

Syndrome coronarien aigu ST+ dans le Béarn : les femmes sont-elles l'égal des hommes ? À propos d'une étude rétrospective sur un an

Lise Gautier

▶ **To cite this version:**

Lise Gautier. Syndrome coronarien aigu ST+ dans le Béarn : les femmes sont-elles l'égal des hommes ? À propos d'une étude rétrospective sur un an. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01084680

HAL Id: dumas-01084680

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01084680

Submitted on 19 Nov 2014

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.

Université Bordeaux 2 Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014 Thèse n° 110

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 octobre 2014

Par **Lise GAUTIER**

Née le 14 septembre 1987 à Lagny sur Marne

SYNDROME CORONARIEN AIGU ST+ DANS LE BEARN: LES FEMMES SONT ELLES L'EGAL DES HOMMES?

A PROPOS D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE SUR 1 AN

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Nicolas DELARCHE

Membres du jury

Monsieur le Professeur Raymond ROUDAUT	Président
Monsieur le Professeur Pierre COSTE	Rapporteur
Monsieur le Professeur Jacques BONNET	Juge
Monsieur le Professeur Gérard DUCOS	Juge
Monsieur le Docteur Michel THICOIPE	Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Raymond ROUDAUT

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse.
Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Nicolas DELARCHE

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction de cette thèse.
Je vous remercie pour votre soutient, vos conseils, votre grande disponibilité et votre patience. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre COSTE

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié votre enseignement pendant mes cours de médecine d'urgence. Je suis heureuse de pouvoir vous témoigner ici ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Jacques BONNET

Merci pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

A Monsieur le Professeur Gérard DUCOS

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté au sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Michel THICOIPE

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un urgentiste, et je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A mon père,
S'il n'y a qu'une personne à remercier c'est bien toi ! Merci pour tout ce que tu as toujours fait pour moi, merci de m'avoir transmis le caractère familial !
Aux Gautier,
Florence, Elodie, Chantal, Lionel, Cécile, Arnaud, Henriette, Jacques, Tatie Monique, merci d'être une famille géniale !
A Marie, qui m'a appris tout ce que je sais de la médecine.
Aux Ivancic / Lelong,
A ma mère qui s'adapte de mieux en mieux à mes changements et qui fait l'effort de suivre !
A Sacha, à Boris le plus drôle et Gregory le plus beau (et vice et versa),
A André et Lucette, merci de m'aimer autant et de me faire votre petite fille préférée,
A Nicole, ses robes et ses crêpes. A Valérie que j'admire beaucoup, aux cousins.
Aux méga,
Ma famille de coeur, par ordre de grandeur : Justine, Franck, Pimp, Coline, Flo, Oriane, Anne-so, Jéjé, Julie, Chloé, Marjo, Aurel, Claire, DD, Nico D, Nico M, Lelaire, Ju, Arthur, Souche.
A Vincent quoiqu'il arrive,
A Charly, encore une fois tu prouves que tu es là n'importe quand pour moi, merci,
A Gaëlle, malgré les kilomètres, les débats à point de vu diamétralement opposés, malgré l'anglais et les maths, tu es, étais, seras mon amie la plus chère.
A ma filleule Elline et sa soeur Loulou,
Comment pouvez-vous être si mignonnes ? A mon Bichon, Damien, Tate et Claude !
A mes amis,
A Calme-Toi mon ange gardien, à Karlotto pour que tu râles d'être 2 (tu aurais pu être tout en haut). A Choucho, qui s'est bien occupée de moi pendant 1 an, et qui va bientôt recommencer, à Zouzou, comment ne pas remercier la sirène de Bordeaux ? A Aurélie et nos débriefings, à JB et la jolie Camille, vous êtes superbes. A RimRima, je voudrai pouvoir toujours travailler avec toi (ou faire des pauses). A mon bon PA, à Pruno with her Stan, à Giraudon et aux quintons. A Anais et Flo, vous êtes le plus beau couple 64 ever ! A Lisa ma petite G, Albane, Margoul', Marine, Julie, j'ai hate qu'on se retrouve. A Julia et Céline, vous commencez à être de vieilles amies.
A Roro mon excellente excelleuse !
Aux pédiatres petits et grands,
Pour avoir accepté que je sois monothématique pendant 6 mois : AngéliqueLaura, MaudMaudMaud, Pauquette, Nath', Clo, SainteAgathe, Floflo ; PhilippeBalutetBojour, JAO, Guillaume.C, Adeline, Steph, andCo !
A Rima, ma partageuse de ton bureau préférée !
A mes chefs,
Aux réanimateurs pour nous avoir supportée elle et moi. A Débo, Manon et Aurélie. Aux Dr J2B et H., à mon meilleur stéthoscope. A Dr Delachaux vous m'avez donné gout à la médecine générale. A l'hôpital de Pau et ses fabuleux urgentistes !
A mes co-DESC,
Courage les amis, on devient des grands : Aux merveilleuses mamans Julianne et Jen', à Elodie et Justine mes copines de DESC, à JB le plus intelligent, à Eric le biblioman, à Floflo déjà suscité.
A Sophie, sans toi je n'aurai pas de travail, je ne te remercierai jamais assez.
A Nicolas,
Pour ton amour, ton soutient et surtout ta patience avec mon caractère si facile!

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....p 6

RESUME.....p 7

INTRODUCTION.....p 8

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

A. EPIDEMIOLOGIE.....p 9

a. Globale.....p 9

b. Chez les femmes.....p10

B. PARTICULARITES DE LA MALADIE CORONAIRE CHEZ LES FEMMES....p13

a. Les facteurs de risque cardiovasculaire.....p14

b. La douleur.....p18

c. Des artères différentes.....p19

C. LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE.....p21

a. Facteurs pronostiques majeurs.....p21

b. Des délais plus longs chez les femmes.....p24

D. PARTICULARITES DU TRAITEMENT CHEZ LES FEMMES.....p26

a. Revascularisation.....p26

b. Voie radiale ou fémorale.....p31

c. Prise en charge pharmacologique au cours du STEMI.....p32

d. Revascularisation chirurgicale.....p40

e. Traitement médical.....p41

f. Suivi.....p42

E. CONCLUSION.....p43

PATIENTS ET METHODE

A. CRITERES D'INCLUSION.....p44

B. VARIABLES A L'ETUDE.....p44

C. ANALYSE STATISTIQUE.....p46

RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....p47

B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSSION.....p49

C. LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE.....p51

D. LES DONNEES ANGIOGRAPHIQUES p53

E. LES DONNEES DE L'HOSPITALISATION p54

F. SUIVI.....p55

G. ANALYSE MULTIVARIEE.....p57

DISCUSSION.....p59

CONCLUSION.....p68

ANNEXES.....p69

BIBLIOGRAPHIE.....p81

SERMENT D'HIPPOCRATE.....p92

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégant Plaquettaire
ACR: Arrêt Cardio Respiratoire
AHA: American Heart Association
AVC: Accident Vasculaire Cérébral
BARC score: Bleeding Academic Research Consortium score
ECG: Electrocardiogramme
ESC: European Society of Cardiology
FC : Fréquence Cardiaque
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FV : Fibrillation Ventriculaire
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HTA : Hypertension Artérielle
HDL-c: High Density Lipoprotein-Cholestérol
HNF: Héparine Non Fractionnée
LDL-c: Low Density Lipoprotein-Cholestérol
MACE: Major Adverse Cardiac Events
NMRI: National Registry of Myocardial Infarction
NS: Non Significatif
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente
SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
STEMI : ST Elevation Myocardial Infarction
TAD : Tension Artérielle Diastolique
TAS : Tension Artérielle Systolique
TV : Tachycardie Ventriculaire

RESUME

Objectif : Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'infarctus du myocarde est la première cause de mortalité chez la femme en 2014. La maladie coronaire de la femme apparaît comme une entité clinique spécifique que ce soit en termes d'anatomie, de physiopathologie et d'expression clinique. Le pronostic du STEMI de la femme reste plus grave que celui de l'homme, phénomène qui serait accentué par des retards de prise en charge et de revascularisation. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du sexe féminin sur le délai de revascularisation au cours d'un STEMI, et d'examiner quels sont les facteurs déterminants de la prise en charge d'une femme atteinte de STEMI dans le Béarn.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective sur l'année 2012 à l'hôpital de Pau, analysant les caractéristiques des patients ayant eu une coronarographie en urgence pour suspicion de STEMI évoluant depuis moins de 12h.

Résultats : 164 patients ont été inclus, dont 43 femmes (26%). Ces dernières sont plus âgées que les hommes (respectivement 67 ± 19 ans versus 60 ± 14 ans, $p<0,05$). Le délai médian entre les premiers symptômes et la coronarographie est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (293 minutes [Q1 = 197 ; Q3 = 369] versus 252 minutes [Q1= 168 ; Q3 = 390], ns). D'autres délais tendent à s'allonger chez les femmes : délai médian d'arrivée aux urgences, délai médian entre le premier contact médical et la revascularisation. Pour aucun d'entre eux, les différences ne sont statistiquement significatives. Pendant l'hospitalisation, les femmes font plus de poussées d'insuffisance cardiaque que les hommes (21% versus 9%, $p<0,05$).

Conclusion : La prise en charge du STEMI dans le Béarn est peu ou pas influencée par le sexe. Les femmes ont toutefois des retards de revascularisation, ce qui suggère des possibilités d'amélioration, notamment en pré-hospitalier. Les médecins comme les patientes doivent être sensibilisés à cette pathologie fréquente et grave d'autant plus que les traitements disponibles sont efficaces et ont permis depuis quelques années d'en améliorer le pronostic.

INTRODUCTION

La mortalité d'origine cardiovasculaire a diminué ces dernières décennies, pourtant la maladie coronaire reste la première cause de mortalité chez les femmes dans le monde.

L'absence de considération des femmes, à la fois par le grand public et par la communauté médicale, dans le domaine des maladies cardiovasculaires a été mise en évidence en 1991 par le Dr Healy (1). En effet, la plupart des études réalisées jusqu'alors incluaient uniquement des hommes, et sous entendaient que les maladies cardiovasculaires étaient des maladies d'homme, sans aucune spécificité féminine. Elle illustrait son propos à travers Yentl, une jeune fille juive, personnage d'une nouvelle d'Isaac Bashevis Singer en 1904, ayant été contrainte de se déguiser en homme afin de poursuivre son apprentissage du Talmud. Les particularités de la maladie coronaire féminine sont désormais mieux étudiées, cependant, la mortalité cardiovasculaire des femmes a moins diminué que celle des hommes. C'est ainsi qu'en 2011, le Dr Merz affirme " The Yentl syndrome is still alive and well"(2). Les sociétés savantes incitent de plus en plus les chercheurs à s'intéresser aux maladies cardiovasculaires chez les femmes, à travers des campagnes telles que "Red Alert for women" pour l'European Society of Cardiology (3) ou "Go red for women" pour l'American Heart Association.

Des études récentes tendent à montrer qu'il existe, de part une présentation clinique différente, des différences de prise en charge au cours d'un STEMI en fonction du sexe, notamment en ce qui concerne les délais de prise en charge.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

A. EPIDEMIOLOGIE

a. Globale

Bien que les études récentes indiquent une réduction de son incidence, le STEMI est toujours un problème majeur de santé dans le monde (4).
Une étude récente décrit la situation actuelle dans 30 pays européens, l'incidence annuelle des admissions à l'hôpital pour STEMI varie entre 44 et 142 cas par 100 000 habitants, ce qui est similaire aux données nord-américaines (5).

Chaque année, l'American Heart Association (AHA), en collaboration avec les instituts nationaux de la santé, et autres organismes gouvernementaux, rassemble les mises à jour statistiques sur les maladies cardiaques, accidents vasculaires cérébraux, les maladies vasculaires, et leurs facteurs de risque (6).
On note une diminution de la mortalité par maladie cardiovasculaire ces 15 dernières années.

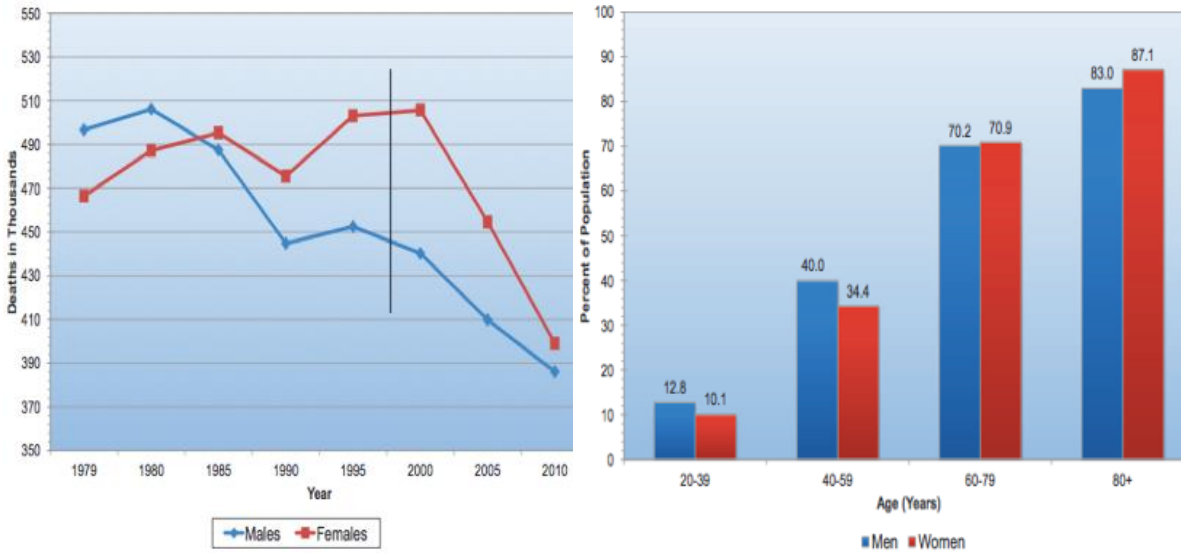


Figure 1 : Tendances de mortalité cardiovasculaire en fonction du sexe.

Figure 2: Prévalence de maladies cardiovasculaires en fonction de l'âge et du sexe. (Incluant coronaropathies, insuffisance cardiaque, hypertension et AVC)
(Source : National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute)

Dans l'étude ARIC, il est constaté que le taux de mortalité coronarienne ajusté selon l'âge a diminué chez les sujets âgés de 35 à 74 ans entre 1987 et 2008 (7).

L'étude EURHOBOP décrit les caractéristiques actuelles des patients admis pour un syndrome coronarien aigu en Europe de l'Ouest, dans le but d'analyser les variations internationales de mortalité hospitalière. La conclusion est que le taux de mortalité hospitalière des patients atteints de STEMI est deux à trois fois plus élevé en Finlande, en Allemagne et au Portugal qu'en Grèce et en Espagne, avec des valeurs intermédiaires pour la France, indépendamment du sexe (8).

b. Chez les femmes

Souvent considérée comme une maladie d'homme (9), la maladie coronaire est pourtant la première cause de mortalité chez la femme, responsable de 4 à 6 fois plus de décès que le cancer du sein (10) (11).

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2014, la première cause de mortalité chez les femmes du monde entier est l'infarctus du myocarde.

Mortalité féminine en 2014 :

Rang	Cause	Décès (.10^3)	%
1	Coronaropathies ischémiques	3293	12,4
2	AVC	3188	12
3	Infections respiratoires basses	1689	6,4
4	Maladie chronique obstructive pulmonaire	1439	5,4
5	Maladies diarréhiques	1259	4,8
6	VIH / SIDA	874	3,3
7	Diabète sucré	689	2,6
8	Cardiopathies hypertensives	637	2,4
9	Cancer du sein	480	1,8
10	Prématurité et petit poids de naissance	472	1,8

(Source OMS 2014)

Les femmes ont près de 8 fois moins de risque d'avoir un infarctus aigu du myocarde que les hommes, mais semblent avoir un plus mauvais pronostic après une ischémie myocardique (12).

Relativement épargnées avant la ménopause, les femmes payent ensuite un lourd tribut aux maladies cardiovasculaires avec, après 70 ans, une prévalence identique dans les 2 sexes.
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 est plutôt orientée vers le cancer du sein. Pendant cette même période on constate une diminution beaucoup plus importante de la prévalