlopidine en post angioplastie) a montré dans le groupe invasif :
 - Au 6^{ème} mois, une réduction significative de 22% du taux de décès ou IDM, de 43% de l'angor, de 37% des réhospitalisations et de 76% des revascularisations myocardiques tardives
 - A un an, une réduction significative de 43% de la mortalité et de 26% de l'incidence des IDM
- 2) L'étude TACTICS – TIMI 18 ¹¹⁷ (utilisation systématique d'anti GP IIb-IIIa, ticlopidine en post – angioplastie) a montré dans le groupe invasif à 6 mois une diminution significative de 18% du critère combiné ischémique (Décès, IDM ou ré hospitalisation pour angor)
- 3) L'étude RITA 3 ¹¹⁹ (utilisation d'anti GP IIb / IIIa et de thiényopyridine à la discrétion de l'opérateur) a montré dans le groupe invasif à 4 mois une réduction de 34% du risque ischémique composite (Décès / IDM / Angor réfractaire) sans modification significative du critère Décès ou IDM à 1 an (effectifs de relativement petite taille)

- 4) L'étude ICTUS ¹¹⁸ (charge de 300 mg de clopidogrel, anti GP IIb/IIIa en salle de cathétérisme, statines a forte dose) menée chez des patients à risque élevé (IDM non ST+) a montré à un an :
- Une absence de différence significative concernant le critère composite ischémique (décès / IDM non fatal / Ré hospitalisation pour angor)
 - Un taux de mortalité identique dans les deux groupes
 - Un taux d'IDM significativement augmenté de 50% dans le groupe stratégie invasive
 - Un taux de réhospitalisation significativement diminué de 30% dans le groupe stratégie invasive

Une des explications avancées pour expliquer ces résultats contradictoires avec les études précédentes a été l'utilisation systématique d'un traitement médical plus agressif par clopidogrel et statines à forte dose dans l'étude ICTUS.

Il apparait au vu de tous ces résultats, que la stratégie invasive est d'autant plus bénéfique que :

- Le profil de risque des patients est élevé
- L'angioplastie est réalisée avec pose de stent
- L'angioplastie est associée à un inhibiteur de la GP IIb/IIIa pour en limiter les complications aiguës précoces.

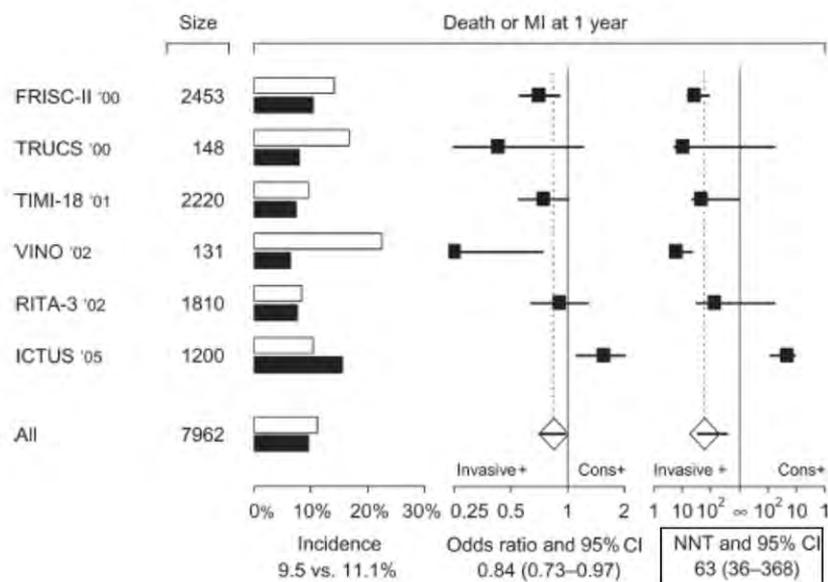


Figure 14 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant comparé stratégie invasive et stratégie conservatrice ⁸⁷

Plus récemment, d'autres études se sont portées sur le délai optimal entre le début de la prise en charge et l'angioplastie dans les SCA non ST+ :

- 1) L'étude ISAR-COOL ¹²⁰ comparant à 30 jours une stratégie invasive très précoce (moyenne de 2.4 heures) à une stratégie invasive très tardive (moyenne de 86 heures) chez des patients à haut risque ischémique (sous décalage du ST ou élévation de la troponine) traités par quadrithérapie anti-ischémique (aspirine / clopidogrel / tirofiban / héparine) a montré une diminution significative à 30 jours de 49.1% du critère composite ischémique (décès ou IDM)
- 2) L'étude TIMACS ¹²¹ comparant à 6 mois une stratégie invasive précoce (moins de 24 heures, médiane de 12 heures) en comparaison à une stratégie retardée (plus de 36 heures, médiane de 50 heures) a montré :
 - Une réduction de 35% du critère composite primaire (Décès / IDM / AVC) uniquement chez les patients à haut risque ischémique ayant bénéficié de la stratégie invasive précoce
 - Une réduction de 28% du critère composite secondaire (décès, récurrence d'IDM et AVC à 6 mois) dans le groupe stratégie invasive précoce, et ce quel que soit le risque ischémique initial.

Il ressort d'après ces résultats que le délai avant angioplastie doit être adapté au risque ischémique du patient, avec un délai d'autant plus court que le risque ischémique est élevé.

1.6.2.2 Chirurgie de pontage aorto-coronaire

- *Grade I-A pour une indication basée sur le statut clinique, la distribution de l'atteinte et les caractéristiques angiographiques selon le score SYNTAX après discussion médico-chirurgicale* ⁴

En extrapolant les données acquises dans l'angor stable, la chirurgie de pontage est classiquement supérieure à l'angioplastie dans certaines indications : sténose du Tronc Coronaire Gauche et atteinte tri tronculaire, d'autant plus qu'il existe une dysfonction VG ou un diabète sous-jacent.

Cependant, les études récentes SYNTAX ¹²² (Angioplastie du tronc commun isolé ou non avec stents actifs dans tous les cas) et CARDIA ¹²³ (patients diabétiques pluri tronculaires avec 71% de stents actifs), menées dans le contexte de l'angor stable et pour des indications traditionnelles de chirurgie par pontage, montrent des résultats d'angioplastie se rapprochant du pontage en terme de complications cardio-vasculaires, mais avec un taux de ré-intervention plus élevé en cas de stratégie par angioplastie.

A titre indicatif, la stratégie de revascularisation chirurgicale actuellement recommandée par l'AHA ⁴³ est la suivante :

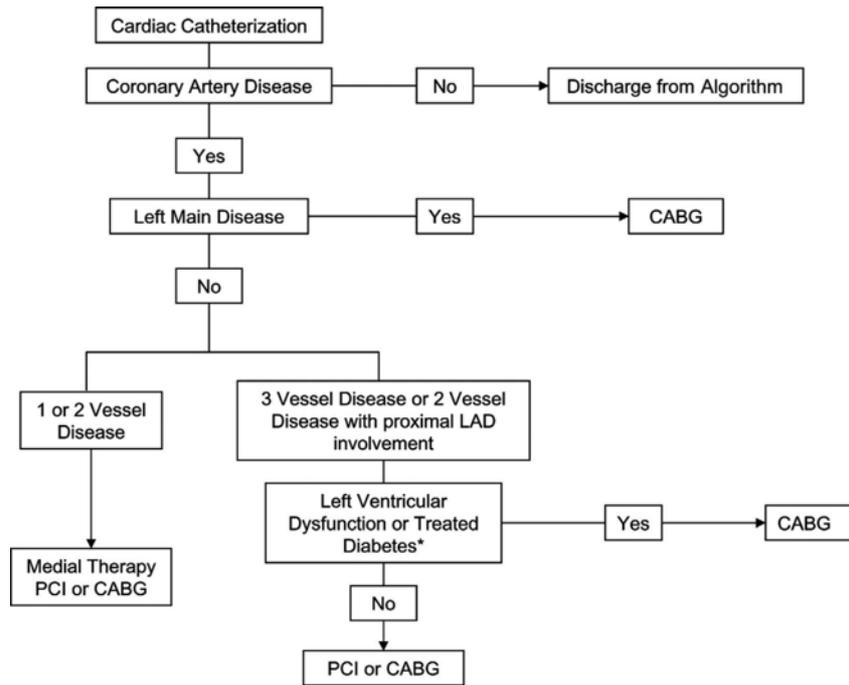


Figure 15 Indications de revascularisation par pontage aorto-coronaire d'après les recommandations nord-américaines ⁴³

Globalement, on estime actuellement à 10 % le taux de patients hospitalisés pour SCA non ST+ et bénéficiant finalement d'une revascularisation par pontage aorto-coronaire ¹¹⁸.

1.7 Ratio bénéfique/risque des traitements actuellement disponibles dans le SCA non ST+

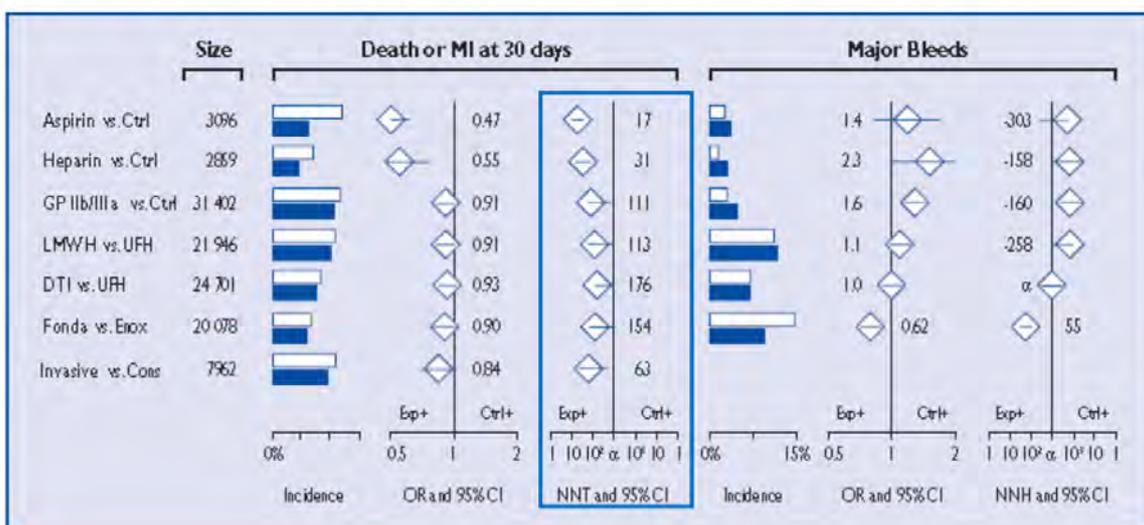


Figure 16 Décès / IDM et Saignements majeurs dans les grands essais ayant étudié les traitements actuellement disponibles en traitement du SCA non ST + ⁴

1.8 Traitements de prévention secondaire

Les patients victimes d'IDM non ST+ ou d'angor instable doivent, une fois sortis de l'hôpital, bénéficier d'un traitement préventif au long cours semblable à celui des patients victimes d'IDM ST+.

Plusieurs classes thérapeutiques comprenant les bêtabloquants, les antiagrégants, les statines, les IEC ont démontré une réelle efficacité en prévention secondaire.

Malgré le bénéfice démontré de ce traitement préventif, sa prescription et son suivi sont encore très éloignés des recommandations officielles.

1.8.1 Antiagrégants plaquettaires

1.8.1.1 Aspirine

- *Grade I-A à la dose de 75-100 mg /jour au long cours* ⁴

L'aspirine a démontré depuis longtemps son bénéfice dans la prévention secondaire des syndromes coronariens aigus.

L'étude RISC ^{124,125} montre que dépassée la phase aiguë d'angor instable (ancienne définition), les doses de 75-150 mg apportent un bénéfice identique aux doses supérieures tout en diminuant les événements hémorragiques.

Une méta-analyse ¹²⁶ portant sur plus de 18.000 patients a montré avec l'aspirine en prévention secondaire, une réduction relative de la mortalité cardiovasculaire de 17%, du taux de récurrence d'IDM non fatals de 34%, des accidents vasculaires cérébraux de 25% et une baisse des événements vasculaires de 25%.

En cas d'intolérance ou d'allergie, on peut remplacer l'aspirine par du clopidogrel au long cours avec une efficacité semblable à l'aspirine dans le post-IDM (étude CAPRIE ⁹⁸).

1.8.1.2 Inhibiteurs du récepteur P2Y12

- *Grade I-A pendant 12 mois post SCA en dose d'entretien associée à l'aspirine à la dose de 75 mg, en l'absence de risque hémorragique excessif* ⁴

Le clopidogrel associé à l'aspirine renforce le bénéfice de l'aspirine seule dans les suites d'un SCA non ST+ en diminuant de 20 % à 9 mois le risque cumulé de mortalité, de récurrence ischémique et d'accident vasculaire ischémique (étude CURE) ⁹⁹ .

Ce bénéfice se fait au détriment d'une augmentation des accidents hémorragiques dont le risque peut être ramené à celui de l'aspirine seule en

ne dépassant pas la dose de 75 mg d'aspirine en association avec 75 mg de clopidogrel.

Le bénéfice du Prasugrel et du Ticagrelor est illustré dans les études TRITON-TIMI 38 ¹⁰¹ et PLATO ¹⁰³ détaillées précédemment.

1.8.2 Bêtabloquants

- *Grade I-A au long cours en cas de FEVG<40%* ⁴

Tout comme à la phase aigüe, le niveau de preuve des bêtabloquants en prévention secondaire est relativement faible, car extrapolé d'études réalisées dans d'autres indications (IDM ST+, Angor stable et Insuffisance cardiaque).

La méta-analyse de Yusuf ¹²⁷, regroupant des études réalisées dans le cadre de l'IDM ST+, a montré sous bêtabloquant une réduction significative de 19% des récurrences d'IDM non mortels et une réduction significative de 16% des arrêts cardiaques réanimés.

Le bénéfice des bêtabloquants était d'autant plus marqué qu'ils étaient institués précocement sous réserve que le patient soit hémodynamiquement stable.

Toujours en extrapolant à partir de l'IDM ST+, il semblerait que les patients présentant les critères de gravité les plus sévères soient ceux qui bénéficient le plus du traitement bêtabloquant ¹²⁸.

Les mécanismes protecteurs invoqués associent un effet anti arythmique et une action anti-ischémique.

1.8.3 Statines

- *Grade I-B au long cours avec objectif de LDL-c < 0.7g/dl* ⁴

Le bénéfice des statines en prévention secondaire chez les coronariens a été bien établi depuis plus de 10 ans par les résultats des études 4S ¹²⁹ (diminution de 30% de la mortalité chez les patients coronariens) et CARE ¹³⁰ (diminution de 24 % du risque de décès d'origine coronaire ou d'IDM non mortel chez les patients en post IDM ST+).

Cependant, dans ces deux études, le traitement par statine était introduit à distance de tout évènement aigu.

L'effet bénéfique des statines semble essentiellement lié à l'abaissement du taux de LDL-c.

Ce point a été confirmé par l'étude HPS ¹³¹ (prévention secondaire chez des patients avec localisation athéromateuse coronaire, cervicale ou membres inférieurs) qui a retrouvé un bénéfice du traitement par statines chez tous les patients quel que soit leur âge et surtout quel que soit leur taux de cholestérol initial.

La baisse de la morbi-mortalité retrouvée dans cette étude, y compris chez les patients avec un taux de cholestérol normal à l'état basal, plaide en faveur d'un effet pléiotrope des statines, indépendant de la baisse du cholestérol.

L'étude MIRACL¹³² a comparé vs placebo l'intérêt d'un traitement par fortes doses de statines (Atorvastatine à 80 mg/jour) débuté entre J1 et J4 post SCA ST+. Il a été montré sous traitement une diminution significative de 17.5% du critère combiné large Décès / IDM non mortel / Arrêt cardiaque réanimé / Récidive angineuse sévère.

La tendance actuelle est à débiter un traitement par statines dès la phase hospitalière afin d'accroître le taux de prescription et l'observance au long cours. Un traitement par forte dose de statines peut se justifier d'après les résultats de l'étude MIRACL¹³².

1.8.4 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- *Grade I-A au long cours chez les patients diabétiques ou hypertendus ou insuffisants rénaux chroniques ou insuffisants cardiaques symptomatiques ou avec FEVG < 40%*⁴
- *Grade I-B chez tous les autres patients*⁴

Ils sont d'autant plus indiqués qu'il existe une dysfonction ventriculaire gauche.

Cependant, même en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche, les études HOPE¹³³ et EUROPA¹³⁴, menées chez le coronarien stable, ont montré que le ramipril et le perindopril étaient bénéfiques durant les 4 à 5 années d'observation, diminuant d'environ 20% la mortalité cardiovasculaire.

A noter que ces résultats ont été obtenus dans des études où les IEC étaient introduits à distance d'un événement aigu, et où de fortes doses d'IEC étaient utilisées (respectivement 10 mg de ramipril et 8 mg de perindopril), ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas en pratique courante.

L'étude PREAMI¹³⁵ a par ailleurs montré que l'utilisation systématique de perindopril à la dose de 8 mg/jour en post IDM chez des sujets âgés avec FEVG ≥ 40% est associée à une réduction significative du remodelage VG, sans amélioration des critères cliniques lors du suivi à un an.

1.8.5 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

- *Grade I-B, uniquement en cas d'intolérance aux IEC, suivant les mêmes indications que les IEC*⁴

Cette classe thérapeutique, qui agit également sur le système rénine angiotensine, est restée longtemps limitée au traitement de l'hypertension artérielle.

L'étude ONTARGET ¹³⁶ a cependant montré que chez des patients à haut risque cardio-vasculaire (dont 75 % de coronariens stables), l'adjonction de telmisartan à la dose de 80 mg/jour ne s'est pas montrée inférieure à l'adjonction de ramipril 10 mg/jour quant à la prévention des évènements du critère principal (décès cardio-vasculaire / IDM / AVC / Hospitalisation pour insuffisance cardiaque).

A noter, comme pour les études HOPE ¹³³ et EUROPA ¹³⁴ que les traitements par IEC ou ARA II étaient introduits à distance de tout évènement aigu dans l'étude ONTARGET ¹³⁶

1.8.6 Anti-Aldostérones

- Grade I-A pour l'eplerenone chez les patients en post-IDM chez les patients déjà traités par IEC et Bêtabloquants avec FEVG \leq 35% ET diabétiques OU insuffisants cardiaques symptomatiques sans insuffisance rénale sévère ou hyperkaliémie ⁴

Cette indication résulte du bénéfice prouvé de l'eplerenone dans la réduction de la mortalité cardio-vasculaire en post-IDM chez les patients avec FEVG \leq 35% ¹³⁷.

1.8.7 Dérivés nitrés

- *Non recommandés en traitement systématique*

Aucun essai randomisé contre placebo n'existe en faveur d'une éventuelle efficacité de cette classe médicamenteuse pour réduire le risque d'évènements cardiaques majeurs.

Alors qu'une analyse de l'étude TIMI-7 n'a pas montré d'effet protecteur du traitement oral chronique par nitrés pour prévenir l'angor instable ou l'IDM ⁷⁷, le registre GRACE a simplement montré que l'utilisation chronique de nitrés était associée à un basculement des IDM ST+ en faveur des IDM non ST+, et à une moindre libération de marqueurs de nécrose myocardique ⁷⁸.

Le maintien d'un traitement au long cours par dérivés nitrés a été peu étudié et ne doit pas être systématique.

Il peut se discuter au cas par cas uniquement chez les patients présentant un angor résiduel clinique sous traitement anti-ischémique optimal.

En dehors de cette indications, le traitement par dérivés nitrés prescrit isolément n'a montré aucun bénéfice dans le post-IDM en termes de mortalité globale ou d'évènement cardiaque grave ¹³⁸.

Une limitation à l'utilisation d'un traitement chronique par nitrés est le phénomène de tolérance, qui est lié à la fois à la dose administrée et à la durée du traitement.

1.8.8 Contrôle des facteurs de risque

Le contrôle rigoureux de tous les facteurs de risque de l'athérosclérose fait partie intégrante du traitement de prévention secondaire.

Les objectifs de prévention secondaire actualisés d'après les dernières recommandations européennes ⁴ sont :

- 1) Interdiction définitive du tabagisme
- 2) Activité physique régulière (30 minutes par jour ou 5 jours par semaine)
- 3) Régime pauvre en sel et en acides gras saturés, riche en fruits et légumes
- 4) Consommation d'alcool modérée
- 5) Perte de poids de 10% du poids d'origine en cas de surpoids
- 6) Objectif de tension artérielle < 140/90 mm Hg et <130/80 mm Hg chez les diabétiques et les insuffisants rénaux chroniques
- 7) Objectif d'HbA1c < 6.5 % chez les diabétiques
- 8) Objectif de LDL-c < 0.7 g/L

Malheureusement, si l'on se réfère aux données de l'enquête Euroaspire ¹³⁹ qui a recensé plus de 8.000 coronariens dans 15 pays européens, un an et demi après un évènement coronaire on constate que 21% des patients continuent de fumer, 50% ont une pression artérielle supérieure à 140/90 et 72% des diabétiques sont insuffisamment contrôlés.

1.8.9 Réadaptation post-IDM

- *Absence de recommandation systématique*

Il n'y a pas à ce jour de grande étude ayant démontré clairement les bénéfices de la réadaptation cardiaque post-IDM sur la mortalité ni sur les récurrences d'IDM.

Toutefois, elle semble particulièrement recommandée pour faciliter la réinsertion professionnelle des sujets les plus jeunes, qui retrouvent ainsi plus rapidement une confiance en leurs capacités physiques après leur accident.

2 Généralités sur la maladie coronaire chez la femme

2.1 Introduction

Souvent considérée comme une maladie d'homme, la maladie coronaire est pourtant la première cause de mortalité chez la femme, responsable annuellement de 4 à 6 fois plus de décès que le cancer du sein ¹⁴⁰.

Même si, tous âges confondus, les hommes présentent plus d'IDM que les femmes (700.000 chez les hommes vs 400.000 chez les femmes aux Etats-Unis chaque année) ¹⁴¹, la maladie coronaire tue chaque année plus de femmes que d'hommes aux Etats-Unis ¹⁴² faisant ainsi passer cette « maladie d'homme » au statut de « fléau de la femme ».

De manière paradoxale, les femmes coronariennes présentent une atteinte angiographique et une dysfonction VG moins sévère que les hommes ^{141, 143, 144}, alors même que leur taux de décès à un an post IDM, ainsi que leur taux de récurrence post IDM sont plus élevés que chez les hommes ¹⁴⁵.

Durant les 6 ans suivant un premier IDM, 46% des femmes seront victimes d'insuffisance cardiaque, 35% d'entre elles présenteront une récurrence d'IDM et 6% seront victimes de mort subite.

Relativement épargnées par la maladie coronaire avant la ménopause, les femmes payent ensuite un lourd tribut à la cardiopathie ischémique avec, après 70 ans, une prévalence semblable dans les 2 sexes ^{143, 146, 147}.

Alors même que la maladie coronaire tue légèrement plus de femmes que d'hommes, au cours de ces 20 dernières années, les campagnes de prévention des maladies cardiovasculaires menées auprès du grand public, ont ciblé essentiellement les hommes alors que pour les femmes l'information était plutôt orientée vers le cancer du sein. Il en résulte aujourd'hui une grande méconnaissance de la gravité de la maladie coronaire chez les femmes, l'étude de Bello ¹⁴⁸ montrant qu'actuellement 8 % des femmes citent les maladies cardio-vasculaires comme le plus grand problème de santé féminin, alors que 61% citent les cancers.

Pendant cette même période, l'effet des campagnes de prévention a été une diminution beaucoup plus importante de la prévalence des facteurs de risque et des décès par maladie coronaire chez les hommes que chez les femmes ¹⁴².

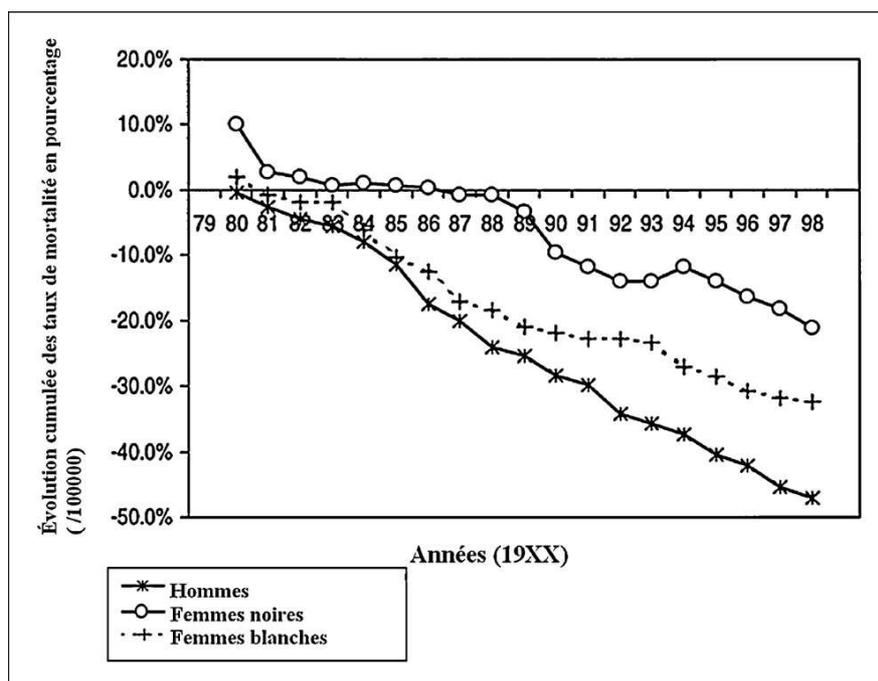


Figure 17 Évolution en fonction du sexe de la mortalité cardiovasculaire aux États-Unis entre 1979 et 1998 ¹⁴⁹

Enfin, du point de vue du clinicien, la maladie coronaire de la femme semble être plus difficile à prendre en charge que chez l'homme, en raison notamment d'une séméiologie moins spécifique, d'un retentissement fonctionnel plus marqué, et d'une prévalence plus faible de maladie coronaire non obstructive en angiographie coronaire ¹⁵⁰.

2.2 Particularités cliniques : Une clinique souvent « atypique »

La douleur angineuse constrictive décrite comme une caractéristique de l'angor n'est probablement typique que chez l'homme et, de toute façon, moins prédictive chez la femme d'une origine angineuse ¹⁵¹.

Les douleurs angineuses de la femme ont ainsi souvent une expression pléiomorphe, volontiers associées à des douleurs abdominales, une dyspnée, des nausées ou de la fatigue, ensemble de signes atypiques et non spécifiques réalisant une symptomatologie riche, souvent considérée à tort comme fonctionnelle.

Parallèlement, les femmes se plaignent plus souvent que les hommes de douleur thoracique (4 millions de visites annuelles aux urgences aux États-Unis pour ce motif chez les femmes contre 2,4 millions chez les hommes) ¹⁴¹.

Cette symptomatologie moins évocatrice, plus fréquente, et touchant une population moins sensibilisée contribue naturellement à un retard diagnostique de la maladie coronaire chez la femme.

La maladie coronaire est ainsi plus souvent diagnostiquée chez la femme au stade du syndrome coronarien aigu (dans 50% des cas ¹⁵²), possiblement en raison d'une négligence de symptômes atypiques préalables.

2.3 Particularités hormonales

Avant la ménopause, le taux élevé d'hormones sexuelles endogènes, notamment les œstrogènes, apparait comme une hypothèse séduisante pour expliquer la faible incidence de cardiopathie ischémique chez les femmes jeunes en comparaison avec les hommes d'âge comparable.

Durant la ménopause, les niveaux d'œstrogènes circulants chutent de 90% ¹⁵³.

L'œstradiol est la principale source d'œstrogènes avant la ménopause, alors que l'estrone, produite par conversion périphérique des androgènes dans le tissu adipeux, en est la principale source après la ménopause.

Ainsi, les modifications ménopausiques concernent non seulement le taux global d'œstrogènes plus faible mais également leurs types.

Les travaux scientifiques menés sur les œstrogènes ont démontré chez l'animal des effets anti-athérosclérotique, une diminution de l'hypertrophie cellulaire, une diminution de la rigidité artérielle, ainsi que des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires ^{153,154,155,156}.

L'étude WISE ¹⁵⁷ a montré chez la femme jeune qu'une carence centrale en œstrogènes était un puissant facteur de risque de cardiopathie ischémique, avec une multiplication par 7.4 du risque de maladie coronaire obstructive à l'angiographie.

A partir de ces modèles animaux et humains, il parait raisonnable d'envisager que le type et le taux d'œstrogènes endogènes circulants soit à l'origine d'un effet protecteur vis-à-vis de la maladie coronaire chez la femme non ménopausée.

Parallèlement à cet effet protecteur des œstrogènes chez la femme jeune, il a été démontré un effet délétère des androgènes qui expriment des gènes liés à l'athérosclérose chez les hommes, sans les exprimer chez les femmes ¹⁵⁸.

Cet effet protecteur des œstrogènes chez la femme jeune, opposé à un effet délétère des androgènes chez l'homme tout au long de sa vie, peut contribuer à expliquer une prévalence de maladie coronaire moindre chez la femme jeune que chez l'homme jeune.

Il est néanmoins à noter que l'hormonothérapie substitutive chez la femme en post-ménopause n'apporte pas de protection coronaire, avec même un sur-risque ischémique en début de traitement ^{159,160,161}.

2.4 Particularités physiopathologiques : Dysfonction endothéliale et érosion de plaque

Les femmes présentant un angor clinique ont schématiquement moins de risque que les hommes de présenter une maladie coronaire obstructive à l'angiographie, mais plus de risques de présenter une dysfonction endothéliale ¹⁶².

Cette dysfonction endothéliale, moins aisée à mettre en évidence qu'une sténose coronaire critique, est probablement à l'origine d'une plus grande incertitude diagnostique et d'une moins bonne prise en charge thérapeutique que chez l'homme.

Il a également été montré qu'en cas de SCA, les femmes présentent, comparativement aux hommes, plus volontiers une érosion de plaque avec embolisation distale qu'une rupture brutale de plaque. Cela se traduit cliniquement par une tendance chez les femmes à présenter plutôt des SCA non ST+ que des SCA ST+ ¹⁶², mais également angiographiquement, par une plus forte incidence de SCA sans lésion coronaire visible chez les femmes ¹⁵⁰.

2.5 Dernières recommandations de l'ESC concernant la prise en charge du SCA non ST+ chez la femme

En dépit de toutes ces particularités, les dernières recommandations de l'ESC sur la prise en charge du SCA non ST+ conseillent une prise en charge identique de la maladie coronaire chez l'homme et la femme (recommandation de classe I-B).

Recommendations for gender			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Both genders should be evaluated and treated in the same way.	I	B	246

^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference.
NSTEMI-ACS non-ST-elevation acute coronary syndrome.

Tableau 4 Recommandations ESC 2011 de prise en charge du SCA non ST+ en fonction du sexe ⁴

II- MATERIEL ET METHODES

1 Population étudiée et type d'étude

Nous avons inclus, dans cette étude rétrospective monocentrique, tous les patients admis pour SCA non ST+ accompagné d'une élévation de troponines (correspondant à un diagnostic de sortie d'IDM non ST+), dans l'USIC du CHU de Nancy entre le 01/01/2006 et le 24/06/2008.

Durant cette période, 3959 patients ont été admis en USIC dont 1912 avaient un diagnostic d'entrée de SCA (1022 SCA non ST+ et 890 SCA ST+)

Parmi la population de SCA non ST +, les 596 patients consécutifs (168 femmes et 428 hommes) ayant présenté un IDM non ST+ ont été inclus dans l'étude.

2 But de l'étude

Le but de cette étude est de déterminer s'il existe une différence de pronostic et de prise en charge de l'IDM non ST+ entre l'homme et la femme.

3 Critères d'inclusion

Le diagnostic d'IDM non ST+ a été retenu (en accord avec la définition universelle de l'IDM ³³ devant une symptomatologie évocatrice d'ischémie, avec ou sans modification électrique sur l'ECG d'entrée, accompagnée d'une élévation des marqueurs sériques de nécrose myocardique.

Tous les patients répondant à ces critères sur la période de l'étude ont été inclus.

A noter que les patients ayant présenté plusieurs IDM non ST+ durant la période de l'étude ont été inclus uniquement à l'occasion de leur première hospitalisation, les hospitalisations ultérieures étant répertoriées uniquement au titre du suivi.

4 Critères d'exclusion

Nous avons exclu :

- Les patients ayant présenté un sus-décalage persistant du segment ST
- Les patients ayant un tableau clinique d'entrée évocateur de SCA non ST+, mais dont l'évolution et les examens complémentaires ont permis d'exclure une insuffisance coronarienne (principalement myocardite, embolie pulmonaire et dissection aortique) ou un angor spastique.
- Les patients dont l'élévation de troponine a été constatée uniquement en post-angioplastie coronaire (IDM post angioplastie)

5 Recueil des informations

Les données hospitalières ont été recueillies rétrospectivement à l'aide du dossier médical (dossier papier sorti systématiquement des archives, compte rendu de coronarographie et dossier informatisé DIAMM) de chaque patient inclus.

Les données de suivi ont été recueillies par contact téléphonique direct du patient et/ou de son médecin traitant et/ ou de son cardiologue. Chaque a été vérifié par consultation du compte rendu d'hospitalisation et du compte rendu de coronarographie. Dans le cas des patients suivis au CHU, le dossier médical papier et le dossier informatisé DIAMM ont également été consultés.

La période de suivi s'est étalée entre Juillet 2010 et Juillet 2011.

Au total, 260 données ont été recueillies pour chaque patient pour construire une base totale de plus de 150 000 données.

Les données de chaque patient ont été recueillies à trois stades :

- En phase hospitalière événement
- A 30 jours
- Au terme du suivi

5.1 Phase hospitalière :

A ce stade, les données suivantes ont été recueillies :

Données générales : Sexe / Age / Poids / Taille / BMI / Facteurs de risque cardio-vasculaires / Antécédents coronaires (IDM / Angioplastie / Pontage) / Antécédents d'AOMI / Antécédents d'AVC / Antécédents de Cancer / Antécédents d'Hémorragie grave / Statut d'autonomie au domicile

Données électriques d'entrée : Sus ST transitoire / sous ST / ondes T négatives / sus ST en AVR / Absence d'anomalie

Donnée échographique d'entrée : FEVG

Données biologiques : Taux d'élévation des marqueurs sériques de nécrose (Pic, valeur pré et post angioplastie) / Lactates / CRP / Hémoglobine (pic et nadir) / Leucocytes (pic et nadir) / Plaquettes (pic et nadir) / Glycémie d'entrée / Créatinine et clairance de créatinine d'entrée / Insuffisance rénale sévère / Bilan lipidique complet / TCA pré-coronarographie

Données cliniques : Score de Grace (admission / sortie) / Délai douleur - admission / Délai douleur - revascularisation / Douleur sous anti 2b-3a / Décision de stratégie invasive ou conservatrice / Décision de traitement

médical après coronarographie / Décision d'angioplastie / Décision de pontage aorto-coronaire / Saignement mineur TIMI durant l'hospitalisation / Saignement majeur TIMI durant l'hospitalisation / Transfusion

Données de traitement : Type d'anticoagulation (HNF ou HBPM) / Prétraitement par clopidogrel / Réalisation d'une charge en clopidogrel (300 ou 600 mg) / Utilisation d'anti 2b-3a en « upstream » thérapie / Type d'anti 2b-3a utilisé / Type de traitement cardioprotecteur reçu durant l'hospitalisation (Bêta-bloquant, IEC, Dérivés nitrés, ARA-2, Inhibiteur Calcique, Statines) / Type d'antidiabétique reçu (Antidiabétique oral ou Insuline)

Données d'angioplastie : Monotronculaire / Bitronculaire / Tritronculaire / Vaisseau(x) dilaté(s) (Tronc coronaire gauche, Inter-ventriculaire antérieure, Circonflexe, Coronaire Droite, Pontage mammaire-interne gauche, Pontage mammaire-interne Droit, Pontage saphène) / Nombre de lésions dilatées / Stenting direct / Pré-dilatation au ballon / Post dilatation au ballon / Nombre de stents / Nombre de stents > 3 mm / Nombre de stents < 3 mm / Type de stent (nu ou actif) / Diamètre de stent / Longueur totale de stent / Pression maximale d'inflation / Occlusion per angioplastie / Bolus d'HBPM en salle / Bolus d'HNF en salle / Utilisation préventive d'anti 2b-3a / Utilisation d'anti 2b-3a en bail-out / IDM post-angioplastie / Hématome du point de ponction / Faux-anévrisme au point de ponction / Nécessité d'une reprise chirurgicale pour complication du point de ponction

5.2 Suivi à 30 jours et à terme

A ces deux stades, nous avons recueilli les données suivantes :

Données cliniques : Classe de traitement médicamenteux poursuivis / Réhospitalisation / AVC / Revascularisation membres inférieurs / IDM ST+ / IDM non ST+ / IDM tous types / Décès cardio-vasculaire / Décès non cardio-vasculaire / Décès toutes causes

Données angiographiques : Nouvelle coronarographie / Nouvelle angioplastie / Nouveau pontage aorto-coronaire / Nouvelle revascularisation / TLR / Revascularisation sur artère native

Données combinées : Décès cardio-vasculaire ET OU IDM / Décès cardio-vasculaire ET OU IDM ET OU Revascularisation / Décès ET OU IDM ET OU Revascularisation

6 Définitions particulières

Une AOMI est définie comme un antécédent de revascularisation artérielle des membres inférieurs ou une sténose artérielle en doppler supérieure à 50% sur les axes aorto-iliaques ou des pouls périphériques non perçus aux membres inférieurs sur l'examen d'entrée.

Un antécédent de saignement majeur est défini comme un antécédent d'hospitalisation pour syndrome hémorragique.

Une insuffisance rénale sévère est définie comme une clairance de créatinine inférieure à 30 ml/kg/min/1.73m² selon la formule de Gault et Cockcroft.

Une élévation des marqueurs sériques de nécrose est définie sur la période de l'étude comme une élévation de Troponine Ic supérieure au 99^{ème} percentile (limite supérieure de référence) déterminé en utilisant des échantillons de plasma héparine lithium pour une population d'adultes apparemment en bonne santé sans maladie cardiaque connue. Cette valeur seuil utilisée par le laboratoire de biochimie de notre CHU sur la période de l'étude a été de 0.04 ng/ml selon la technique immunoenzymatique Access II Beckmann Coulter.

Un saignement mineur TIMI durant la phase hospitalière est défini comme un saignement clinique associé à une baisse d'hémoglobine < 3g/dl ou une baisse d'hématocrite < 9%.

Un saignement majeur TIMI durant la phase hospitalière est défini comme une hémorragie intracrânienne ou une baisse d'hémoglobine > 5g/dl ou une baisse d'hématocrite > 15%.

Un bail-out angiographique regroupe toutes les situations de menace d'occlusion ou d'occlusions aiguës survenant pendant ou dans les suites immédiates d'une angioplastie. Toute dissection responsable d'une altération du flux coronaire avec un TIMI<3 était considérée comme bail-out.

Un décès cardio-vasculaire est défini comme un décès dont l'origine cardio-vasculaire a pu être authentifiée, ou tout cas de mort subite inexplicée.

Une TLR (Target Lesion Revascularisation) est définie dans le suivi comme une revascularisation sur thrombose ou resténose de la lésion traitée lors de l'hospitalisation initiale.

Les scores de GRACE d'entrée et de sortie ont été calculés d'après leur définition établie sur la base des registres GRACE ⁶⁹ et ont été calculés rétrospectivement en ligne d'après le calculateur officiel disponible sur le site www.outcomesunmassed.org/GRACE/acs_risk/acs_risk_content.html.

7 Techniques d'angiographie et d'angioplastie

7.1 Coronarographie et analyse des lésions

Les coronarographies ont été réalisées par abord fémoral ou radial (abord fémoral majoritaire sur la période de l'étude).

Une sténose était considérée comme significative si elle réduisait d'au moins 50 % la lumière du vaisseau.

La sévérité de la lésion était analysée par méthode visuelle.

7.2 Techniques d'angioplastie

Au vu des données angiographiques, l'opérateur décidait librement:

- Du type de traitement (Traitement médical, angioplastie ou proposition de revascularisation chirurgicale)
- De l'utilisation d'antithrombotiques durant la procédure
- Du nombre et du type (nu ou actif) d'endoprothèse

Les angioplasties étaient réalisées à l'aide cathéters 5F ou 6F.

8 Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de l'étude est de comparer entre les populations masculine et féminine la survenue d'au moins un des événements du critère combiné Décès / IDM / Revascularisation durant la période d'étude.

9 Méthodes statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS 16.0 pour Windows (Chicago, Illinois).

Les variables quantitatives sont présentées sous la forme de moyenne +/- écart-type. Elles ont été comparées par le test de Student ou par ANOVA.

Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombres et de pourcentages. Elles ont été comparées par les tests de Chi-2 ou par le test exact de Fischer pour les effectifs inférieurs à 5.

Nous avons recherché pour l'ensemble de la population les facteurs prédictifs de survenue d'évènements lors du suivi (décès cardio-vasculaire et critère combiné décès cardio-vasculaire / IDM / revascularisation) en utilisant la méthode de régression de Cox univariée. Pour les facteurs ayant

un niveau de significativité inférieur à 0.1, nous avons précisé le risque relatif et les intervalles de confiance à 95%. Pour tous ces facteurs, le résultat du test a été ajusté aux variables qui différaient de manière significative entre les deux groupes.

Afin de déterminer s'il s'agissait de facteurs prédictifs indépendants, en particulier pour la variable homme/femme, nous avons réalisé pour chaque événement, une analyse multivariée en incluant tous les facteurs qui avaient un $p < 0.1$ sur le Cox univarié ajusté.

Pour chaque test, une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme significative et pour chaque variable significative nous avons précisé le risque relatif et les intervalles de confiance à 95%.

III- RESULTATS

1 Caractéristiques cliniques, biologiques et électriques de la population

Variabes	TOTAL (N 596)	Femmes (n 168)	Hommes (n 428)	p
Age (années)	64,1 ±13,6 (596)	69,2 ±13,1 (168)	62,1 ±13,3 (428)	<0,0001
FEVG (%)	50,6 ±9,9 (596)	50,6 ±10,1 (168)	50,6 ±9,9 (428)	ns
Tabac	184 (30,9%)	31 (18,5%)	153 (34,7%)	0,0001
HTA	359 (60,2%)	115 (68,5%)	244 (57%)	0,0100
diabète	171 (28,7%)	56 (33,3%)	115 (26,9%)	ns
Dyslipidémie	313 (52,5%)	90 (53,6%)	223 (52,1%)	ns
Hérédité	104 (17,4%)	31 (18,5%)	73 (17,1%)	ns
BMI (kg/m ²)	27,4 ±4,7 (596)	27,2 ±5,6 (168)	27,4 ±4,4 (428)	ns
Antécédent d' IDM	192 (33,2%)	48 (28,6%)	144 (33,6%)	ns
Antécédent d'angioplastie coronaire	135 (22,7%)	32 (19%)	103 (24,1%)	ns
Antécédent de pontage aorto-coronaire	55 (9,2%)	14 (8,3%)	41 (9,6%)	ns
Antécédent de maladie coronaire	206 (34,6%)	51 (30,4%)	155 (36,2%)	ns
AOMI	72 (12,8%)	14 (8,3%)	62 (14,5%)	0,0430
Antécédent d' AVC	38 (6,4%)	18 (10,7%)	20 (4,7%)	0,0070
Antécédent d'hémorragie grave	14 (2,3%)	7 (4,2%)	7 (1,6%)	0,0660
Délai Douleur-entrée (heures)	23,5 ±4,0 (596)	25,4 ±4,5 (168)	22,7 ±3,8 (428)	0,0900
Glycémie d' entrée (g/l)	1,2 ±0,5 (596)	1,3 ±0,4 (168)	1,2 ±0,5 (428)	ns
Clairance de créatinine (ml/kg/min/1.73m ²)	76,4 ±32,7 (596)	62,8 ±27,3 (168)	81,7 ±33,2 (428)	0,0001
Insuffisance rénale sévère	56 (9,4%)	20 (11,9%)	36 (8,4%)	ns
LDL cholestérol (g/l)	1,1 ±0,4 (596)	1 ±0,4 (168)	1,1 ±0,4 (428)	ns
HDL cholestérol (g/l)	0,4 ±0,3 (596)	0,5 ±0,1 (168)	0,4 ±0,3 (428)	ns
CRP (mg/l)	23,1 ±34,4 (596)	23 ±34 (168)	23,1 ±34,6 (428)	ns
Pic de CPK (ui/l)	376,7 ±625,3 (596)	257,1 ±353,5 (168)	423,7 ±698,7 (428)	0,0030
Pic de CPK Mb (ui/l)	61,4 ±65,4 (255)	50,7 ±62,5 (59)	64,7 ±66,1 (196)	ns
Pic ce Troponine (µg/l)	8,4 ±16,3 (596)	6,5 ±12,5 (168)	9,1 ±17,5 (428)	0,0810
Sus ST transitoire	77 (12,9%)	23 (13,7%)	54 (12,6%)	ns
Sous ST	143 (24%)	54 (32,1%)	89 (20,8%)	0,0040
Ondes T négatives	215 (36,1%)	54 (32,1%)	161 (37,6%)	ns
sus ST en AVR	16 (2,7%)	5 (3%)	11 (2,6%)	ns

Tableau 5 Caractéristiques cliniques, biologiques et électriques de la population

La représentation des femmes est très minoritaire dans la population de notre étude (28.2% de femmes vs 71.8% d'hommes).

En comparaison aux hommes, les femmes sont significativement :

- plus âgées
- plus souvent diabétiques et hypertendus
- moins souvent tabagiques

Aucune différence significative n'est observée concernant le BMI, la dyslipidémie et l'hérédité coronaire.

L'événement étudié (IDM non ST+) tend plus fréquemment à être le mode d'entrée dans la maladie coronaire chez la femme, et à être l'évolution d'une maladie déjà connue chez l'homme.

Concernant l'atteinte vasculaire périphérique, les femmes présentent significativement plus souvent un antécédent d'AVC et sont moins souvent artéritiques.

Elles tendent à présenter plus fréquemment un antécédent d'hémorragie grave.

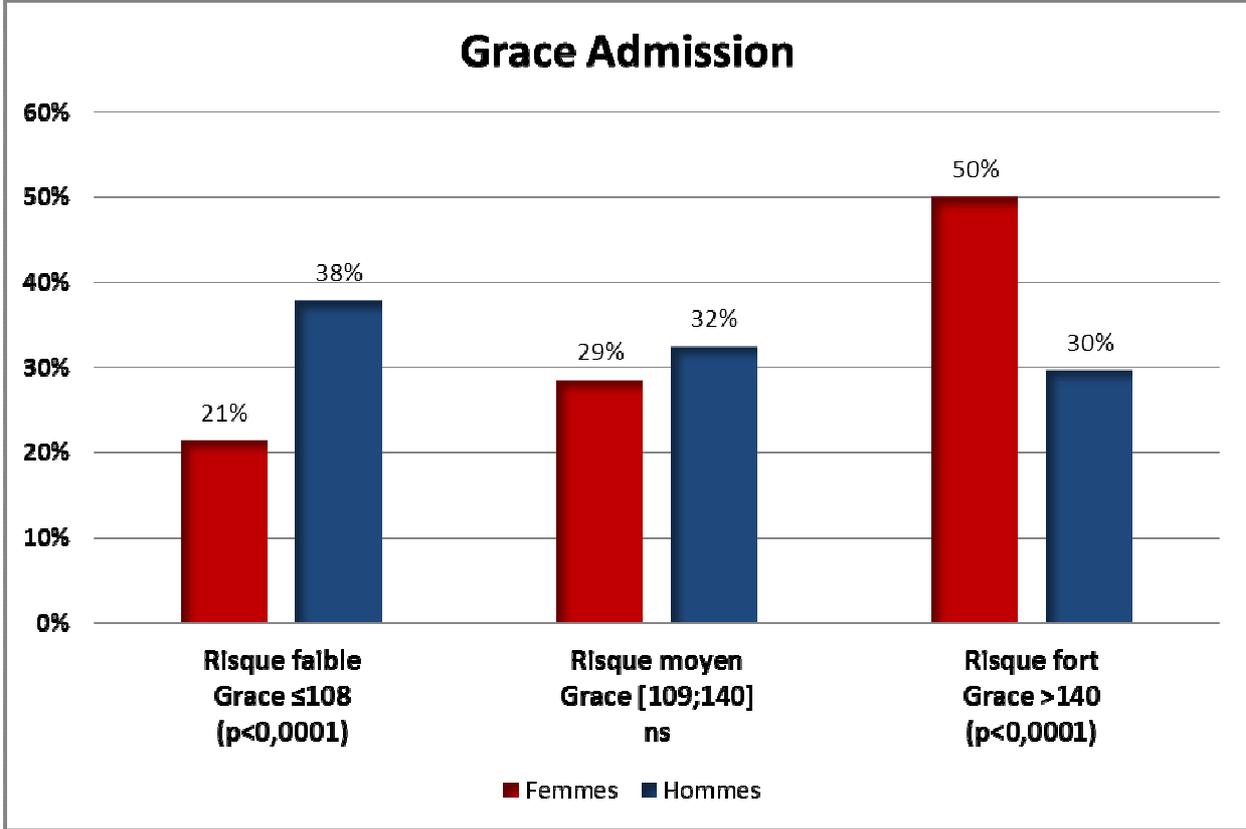
Le délai de prise en charge hospitalière des femmes tend à être plus long que celui des hommes.

Les femmes présentent une fonction rénale significativement plus altérée sans qu'aucune différence significative ne soit observée concernant l'insuffisance rénale sévère.

L'élévation des marqueurs sériques de nécrose est moins importante chez la femme que chez l'homme.

Aucune différence significative n'est observée concernant la présentation électrique, hormis un sous-décalage du segment ST significativement plus fréquent chez les femmes.

2 Scores de Grace d'admission



Les résultats de ce tableau montrent un risque ischémique précoce significativement plus élevé chez les femmes.

3 Traitements médicamenteux reçus pendant l'hospitalisation

Variables	TOTAL (N 596)	Femmes (n 168)	Hommes (n 428)	p
HNF	438 (73,3%)	133 (79,2%)	305 (71,4%)	0,0540
HBPM	156 (26,2%)	36 (21,4%)	120 (28%)	0,0990
Aspirine	568 (95,3%)	159 (94,6%)	409 (95,6%)	ns
Clopidogrel	538 (90,3%)	151 (89,9%)	387 (90,4%)	ns
Charge en clopidogrel de 300 mg	367 (61,8%)	114 (68,3%)	253 (59,3%)	0,0420
Charge en clopidogrel de 600 mg	126 (21,2%)	22 (12,3%)	104 (24,4%)	0,0030
2B3A	372 (62,4%)	86 (51,2%)	286 (66,8%)	0,0400
Béta-Bloquants	492 (82,6%)	146 (86,9%)	346 (80,8%)	0,0800
Dérivés Nitrés	166 (27,9%)	57 (33,9%)	109 (25,5%)	0,0380
IEC	481 (80,7%)	134 (79,8%)	347 (81,1%)	ns
ARA 2	24 (4%)	7 (4,2%)	17 (4%)	ns
Statines	569 (95,5%)	158 (94%)	411 (96%)	ns
Inhibiteurs Calciques	108 (18,2%)	32 (19%)	76 (17,8%)	ns

Tableau 6 Traitements médicamenteux reçus pendant l'hospitalisation

Le taux global d'utilisation d'héparine ne varie pas en fonction du sexe mais les femmes ont tendance à recevoir plus fréquemment un traitement par HNF et moins fréquemment par HBPM.

L'environnement anti-thrombotique proposé aux femmes à la phase aigüe de l'IDM non ST+ est moins agressif que celui proposé aux hommes en raison notamment d'une dose de charge en clopidogrel significativement moins importante et d'un recours significativement moins fréquent aux anti GP IIb / IIIa.

Concernant les traitements anti-ischémiques, les femmes tendent à recevoir plus fréquemment un traitement bêtabloquant, et de manière significativement plus fréquente un traitement par dérivés nitrés.

Aucune différence significative ou tendance ne peut être dégagée vis à vis les autres traitements.

4 Stratégies et modes de revascularisation

Variables	TOTAL (N 596)	Femmes (n 168)	Hommes (n 428)	p
Traitement conservateur	56 (9,4%)	22 (13,1%)	34 (7,9%)	0,0520
Traitement invasif	539 (90,4%)	146 (86,9%)	393 (91,8%)	0,0660
Maladie coronaire non obstructive	29 (4,8%)	13 (7,7%)	16 (3,7%)	0,4000
Monotronculaire	197 (33,1%)	52 (31%)	145 (33,9%)	ns
Bitronculaire	154 (25,8%)	34 (20,2%)	120 (28%)	0,005
Tritronculaire	159 (26,7%)	47 (28%)	112 (26,2%)	ns
Traitement Médical après coronarographie	121 (20,3%)	43 (25,6%)	78 (18,2%)	0,0440
- Dont patients avec lésions coronaires significatives non revascularisables ou non revascularisées	92 (15,4%)	30 (17,9%)	62 (14,5%)	ns
Revascularisation	430 (72,1%)	107 (63,7%)	323 (75,5%)	0,0030
Revascularisation par pontage	120 (20,1%)	33 (19,6%)	87 (20,3%)	ns
Revascularisation par angioplastie	310 (52%)	74 (44%)	236 (55%)	0,0150

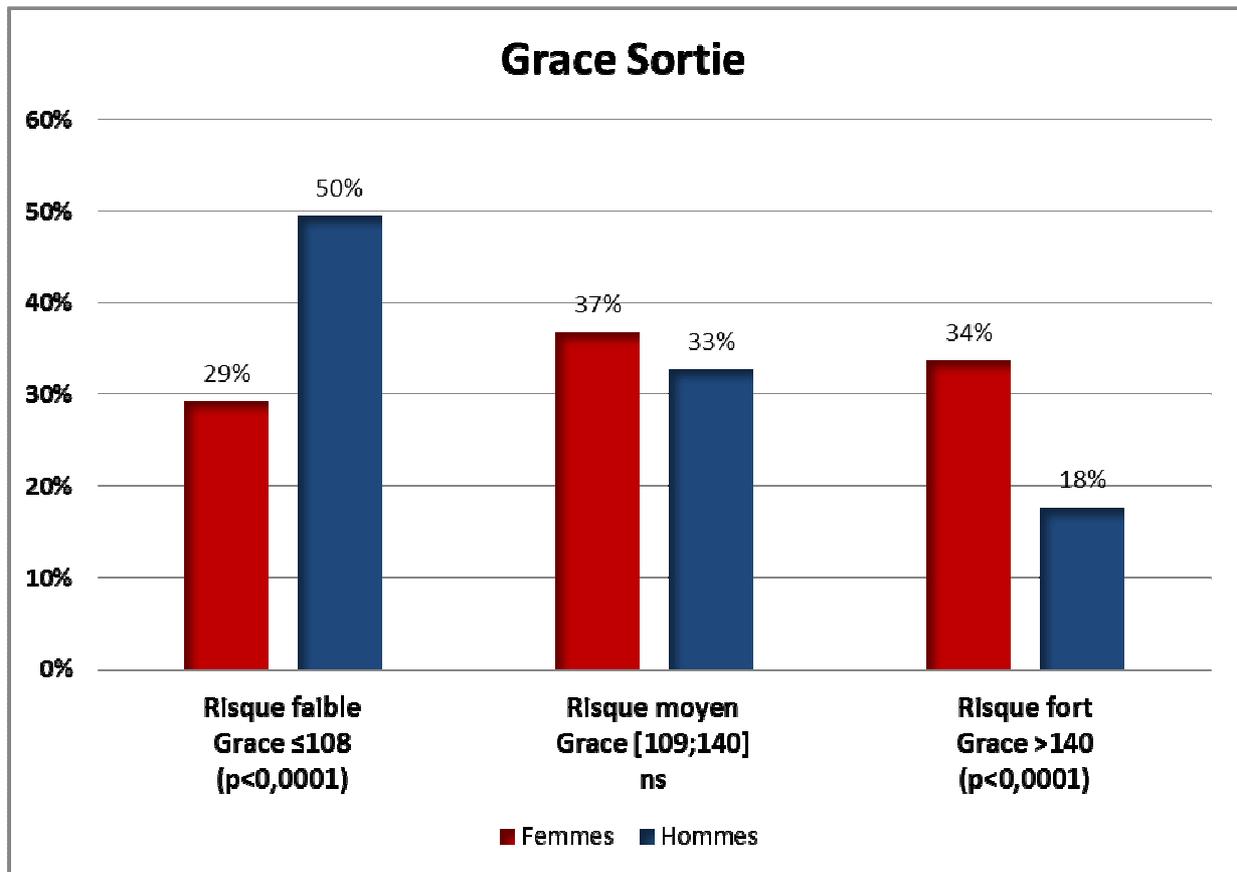
Tableau 7 Stratégies et mode de revascularisation

Les femmes tendent à bénéficier moins fréquemment d'un traitement invasif que les hommes.

Lorsqu'elles bénéficient d'une coronarographie diagnostique, les femmes présentent significativement plus fréquemment une maladie coronaire non obstructive ou une atteinte bitronculaire et bénéficient moins fréquemment d'un geste de revascularisation.

Cette différence en terme de revascularisation est associée à un recours significativement moins fréquent à l'angioplastie alors qu'aucune différence n'est observée entre les sexes vis-à-vis de la revascularisation par pontage aorto-c coronaire.

5 Scores de Grace de sortie



Les résultats de ce tableau montrent un risque ischémique à 6 mois significativement plus élevé chez les femmes.

6 Evènements à 30 jours

Variables	TOTAL (N 596)	Femmes (n 168)	Hommes (n 428)	p
Hématome du point de ponction	16 (2,7%)	7 (4,2%)	9 (2,1%)	ns
Faux anevrysmes	6 (1%)	3 (1,8%)	3 (0,7%)	ns
Saignement majeur TIMI	8 (1,3%)	4 (2,4%)	4 (0,9%)	ns
Transfusion	26 (4,4%)	9 (5,4%)	17 (4%)	ns
Décès	20 (3,4%)	8 (4,8%)	12 (2,8%)	ns
Décès cardio-vasculaire	18 (3%)	7 (4,2%)	11 (2,6%)	ns
Décès non cardio-vasculaire	2 (0,3%)	1 (0,6%)	1 (0,2%)	ns
IDM	41 (6,9%)	13 (7,7%)	28 (6,5%)	ns
IDM ST+	29 (4,9%)	5 (3%)	15 (3,5%)	ns
IDM non ST+	13 (2,2%)	6 (3,6%)	7 (1,6%)	ns
Décès / IDM	47 (7,9%)	17 (10,1%)	30 (7%)	ns
Revascularisation en urgence	12 (2%)	4 (2,4%)	8 (1,9%)	ns
Redilatation en urgence	9 (1,5%)	3 (1,8%)	6 (1,4%)	ns
Pontage aorto-coronaire en urgence	3 (0,5%)	1 (0,6%)	2 (0,5%)	ns
Décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation	48 (8,1%)	17 (10,1%)	31 (7,2%)	ns
Décès / IDM / Revascularisation	49 (8,2%)	18 (10,7%)	31 (7,2%)	ns

Tableau 8 Evènements à 30 jours

Même si les événements précoces ischémiques ou hémorragiques semblent être plus fréquents chez les femmes, nos résultats ne permettent pas d'établir de différence significative entre les sexes à 30 jours, en raison probablement d'un manque de puissance.

7 Traitements au terme du suivi

Variables	TOTAL (N 468)	Femmes (n 112)	Hommes (n 356)	p
Aspirine	416 (88,9%)	96 (85,7%)	320 (89,9%)	ns
Clopidogrel	112 (23,9%)	21 (18,8%)	91 (25,6%)	ns
IEC	350 (74,8%)	71 (63,4%)	279 (78,4%)	0,001
Béta-Bloquants	364 (77,8%)	86 (76,8%)	278 (78,1%)	ns
Inhibiteurs Calciques	73 (15,6%)	24 (21,4%)	49 (13,8%)	0,051
Dérivés nitrés	71 (15,2%)	21 (18,8%)	50 (14%)	ns
Statines	424 (90,6%)	101 (90,2%)	323 (90,7%)	ns
Vastarel	34 (7,3%)	11 (9,8%)	23 (6,5%)	ns

Tableau 9 Traitement chez les survivants au moment du suivi

Malgré des taux globaux d'observance thérapeutique relativement élevés à long terme et ce quel que soit le sexe, les femmes présentent une tendance non significative à être moins traitées que les hommes en ce qui concerne les classes médicamenteuses recommandées en prévention secondaire de l'IDM non ST+.

Cette différence entre hommes et femmes devient même significative en ce qui concerne les IEC.

Les femmes tendent en revanche de manière non significative à recevoir plus fréquemment des traitements non spécifiquement recommandés tels que les Inhibiteurs calciques, les dérivés nitrés ou le Vastarel.

8 Evènements au terme du suivi

Variables	TOTAL (N 596)	Femmes (n 168)	Hommes (n 428)	p
Décès cardio-vasculaire	70 (12,2%)	33 (20,8%)	37 (9%)	<0,0001
Décès non cardio-vasculaire	33 (5,8%)	13 (8,2%)	20 (4,8%)	ns
Décès	104 (18,2%)	47 (29,6%)	57 (13,8%)	0,0001
IDM	123 (21,5%)	44 (27,7%)	79 (19,2%)	0,0260
Redilatation	46 (8%)	16 (10%)	30 (7,2%)	ns
Pontage	22 (3,8%)	4 (2,5%)	18 (4,4%)	ns
Revascularisation	61 (10,7%)	19 (11,9%)	42 (10,2%)	ns
Décès/IDM	179 (31,3%)	68 (42,8%)	111 (26,9%)	0,0010
Décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation	160 (28%)	58 (36,5%)	102 (24,7%)	0,0080
Décès / IDM / Revascularisation	191 (33,4%)	70 (44%)	121 (29,3%)	0,0050

Tableau 10 Evènements au terme du suivi

Ces résultats nous montrent, qu'en accord avec un score de GRACE de sortie significativement plus élevé observé précédemment, les femmes sont globalement plus à risque d'évènements à long terme que les hommes.

La différence hommes / femmes est notamment trouvée significative concernant les risques de :

- Décès cardio-vasculaire
- Décès
- IDM
- Décès / IDM
- Décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation
- Décès / IDM / Revascularisation

9 Facteurs de risque de décès cardio-vasculaire au terme du suivi en analyse univariée

	odds ratio	IC 95%	p
Sexe masculin	0,41	0,26-0,65	<0,01
Age>70 ans	4,06	2,45-6,73	<0,01
BMI	0,94	0,89-1,00	0,03
diabete	3,13	1,96-5,01	<0,01
Dyslipidémie	1,34	0,84-2,16	0,22
AOMI	2,63	1,56-4,46	<0,01
Antécédent d'IDM non ST+	2,29	1,4-3,76	0,00
Antécédent d'IDM ST+	1,90	1,13-3,19	0,02
Antécédent d'Angioplastie	1,81	1,11-2,97	0,02
Antécédent de Pontage aorto-coronaire	2,07	1,11-3,85	0,02
Antécédent d'AVC	2,65	1,36-5,18	0,00
Dépendance	6,67	3,89-11,41	<0,01
Score de Grace à l'admission	1,02	1,02-1,03	<0,01
sus ST en avR	2,86	1,15-7,10	0,02
CRP	1,01	1,00-1,01	0,00
Nadir d'hémoglobine	0,67	0,60-0,75	<0,01
Glycémie d'entrée	2,08	1,53-2,83	<0,01
Clairance de créatinine < 30 ml/min/1,73m ²	4,09	2,42-6,94	<0,01
Lactates	1,01	1,01-1,01	<0,01
LDL-c	0,51	0,26-1,00	<0,05
Anticoagulation par HNF	3,90	1,69-9,00	0,00
Anticoagulation par HBPM	0,12	0,04-0,38	<0,01
Charge en clopidogrel	0,31	0,19-0,51	<0,01
Utilisation d'anti GP IIb/IIIa	0,27	0,16-0,45	<0,01
Traitement médical sans coronarographie	4,79	2,85-8,05	<0,01
Atteinte monotrunculaire	0,18	0,08-0,42	<0,01
Atteinte tritrunculaire	2,33	1,46-3,74	<0,01
Revascularisation par angioplastie seule	0,34	0,20-0,57	<0,01
Implantation de Stent	0,30	0,17-0,53	<0,01
Transfusion pendant l'hospitalisation	2,52	1,15-5,50	0,02

Tableau 11: Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire au terme du suivi en analyse univariée

Parmi tous les facteurs influant significativement sur le risque de décès cardio-vasculaire en analyse univariée, le sexe masculin apparaît comme facteur protecteur avec une significativité < 0.01.

10 Facteurs de risque de décès cardio-vasculaire au terme du suivi en analyse multivariée

	Odds ratio	IC 95%	p
Diabète	2,39	1,46-3,93	<0,01
Age>70 ans	1,98	1,55-3,34	0,13
Atteinte tritronculaire	1,92	1,17-3,15	0,01
Clairance de créatinine < 30 ml/min/1,73m ²	1,73	0,96-3,12	0,07
Antécédent d'IDM non ST+	1,57	0,94-2,63	<0,01
BMI	0,73	0,53-1,01	0,06
Nadir d'hémoglobine	0,59	0,40-0,88	0,01
Utilisation d'anti GP lib/IIIa	0,55	0,31-0,98	0,04
Charge en clopidogrel	0,45	0,27-0,74	<0,01

Tableau 12: Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire au terme du suivi en analyse multivariée

Au terme de l'analyse multivariée, le sexe n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant de décès cardio-vasculaire à long terme.

11 Facteurs de risque de décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation au terme du suivi en analyse univariée

	Odds ratio	IC 95%	p
Sexe féminin	1,62	1,17-2,23	<0,01
Age>70 ans	1,90	1,39-2,59	<0,01
Diabete	2,28	1,67-3,11	<0,01
HTA	1,70	1,22-2,39	0,00
FEVG < 40%	2,79	1,88-4,13	<0,01
AOMI	2,44	1,69-3,53	<0,01
Antécédent d'IDM non ST+	2,05	1,45-2,91	<0,01
Antécédent d'IDM ST+	1,89	1,35-2,66	<0,01
Antécédent d'Angioplastie	1,78	1,28-2,48	0,00
Antécédent de Pontage aorto-coronaire	1,88	1,21-2,93	0,01
Antécédent d'AVC	2,81	1,76-4,50	<0,01
Nadir d'hémoglobine	0,65	0,53-0,79	<0,01
Glycémie d'entrée	1,38	1,14-1,67	0,00
Clairance de créatinine < 30 ml/min/1,73m ²	2,67	1,77-4,02	<0,01
Anticoagulation par HNF	1,50	1,02-2,21	0,04
Anticoagulation par HBPM	0,58	0,29-0,87	0,01
Traitement par Clopidogrel au long cours	1,87	1,33-2,63	<0,01
Charge en clopidogrel	0,49	0,34-0,70	<0,01
Charge en clopidogrel de 300 mg	0,71	0,52-0,97	0,03
Utilisation d'anti GP lib/IIla	0,59	0,43-0,80	<0,01
Stratégie invasive	0,35	0,23-0,54	<0,01
Traitement médical sans coronarographie	2,99	1,96-4,56	<0,01
Atteinte tritronculaire	1,92	1,40-2,64	<0,01

Tableau 13 : Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire / IDM / Revascularisation au terme du suivi en analyse univariée

Le sexe féminin apparait en analyse univariée comme facteur de risque de Décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation à long terme avec une significativité < 0.01.

12 Facteurs de risque de décès cardio-vasculaire / IDM / revascularisation au terme du suivi en analyse multivariée

	Odds ratio	IC 95%	p
Atteinte tritronculaire	1,79	1,28-2,52	<0,01
Clairance de créatinine < 30	1,73	1,10-2,70	0,02
Diabète	1,70	1,21-2,37	<0,01
FEVG < 40%	1,67	1,10-2,53	0,02
Antécédent d'AVC	1,64	1-20,690	0,05
Traitement par Clopidogrel au long cours	1,49	1,03-2,15	0,03
Sexe féminin	1,47	1,05-2,04	0,02
AOMI	1,44	0,96-2,15	0,08
Stratégie invasive	0,60	0,38-0,97	0,04

Tableau 14: Facteurs de risque de Décès Cardio-Vasculaire / IDM / Revascularisation au terme du suivi en analyse multivariée

Au terme de l'analyse multivariée, le sexe féminin apparaît significativement comme étant un facteur de risque indépendant de décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation à long terme avec un odds-ratio de 1.47 (intervalle de confiance à 95% : [1.05-2.04], p=0.02)

IV- DISCUSSION

1 Données de la phase hospitalière

1.1 Incidence

Notre cohorte de patients comporte 28.2 % de femmes pour 71.8% d'hommes.

Cette représentation minoritaire des femmes parmi les sujets victimes de SCA est conforme aux données des grands registres, où les femmes représentent rarement plus de 40% des effectifs.

A titre d'exemple, les registres GRACE ¹⁶³ (plus grand registre à ce jour s'étant intéressé à la différence hommes / femmes dans les SCA, dont deux tiers de SCA non ST+) et CRUSADE ¹⁷⁶ (plus grand registre à ce jour s'étant intéressé à la différence homme / femme dans le cadre spécifique du SCA non ST+) comprenaient respectivement 28 et 41% de femmes.

La sous-représentation globale des femmes dans notre étude est liée à une prévalence très faible de la maladie chez les femmes jeunes avec une prévalence de 20.0% de femmes vs 80.0% d'hommes dans la tranche d'âge < 70 ans, alors que nous assistons secondairement à un rééquilibrage avec 41.6% vs 58,4% dans la tranche d'âge > 70 ans.

1.2 Profils de risque

1.2.1 Age

Dans notre étude, l'âge moyen des femmes est de 7 ans plus élevé (69.2 ans vs 61.1 ans).

Cette tendance des femmes coronariennes à être plus âgées est en accord avec les données de la littérature.

Dans le registre CRUSADE ¹⁷⁶ l'âge moyen des femmes était de 8 ans plus élevé que celui des hommes.

De manière générale, des taux d'incidence comparables sont obtenus pour des âges de 10 ans supérieurs chez les femmes, de telle sorte que la prévalence de la maladie coronaire chez l'homme de 55 ans est égale à celle de la femme de 65 ans ¹⁴⁰.

Cette donnée s'explique par le fait qu'avant la ménopause la prévalence de la maladie coronaire chez les femmes est très faible (sex-ratio de 4.9 ¹⁶⁴), suivie secondairement d'une augmentation continue, avec des taux d'hommes et de femmes qui tendent à se rejoindre uniquement dans la septième décennie de la vie ^{141, 146, 147}.

Les facteurs hormonaux présentés précédemment, ainsi qu'une répartition différente des facteurs de risque chez les hommes et les femmes en fonction des classes d'âge, et un sous-diagnostic de la maladie coronaire chez la femme jeune contribuent à expliquer ces particularités.

1.2.2 Facteurs de risque cardio-vasculaires

Les résultats de notre étude retrouvent de manière significative une hypertension artérielle et un diabète plus fréquents chez la femme, avec un tabagisme moindre.

Des résultats identiques sont retrouvées dans les registres TIMI III ¹⁶⁵, CRUSADE ¹⁷⁶ et GRACE ¹⁶³.

En ajustant, vis-à-vis de l'âge, il a été montré que chez la femme, le diabète multipliait par 2 le risque de maladie cardio-vasculaire¹⁶⁶.

Plusieurs études ont également déjà montré que le diabète féminin était, en ajustant vis-à-vis des autres facteurs, à plus haut risque cardio-vasculaire que le diabète masculin^{167, 168, 169}, sans qu'aucune explication uniciste ne puisse être apportée ^{167, 170}.

Une méta-analyse récente ¹⁶⁸ montre ainsi que le risque de décès coronaire ajusté pour l'âge est multiplié par 3,5 chez les femmes diabétiques contre 2,06 chez les hommes diabétiques ($p < 0,0001$).

Au final, chez la femme âgée, le diabète efface l'effet protecteur du sexe sur l'incidence des maladies cardiovasculaires¹⁶⁸.

Alors que les femmes passent approximativement un tiers de leur vie en ménopause, il apparait que leurs pertes de capacités physiques durant cette période soit plus importantes que celles des hommes du même âge¹⁷¹. Cette perte de capacité physique est avancée comme facteur explicatif de leur plus importante prise de poids, insulino-résistance et hypertension durant cette période¹⁷².

L'incidence faible de femmes tabagiques actives retrouvée dans l'étude (18.5% vs 34,7% d'hommes), est certainement lié à l'âge moyen élevé de la population, le tabac s'étant démocratisé historiquement plus tard chez la femme.

Cette donnée est également certainement responsable d'un antécédent d'AOMI significativement moins fréquent chez la femme.

De même, le fait que les femmes soit significativement plus souvent hypertendues explique probablement le fait qu'elles présentent plus fréquemment un antécédent d'AVC.

Aucune différence significative n'est retrouvée concernant le BMI et la dyslipidémie.

Après 55 ans, les concentrations de cholestérol total et de LDL-c augmentent chez la femme et contribuent à l'accroissement du risque cardiovasculaire.

Comparée à l'homme, la femme a des concentrations de HDL-c un peu plus élevées et ce taux reste globalement stable pendant toute la vie, ce qui pourrait contribuer à un effet protecteur lié au sexe.

1.3 Statut de la maladie coronaire

Dans notre étude les femmes ont tendance à présenter moins fréquemment (30.4% vs 36.2%) un antécédent de maladie coronaire, avec des antécédents moins fréquents d'IDM, d'angioplastie coronaire ou de pontages aorto-coronaire.

Une tendance exactement identique est retrouvée dans les registres CRUSADE¹⁷⁶, GRACE¹⁶³ et dans l'étude WISE¹⁵⁷.

Cette donnée peut être due au fait qu'à tout âge, l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez la femme⁴³, mais également au fait que le syndrome coronarien aigu soit un mode de révélation plus fréquent de la maladie chez la femme, la moitié des femmes hospitalisée pour SCA étant naïve de toute symptomatologie angineuse¹⁵².

1.4 Modes de présentation de la maladie

Dans notre étude, le délai séparant le début des symptômes et l'admission en USIC est significativement allongé de 3 heures chez la femme.

Dans le registre CRUSADE¹⁷⁶, ce retard diagnostique était également présent chez les femmes avec un premier ECG et un premier contact avec un cardiologue retrouvés significativement plus tardifs chez les femmes.

Ce retard de prise en charge, constaté également dans notre étude, peut être dû à une symptomatologie atypique ou à une plus grande fréquence d'ECG normaux chez la femme, entraînant un transfert en USIC plus volontiers après attente des résultats des marqueurs sériques de nécrose.

La présentation clinique et électrique des femmes apparaît plus sévère, avec un score de Grace à l'admission et une fréquence de sous-décalage du ST significativement plus élevés. Ces données tendent à démontrer un profil de risque ischémique plus élevé chez les femmes dans notre étude.

Cette plus grande fréquence de sous décalage du ST chez les femmes est également retrouvée dans le registre CRUSADE¹⁷⁶.

Aucune comparaison des scores de GRACE d'admission entre hommes et femmes n'a été effectué dans le registre CRUSADE¹⁷⁶.

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la FEVG des patients dans notre étude, celle-ci apparaissant globalement conservée dans les 2 sexes.

L'élévation de tous les marqueurs sériques de nécrose (Troponine I, CPK et CPK MB) a été significativement moindre chez les femmes dans notre étude.

Cette donnée a déjà été retrouvée dans de nombreuses études^{70, 117, 173, 174, 175, 176} et peut être interprétée soit comme une atteinte plus fréquente de la microcirculation, soit comme la conséquence logique d'une surface corporelle moindre chez la femme.

1.5 Traitements médicamenteux reçus pendant l'hospitalisation

1.5.1 Traitements anti-thrombotiques

Notre étude a mis en évidence :

Un taux d'utilisation similaire d'Héparine et d'antiagrégants plaquettaires chez les femmes et les hommes

- En cas de nécessité de charge en Clopidogrel, une utilisation significativement plus fréquente de faibles doses de clopidogrel (300 mg) au détriment de fortes doses (600 mg) chez les femmes
- Une utilisation significativement moins fréquente d'anti GP IIb/IIIa chez les femmes

Ainsi, malgré un risque ischémique plus élevé (reflété par un score de Grace d'entrée plus élevé), et une efficacité prouvée identique des traitements anti-thrombotiques en fonction du sexe, la population féminine de notre étude a globalement reçu un traitement anti-thrombotique moins agressif.

Une telle disparité de traitement en fonction du sexe a été systématiquement retrouvé dans les grandes études de la littérature^{165, 145, 177}.

Cette disparité peut s'expliquer par des critères subjectifs, comme l'idée-reçue que la maladie coronaire de la femme est moins grave et moins fréquente chez la femme, mais également par des critères objectifs comme le risque hémorragique plus élevé présenté par les femmes (âge significativement plus élevé, clairance de créatinine et poids corporel significativement plus bas dans la population féminine de notre étude).

Concernant spécifiquement l'héparine, même si aucune différence globale d'utilisation entre hommes et femmes n'a été mise en évidence dans notre travail, il avait été trouvé dans le registre CRUSADE¹⁷⁶ une sous-utilisation de ce traitement chez la femme

Parmi les sous-types d'héparine, nous avons mis en évidence un plus faible taux d'utilisation d'HBPM au profit de l'HNF chez les femmes. Cette donnée est liée elle aussi à la crainte globalement plus élevée de saignement chez les femmes, mais également à l'âge plus élevé et à la clairance de créatinine plus basse chez les femmes incitant plus fréquemment à prescrire une HNF.

Les taux cumulés d'utilisation d'héparine (HBPM ou HNF) avoisinant les 100% dans notre étude sont en partie liés aux patients ayant reçu l'une des deux classes en 1^{ère} intention (notamment l'HBPM), avec modification secondaire vers l'autre classe (notamment l'HNF) en raison de contre-indication (insuffisance rénale sévère principalement).

Concernant spécifiquement les antiagrégants plaquettaires, les données de la littérature sont convergentes avec les nôtres, le registre CRUSADE¹⁷⁶ ne retrouvant pas de différence d'utilisation en fonction du sexe.

Concernant spécifiquement les anti GP IIb/IIIa, les données de la littérature sont également convergentes avec les nôtres, le registre CRUSADE¹⁷⁶ retrouvant également de manière significative une sous-utilisation de cette

thérapeutique chez les femmes ayant présentées un IDM non ST+. Les explications pouvant être avancées pour expliquer ce constat sont les suivantes :

- La population féminine de notre étude a présenté significativement moins fréquemment des lésions coronaires relevant d'un traitement par angioplastie, ce qui a forcément entraîné une utilisation moins fréquente d'anti GP IIb/IIIa en salle de cathétérisme lorsque ce traitement n'avait pas été débuté en « upstream-thérapie »
- La méta-analyse de Boersma ¹¹¹ retrouve une efficacité moindre des anti GP IIb / IIIa chez les femmes, mais aucune différence en fonction du sexe n'a jamais été mise en évidence dans l'IDM non ST+ (population de notre étude).
- La clairance de la créatinine significativement plus faible, ainsi que la tendance à un taux d'insuffisance rénale sévère plus fréquent chez la population féminine de notre étude ont pu contre-indiquer plus fréquemment l'utilisation d'anti GP II b / IIIa chez les femmes de notre étude

1.5.2 Traitements anti-ischémiques

La population féminine de notre étude a reçu significativement plus fréquemment un traitement par dérivés nitrés et a eu tendance à recevoir plus fréquemment un traitement par bêtabloquants.

Cette donnée s'explique probablement principalement par le taux retrouvé significativement plus important dans notre étude de maladie coronaire non obstructive et de lésions coronaires relevant d'un traitement médical chez les femmes.

L'angor résiduel a pu entraîner une prescription plus fréquente de ces agents anti-ischémiques dans la population féminine.

L'HTA plus fréquente chez les femmes de notre étude a pu également entraîner une prescription plus fréquente de bêtabloquant dans le cadre de cette indication.

L'absence de différence significative concernant la FEVG, ainsi que l'absence de données concernant l'insuffisance cardiaque clinique, ne peuvent expliquer une différence de prescription de ces deux classes médicamenteuses par le biais de ces indications.

1.6 Stratégie invasive précoce ou stratégie conservatrice

Dans notre étude, les femmes présentent une tendance à bénéficier moins fréquemment d'une stratégie invasive précoce (86.9 % vs 91.8 %, p = 0.06).

Un résultat similaire est retrouvé dans le registre CRUSADE ¹⁷⁶ où les femmes bénéficient moins fréquemment d'une coronarographie d'emblée et doivent plus souvent passer par un test d'ischémie.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce résultat :

- 1) Les femmes présentant une probabilité pré examen plus importante de ne pas retrouver une maladie coronaire obstructive, les opérateurs sont peut-être moins enclins à proposer d'emblée cet examen chez les femmes
- 2) Les femmes présentent également plus fréquemment un réseau coronaire « angiographiquement normal », pour lequel des examens de type IRM sont plus informatifs pour documenter le type ischémique de la cardiopathie
- 3) En comparaison aux hommes, l'âge significativement plus élevé et la fonction rénale significativement plus altérée des patientes de notre étude a pu également être un frein à la réalisation de coronarographie d'emblée
- 4) Les données de la littérature sont plus ambiguës, voire contradictoires, chez la femme que chez l'homme quant au bénéfice d'une stratégie invasive précoce en cas de SCA non ST+ :

- Les registres FRISC II ¹¹⁶ (angor instable ou IDM sans ondes Q, ancienne définition, et utilisation d'anti GP IIb / IIIa) et RITA III ¹¹⁹ (SCA non ST+ avec ou sans élévation de troponines et utilisation d'anti GP IIb / IIIa) ont retrouvé un taux de décès et d'IDM non fatal plus élevés à un an chez les femmes ayant bénéficié d'une stratégie invasive précoce.

- L'étude TACTICS – TIMI 18 ¹¹⁷ (SCA non ST + avec ou sans élévation de troponines et utilisation d'anti GP IIb / IIIa) a retrouvé un bénéfice similaire entre hommes et femmes de la stratégie invasive précoce dans les sous-groupes à risque ischémique intermédiaire ou élevé.

- Une méta-analyse de la Collaboration Cochrane ¹⁷⁸ réalisée dans le cadre du SCA non ST+ avec ou sans élévation de troponines retrouve quant à elle un bénéfice très significatif à long terme en terme de décès ou d'IDM de la stratégie invasive précoce.

- La série de Glaser et al. ¹⁷⁵ retrouve également un bénéfice net de la stratégie invasive précoce chez les femmes avec élévation de troponines.

Néanmoins, aucune étude n'a prouvé une absence de bénéfice de la stratégie invasive précoce dans le SCA non ST + à haut risque ischémique.

Toutes les femmes incluses dans l'étude avaient une élévation de troponines et étaient donc par définition à haut risque ischémique.

Les résultats contradictoires précédents ne permettent donc pas de justifier le recours moins fréquent à une stratégie invasive précoce chez la femme retrouvé dans notre étude.

1.7 Lésions coronaires

Dans notre étude, les femmes, lorsqu'elles bénéficient d'une coronarographie, présentent de manière significativement plus fréquente une maladie coronaire non obstructive que les hommes (7.7% vs 3.7 %, p= 0.04).

Le registre GRACE ¹⁶³ retrouve également un taux de maladie coronaire non-obstructive deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes (12.0% vs 6.0%, p <0.001).

Une importante méta-analyse ¹⁷⁹ s'étant intéressée aux différences hommes / femmes dans les SCA retrouve un résultat similaire, dans des proportions plus importantes, avec un taux de maladie coronaire non obstructive de 15% chez les femmes vs 8% chez les hommes.

Cette atteinte, appelée également syndrome X ⁴³ serait liée à une anomalie fonctionnelle et non structurelle de la circulation coronaire, plus fréquente chez la femme.

Les explications les plus fréquemment proposées^{180, 181, 182} pour ce tableau sont une altération de la vasodilatation artérielle endothélium-dépendante (avec une production diminuée de NO), une altération de la vasodilatation microvasculaire non endothélium-dépendante, une sensibilité augmentée à la stimulation sympathique, ou une vasoconstriction coronaire en réponse à l'effort.

Des taux élevés d'endothéline circulante sont corrélés à l'altération de la dilatation coronaire microvasculaire¹⁸³.

Du point de vue anatomopathologique, cette particularité d'atteinte plus fréquente de la paroi se traduit par des spasmes, une rupture de plaque mais surtout une érosion de plaque souvent thrombogène mais invisible angiographiquement, pouvant potentiellement expliquer le taux plus élevé de maladie coronaire non obstructive chez les femmes de notre étude.

Ce diagnostic de syndrome X peut être confirmé par des tests angiographiques de provocation coronaire avec de l'acétylcholine pour la fonction macro vasculaire endothélium-dépendante et de l'adénosine pour la fonction micro vasculaire non endothélium-dépendante⁴³.

L'étude WISE ¹⁶² a montré que le pronostic à long terme du syndrome X présenté par les femmes était meilleur que celui de la maladie coronaire obstructive, avec un taux d'évènement du critère combiné décès / IDM de 9.4% à 4 ans.

Les dernières recommandations de l'AHA ⁴³ suggèrent un traitement du syndrome X par correction des facteurs de risque cardio-vasculaire et traitement médicamenteux par bêtabloquant, dérivés nitrés et inhibiteurs calciques, seul ou en association, avec un niveau de recommandation I-B.

1.8 Revascularisation

Notre étude retrouve un taux de revascularisation significativement plus faible chez les femmes (63,7%) que chez les hommes (75,5%).

Une constatation similaire est faite dans le registre CRUSADE¹⁷⁶, avec un taux de revascularisation de 40.4% chez les femmes vs 54.4% chez les hommes.

Trois facteurs peuvent expliquer ce résultat dans notre étude :

- 1) Un recours moins fréquent à une stratégie invasive chez les femmes entraînant naturellement une stratégie de revascularisation moins fréquente
- 2) En cas de stratégie invasive, l'absence significativement plus fréquente de maladie coronaire obstructive (syndrome X)
- 3) En cas de stratégie invasive, la présence plus fréquente de lésions coronaires non revascularisables (artères épicaudiques de plus petit calibre chez la femme indépendamment de la masse corporelle¹⁴⁹) ou non revascularisées (âge des femmes significativement plus élevées dans notre étude et comorbidités notamment rénales plus fréquentes)

1.8.1 Revascularisation par angioplastie

Notre étude retrouve un taux de revascularisation par angioplastie significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes (44 % vs 55 %, $p = 0.0150$).

Ce résultat s'explique en grande partie par les mêmes facteurs confondants que ceux exposés précédemment pour expliquer un plus faible taux global de revascularisation chez les femmes; le plus faible recours à l'angioplastie chez la femme ne s'expliquant probablement pas par une discrimination primaire liée au sexe du patient proprement dit.

Les résultats du registre CRUSADE ¹⁷⁶ vont également dans ce sens, en retrouvant également un taux de revascularisation par angioplastie plus faible chez les femmes, avec des taux devenant similaires en prenant uniquement en compte les patients ayant bénéficié d'un cathétérisme retrouvant une maladie coronaire obstructive et une anatomie coronaire compatible avec l'angioplastie.

1.8.2 Revascularisation par pontages aorto-coronaires

Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre hommes et femmes concernant le taux de revascularisation par pontage aorto-coronaire (19.6% chez les femmes vs 20,3% chez les hommes).

Ces résultats sont discordants avec ceux du registre CRUSADE ¹⁷⁶ qui retrouvait un taux de revascularisation par pontage aorto-coronaire plus

faible chez les femmes (9.0% vs 14.0%), mais sont concordants avec ceux du registre GRACE ¹⁶³ qui retrouvent des taux de recours au pontage similaires entre hommes et femmes.

1.9 Evénements à 30 jours

Bien que la comparaison de tous les résultats de ce chapitre apparaisse non significative en raison de la très faible incidence de chaque événement étudié, plusieurs différences de pronostic précoce entre hommes et femmes, conformes aux précédentes données de la littérature, semblent néanmoins se dégager.

Les femmes de notre série paraissent présenter plus fréquemment des complications à la phase aigüe, avec des taux de complication du point de ponction, de saignement majeur et de transfusion plus élevés.

Concernant les complications du point de ponction, le plus petit calibre artériel et les plus grandes difficultés d'abord chez la femme peuvent potentiellement être mis en cause.

A 30 jours, les femmes de notre série ont une tendance à avoir des taux non-ajustés de décès (4.8% vs 2.8%), IDM (7.7% vs 6.5%), décès ou IDM (10.1% vs 7.0%), revascularisation (2.4% vs 1.9%), décès ou IDM ou revascularisation (10.7% vs 7.2%) plus élevés que les hommes. De tels résultats ont été fréquemment retrouvés dans les grandes séries de la littérature, qu'elles concernent les IDM avec ou sans sus décalage du segment ST^{176, 179}.

Les registres GRACE ¹⁶³ et CRUSADE ¹⁷⁶ retrouvent également des taux d'événements précoces plus fréquents chez les femmes, avec des résultats atteignant la significativité en raison d'effectifs largement plus importants que celui de notre étude.

A titre de comparaison, le registre CRUSADE ¹⁷⁶ retrouvait des taux à 30 jours de décès (5.6% vs 4.3%), IDM (3.5% vs 4.0%) et décès ou IDM (8.6% vs 7.1%) systématiquement plus élevés chez les femmes. Le taux global de complications à 30 jours (y compris décès, IDM et revascularisation) était 20% plus élevé chez les femmes que chez les hommes, mais s'égalisait après ajustement vis-à-vis de l'âge et des comorbidités, tendant à montrer que la différence de pronostic constatée à court terme entre hommes et femmes n'est pas une donnée liée intrinsèquement à la différence de sexe.

2 Résultats au terme du suivi

Les patients de l'étude ont bénéficié d'un suivi avec un délai moyen supérieur à 3 ans (1111 +/- 462 jours) sans différence significative de délai en fonction du sexe (1115 +/- 462 jours pour les hommes vs 1099 +/- 474 jours pour les femmes).

24 patients ont été perdus de vue au terme de la période de suivi. Ces patients ont été exclus des statistiques de suivi.

Le taux de suivi total a ainsi été de 96.0%.

2.1 Traitements chez les survivants

Nous constatons globalement que les taux d'observance à long terme des traitements recommandés (Antiagrégants, Bêtabloquants, IEC et Statines) sont relativement élevés dans notre population.

Nous avons néanmoins mis en évidence de manière constante une tendance à une sous-prescription de ces classes médicamenteuses, notamment de manière significative concernant les IEC (63,4% chez les femmes vs 78,4% chez les hommes ; $p=0.001$) chez les femmes, malgré leur effet bénéfique clairement prouvé chez les deux sexes en prévention secondaire⁴.

Les IEC et les statines sont également connus pour améliorer la dysfonction endothéliale^{184, 185} ainsi que la microcirculation coronaire^{184, 186} et sont particulièrement indiqués en cas de cardiopathie ischémique sans maladie coronaire obstructive documentée angiographiquement^{184, 185, 187}, atteinte qui touche 11.3% des femmes de notre étude.

Ces données sont concordantes avec celles du registre CRUSADE¹⁷⁶ qui avait observé de manière significative une sous prescription d'aspirine, de bêtabloquants et de statines chez les femmes.

Plusieurs travaux^{188, 189, 190} ont d'ailleurs incriminé cette prise en charge médicamenteuse moins intensive de la femme coronarienne pour expliquer son risque relatif plus élevé en comparaison à celui de l'homme.

Cette sous-prescription des classes médicamenteuses essentielles est peut être liée à la plus faible incidence de maladie coronaire obstructive et donc d'angioplastie chez la femme, pouvant faire sous-estimer la gravité de la maladie coronaire auprès des médecins traitants.

A contrario, nous constatons dans notre étude que les femmes bénéficient plus volontiers de traitements non spécifiquement recommandés dans les suites d'un IDM non ST+ (Inhibiteurs calciques) ou dont le niveau de preuve est faible voire inexistant (dérivés nitrés et Vastarel) dans cette indication. La sur-prescription de dérivés nitrés et de Vastarel s'explique possiblement par la plus grande fréquence des douleurs thoraciques chez la femme.

2.2 Evénements à long terme

Notre étude montre que les femmes sont plus à risque que les hommes concernant la plupart des événements ischémiques majeurs à long terme, comme le laissent supposer un score de Grace de sortie plus élevé associé à un traitement au long cours moins agressif.

Aucun suivi à long terme n'était réalisé dans le registre CRUSADE¹⁷⁶.

Dans le registre GRACE¹⁶³, le délai de suivi des patients était relativement court (6 mois). Il permettait néanmoins de mettre en évidence un risque de décès / IDM / AVC / Réhospitalisation augmenté significativement de 24% chez les femmes présentant une maladie coronaire obstructive. Ce résultat se maintenait même à 6 mois après ajustement pour l'âge et le nombre de vaisseaux atteints. Aucune différence significative de mortalité n'était obtenue à 6 mois, probablement en raison d'un délai de suivi trop court.

A noter que dans la population indemne de maladie coronaire obstructive, aucune différence significative de pronostic ne pouvait être mise en évidence dans cette étude.

Dans notre étude, le sexe est un facteur influençant de manière significative le risque de décès cardio-vasculaire à long terme en analyse univariée, mais n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant de décès à long terme en analyse multivariée.

En considérant le critère combiné Décès cardio-vasculaire / IDM / Revascularisation (objectif primaire de l'étude), le sexe féminin apparaît comme facteur prédictif indépendant d'événement à long terme (odds-ratio = 1.47 , Intervalle de confiance à 95% = 1.05-2.04 , p= 0.02).

Peu d'études se sont intéressées à ce sujet avec un délai aussi long, si bien que la comparaison de ce résultat n'est pas aisée.

Intérêts et limites

Cette étude « vie réelle nancéenne » nous renseigne de manière rétrospective, dans le cas particulier de l'IDM non ST+, sur les tableaux cliniques présentés par nos patients, les attitudes thérapeutiques que nous adoptons, les résultats à court et long terme que nous obtenons, ainsi que sur la manière dont sont pris en charge à long terme nos patients.

Cette cartographie de notre activité est indispensable à une meilleure prise en charge de nos patients.

En se comparant aux plus grands registres internationaux et multicentriques, nos effectifs paraissent plus limités, mais nous ont néanmoins permis de mettre en évidence des résultats similaires à ces mêmes registres en atteignant fréquemment la significativité.

Cette étude nous a également permis de montrer que nos pratiques et nos résultats sont dans la grande majorité des cas comparables aux grands registres, mais également de mettre en évidence certaines différences, comme par exemple notre taux relativement élevé de recours aux pontages.

Concernant la prise en charge spécifique des femmes, nous avons pu montrer que nos résultats sont superposables aux deux plus grands registres (GRACE et CRUSADE) ayant été réalisés sur le sujet.

Cette étude comporte néanmoins toutes les limites inhérentes à une étude rétrospective monocentrique.

N'étant pas un objectif initial de l'étude, aucune analyse ajustée n'a été réalisée entre les principaux critères différenciant les hommes et les femmes (Age, facteurs de risque, insuffisance rénale, antécédent d'AVC, atteinte coronaire non obstructive...).

Cette étude ne permet donc pas d'imputer au sexe en lui-même les différences observées.

Conclusion

Notre étude a montré de nombreuses différences entre hommes et femmes concernant le tableau clinique, la prise en charge et le devenir après un IDM non ST+.

Notre série a ainsi pu établir de manière significative que les femmes, bien que présentant un tableau clinique plus sévère que les hommes (notamment en terme d'âge, de comorbidités et de risque ischémique) sont traitées de manière moins agressive, aussi bien à la phase aigüe qu'à long terme.

Il a ainsi été mis en évidence chez les femmes un recours moins fréquent à la revascularisation et à un environnement anti-thrombotique agressif dès la phase précoce, alors que le suivi à long terme a montré qu'elles bénéficiaient moins fréquemment d'un traitement médicamenteux fondé sur les preuves.

L'analyse multivariée a montré que le sexe féminin était un facteur prédictif indépendant de survenue d'évènements cardio-vasculaires à long terme.

Les analyses statistiques réalisées dans notre étude ne nous permettent pas d'établir un lien de causalité entre la prise en charge moins agressive dont bénéficient les femmes et leur plus mauvais pronostic à long terme.

Néanmoins, les résultats de notre étude vont nous inciter à modifier notre prise en charge de l'IDM non ST+ de la femme, celle-ci méritant une prise en charge plus agressive, tout en tenant compte de leurs comorbidités et de leur risque hémorragique.

L'usage systématique enUSIC du score de risque ischémique GRACE et du score de risque hémorragique CRUSADE nous aideront dans cette démarche.

Par ailleurs, la responsabilité du sexe en lui-même dans les différences observées reste une possibilité que les analyses statistiques de notre travail n'ont pu affirmer. Nous nous proposerons dans une autre étude de réaliser des analyses ajustées afin d'éclaircir ce sujet.

Références bibliographiques

- ¹ American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2003.
- ² Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1498-1504.
- ³ Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24: 28-66.
- ⁴ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Aug 26.
- ⁵ GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141: 190-199.
- ⁶ Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004-1009.
- ⁷ Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-1189.
- ⁸ Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes - the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24:1189-1194.
- ⁹ Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190-1201.
- ¹⁰ Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002;9:1146-1155.

-
- ¹¹ Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224-227.
- ¹² Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805-1811.
- ¹³ Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986;255:2774-2779.
- ¹⁴ Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993 - The Halifax County MONICA Project. *Can J Cardiol* 2000;16:589-595.
- ¹⁵ Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000;21: 1440-1449.
- ¹⁶ Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1571-1580.
- ¹⁷ van der Pal-de Bruin KM, Verkleij H, Jansen J, Bartelds A, Kromhout D. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978-1994. *Eur Heart J* 1998;19:429-434.
- ¹⁸ Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281: 707-713.
- ¹⁹ Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40-44.
- ²⁰ Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
- ²¹ Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205-216.

-
- ²² Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103: 3062-3068.
- ²³ Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333-366.
- ²⁴ Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-366.
- ²⁵ Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes . *Circulation* 2001;104:365-372.
- ²⁶ Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
- ²⁷ Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-291.
- ²⁸ Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
- ²⁹ Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418-427.
- ³⁰ Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:287-291.
- ³¹ Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986;315:983-989.
- ³² Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM . Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769-771.
- ³³ Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, White HD. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: ischaemic heart disease. *Heart*. 2008 Oct;94(10):1335-41.
- ³⁴ Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation* 2004;110:1926-1932.

-
- ³⁵ Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-1906.
- ³⁶ Dawber TR, Kannel WB: The Framingham Study. An epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation* 1966; 34(4):553-555.
- ³⁷ Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54: 522-523.
- ³⁸ van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534-1539.
- ³⁹ Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248-253.
- ⁴⁰ Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144:1012-1017.
- ⁴¹ Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram . 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-442.
- ⁴² Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-140.
- ⁴³ Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):e215-367.
- ⁴⁴ Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379-385.

-
- ⁴⁵ McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-373.
- ⁴⁶ Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1087-1092.
- ⁴⁷ Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131-142.
- ⁴⁸ Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574-581.
- ⁴⁹ Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-1349.
- ⁵⁰ Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-150.
- ⁵¹ James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108: 275-281.
- ⁵² Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-986.
- ⁵³ Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-1653.
- ⁵⁴ Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331: 417-424.
- ⁵⁵ Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-1542.

-
- ⁵⁶ Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465.
- ⁵⁷ de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
- ⁵⁸ Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:437-445.
- ⁵⁹ Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-980.
- ⁶⁰ Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147:623-629.
- ⁶¹ Jernberg T, Lindahl B, James S, et al a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110: 2342-2348.
- ⁶² Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146-1162.
- ⁶³ Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992;15:417-423.
- ⁶⁴ Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993;39:71-78.
- ⁶⁵ Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1053-1057.
- ⁶⁶ Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531-537.

-
- ⁶⁷ Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987;316:977-984.
- ⁶⁸ de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26: 865-872.
- ⁶⁹ Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091
- ⁷⁰ Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-1882.
- ⁷¹ Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225-1228.
- ⁷² Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A-25A.
- ⁷³ Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260: 2259-2263.
- ⁷⁴ Miller CD, Roe MT, Mulgund J, et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685-692.
- ⁷⁵ The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
- ⁷⁶ Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-1632.
- ⁷⁷ Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998;81:678-681.

-
- ⁷⁸ Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, et al. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:430–438.
- ⁷⁹ Cotter G, Faibel H, Barash P, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998;16:219–224.
- ⁸⁰ Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717-722.
- ⁸¹ Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899-906.
- ⁸² Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:513S-548S.
- ⁸³ Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S-203S.
- ⁸⁴ Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:1936-1942.
- ⁸⁵ Collins R, MacMahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996;313:652-659.
- ⁸⁶ Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815.
- ⁸⁷ Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al.; the Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598-660. Epub 2007 Jun 14.
- ⁸⁸ Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-568.

-
- ⁸⁹ Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68.
- ⁹⁰ FRAX.I.S. (FRaxiparine in Ischemic Syndromes) Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (Fraxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20:1553-1562.
- ⁹¹ Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
- ⁹² Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337: 447-452.
- ⁹³ Antman E.M., Cohen M., Radley D. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999 ; 100 : 1602-1608.
- ⁹⁴ Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
- ⁹⁵ Stone GW, Bertrand M, Colombo A, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004;148: 764–775.
- ⁹⁶ Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203–2216.
- ⁹⁷ Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
- ⁹⁸ A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.

⁹⁹ Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial/ *Circulation*/ 2004 ; 110 : 1202-1208.

¹⁰⁰ Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, De Lago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2411-20.

¹⁰¹ Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. Epub 2007 Nov 4.

¹⁰² Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.

¹⁰³ Cannon C, Harrington R, James S, et al; the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283–293.

¹⁰⁴ Storey RF, Bliden K, Patil SB, et al. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:185–193.

¹⁰⁵ The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436–443.

¹⁰⁶ Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498–1505.

¹⁰⁷ Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488–1497.

¹⁰⁸ Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915–1924.

¹⁰⁹ The PARAGON-A Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97:2386-95

¹¹⁰ The PARAGON-B Study Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated IV lamifiban for acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;105:316–321

¹¹¹ Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J., White H., Simoons M.L. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Lancet* 2002 ; 360 : 342-343.

¹¹² The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87–92.

¹¹³ Giugliano R.P., White J.A., Bode C. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009 ; 360 : 2176-2190.

¹¹⁴ The TIMI III-B investigators. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud G, Thompson B, Willerson JT, Braunwald E. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial *Circulation*. 1994;89:1545-56

¹¹⁵ Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785–1792.

¹¹⁶ FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999 ; 354 : 708-715.

¹¹⁷ Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001 Jun 21;344(25):1879-87.

¹¹⁸ de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.

¹¹⁹ Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002; 360:743–751.

¹²⁰ Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial *JAMA* 2003;290:1593-9

¹²¹ Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165-75.

¹²² Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):961-72. Epub 2009 Feb 18.

¹²³ Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(5):432-40.

¹²⁴ Wallentin LC and the Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336(8719):827-30.

¹²⁵ Wallentin LC and the Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(7):1587-93.

¹²⁶ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106

¹²⁷ Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA.* 1988 Oct 14;260(14):2088-93.

¹²⁸ Boissel J.P., Leizorovicz A., Picolet H., Peyrieux J.C. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am. J. Cardiol.* 1990;66:251-260

-
- ¹²⁹ Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1389-1399
- ¹³⁰ Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-9.
- ¹³¹ Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
- ¹³² Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Apr 4;285(13):1711-8.
- ¹³³ The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardio vascular events in high risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:145-153
- ¹³⁴ Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease. The EUROPA Study. *Lancet* 2003 ;362:782-788
- ¹³⁵ Ferrari R; Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006 Mar 27;166(6):659-66.
- ¹³⁶ ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008 Apr 10; 358(15):1547-59. Epub 2008 Mar 31.
- ¹³⁷ Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
- ¹³⁸ Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinasi nell'InfarctoMiocardico. GISSI 3: effects of lisinopril and transdermal glyceryltrinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122

-
- ¹³⁹ EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997 Oct;18(10):1569-82. Erratum in: *Eur Heart J* 1998;19(2):356-7.
- ¹⁴⁰ Lerner DJ, Kannel WB. Pattern of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes : a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
- ¹⁴¹ American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Available at: <http://americanheart.org/downloadable/heart/1072969766940HSStats2004Update.pdf> Accessed January 15, 2004.
- ¹⁴² Shaw LJ, Gibbons RJ, Mc Callister B, Mitchell KR, Hewitt K, Klein LW et al. Gender differences in extent and severity of coronary disease in the ACC National cardiovascular disease registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:321.
- ¹⁴³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific mortality from sudden cardiac death--United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(6):123-6.
- ¹⁴⁴ Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 participants. *N Engl J Med* 1999;341:217-25.
- ¹⁴⁵ Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 1998;158:981- 8.
- ¹⁴⁶ Smith SC Jr., Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-9.
- ¹⁴⁷ Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002;23:1738 -52.
- ¹⁴⁸ Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 46:287-95.
- ¹⁴⁹ Leclercq F. La maladie coronaire de la femme est-elle particulière ? *Presse Med*. 2010;39(2):242-8.
- ¹⁵⁰ Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al; WISE Investigators. 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;4;S4-S20.

-
- ¹⁵¹ Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women : clinical investigative and prognostic features. *BMJ* 1994;308:883-6.
- ¹⁵² McSweeney 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.
- ¹⁵³ Crosignani PG, Kenemans P, Paoletti R, Soma MR, Woodford FP. Hormone replacement and the menopause: a European position paper. Writing Group on Women's Health of the Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 Jul;74(1):67-72.
- ¹⁵⁴ Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Atherosclerosis* 1990;10: 1051-7.
- ¹⁵⁵ Wagner JD, Clarkson TB, S. Clair RW, Schwenke DC, Shively CA, Adams MR. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88:1995-2002.
- ¹⁵⁶ Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol* 2002;99:381- 8.
- ¹⁵⁷ Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:413-9.
- ¹⁵⁸ Ng MK, Quinn CM, McCrohon JA, et al. Androgens up-regulate atherosclerosis-related genes in macrophages from males but not females: molecular insights into gender differences in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1306 -13.
- ¹⁵⁹ Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and strogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280(7):605-13.
- ¹⁶⁰ Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349(6):523-34.
- ¹⁶¹ Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; 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(3):321-33.

¹⁶² Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al; WISE Investigators. 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;S21-9

¹⁶³ Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, et al.; Global Registry of Acute Coronary Events investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009 Jan;95(1):20-6.

¹⁶⁴ Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G., Pasquali S.K., Peterson E.D. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes *JAMA* 2001 ; 286 : 708-713

¹⁶⁵ Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III registry. *JAMA* 1996;275:1104 –12.

¹⁶⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Available at: www.cdc.gov/nccdphp/burdenbook2004;index.htm. Accessed December 30, 2005.

¹⁶⁷ Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162: 1737–45.

¹⁶⁸ Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. 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.

¹⁶⁹ Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663–9.

¹⁷⁰ Barzilay JI, Kronmal RA, Gottdiener JS, et al. The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or = 65 years: the Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2236–41. 127.

¹⁷¹ Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:603–11.

¹⁷² Lamon-Fava S, Wilson PWF, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women: the Framingham Offspring study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16L;1509–15.

-
- ¹⁷³ Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41– 8.
- ¹⁷⁴ Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J* 2004;25:1641–50.
- ¹⁷⁵ Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124 –9.
- ¹⁷⁶ Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al; CRUSADE Investigators. 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):832-7.
- ¹⁷⁷ Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991;325:221–5.
- ¹⁷⁸ Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004815.
- ¹⁷⁹ Berger JS, Elliott L, Gallup D, et Al.. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009 Aug 26;302(8):874-82.
- ¹⁸⁰ Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992;85:883–92.
- ¹⁸¹ Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165–9.
- ¹⁸² Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461–70.
- ¹⁸³ Kaski JC, Cox ID, Crook JR, et al. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Coronary Artery Disease Research Group*. *Am Heart J* 1998;136:412–7.
- ¹⁸⁴ Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53– 8.

-
- ¹⁸⁵ Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999–2005.
- ¹⁸⁶ Manfrini O, Pizzi C, Morgagni GL, Fontana F, Bugiardini R. Effects of pravastatin on myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2004;93:1391–3.
- ¹⁸⁷ Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2002;90:974–82.
- ¹⁸⁸ Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, Lieberman N, Porath A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med* 2008;121:597–603.
- ¹⁸⁹ Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1097–10.
- ¹⁹⁰ Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. AHA/ACC scientific statement consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation* 1999;99:2480–4.

VU

NANCY, le 9 septembre 2011
Le Président de Thèse

NANCY, le 9 septembre 2011
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur E. ALIOT

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE n°3727

NANCY, le 13/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

Souvent considérée comme une maladie d'homme, la maladie coronaire est néanmoins la première cause de mortalité chez la femme.

Le but de notre étude rétrospective et monocentrique a été d'étudier les différences de prise en charge et de pronostic entre hommes et femmes face à la maladie coronaire, dans le cadre particulier de l'IDM non ST+.

L'objectif principal était la comparaison entre hommes et femmes de la survenue d'au moins un des événements du critère combiné décès cardio-vasculaire / IDM / revascularisation à long terme.

Notre étude a porté sur 596 patients consécutifs (168 femmes et 428 hommes) ayant été hospitalisés dans l'unité de soins intensifs cardiologiques du CHU de Nancy entre Janvier 2006 et Juin 2008 pour IDM non ST+.

Les résultats de notre étude ont montré que les femmes étaient plus âgées, plus souvent hypertendues et moins souvent tabagiques que les hommes. Leur délai de prise en charge était plus long et leur risque ischémique plus élevé.

Malgré cela, elles bénéficiaient moins souvent d'un traitement invasif, et lorsqu'une coronarographie était réalisée, celle-ci retrouvait plus souvent des lésions relevant d'un traitement médical. Le suivi de la population a montré qu'à terme, les femmes bénéficiaient moins fréquemment du traitement médicamenteux actuellement recommandé en prévention secondaire de l'IDM non ST+.

Aucune différence n'était retrouvée concernant le pronostic à un mois, mais le taux de décès cardio-vasculaire / IDM / revascularisation à long terme était significativement plus élevé chez les femme (36.5% vs 24.7%, $p=0.008$). Au final, le sexe féminin apparaissait comme facteur de risque indépendant de décès cardio-vasculaire / IDM / revascularisation à long terme.

Les données de notre étude sont en accord avec celles de la littérature et montrent que les femmes, malgré un risque ischémique plus élevé, sont traitées de manière moins agressive et ont un plus mauvais pronostic à long terme.

TITRE EN ANGLAIS

Non-ST segment elevation myocardial infarction; Influence of gender on treatment and clinical outcome. About a consecutive series of 596 patients at the Nancy University Hospital.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2011

MOTS CLES :

Infarctus du myocarde – Sexe – Pronostic–Décès– Revascularisation

INTITULES ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX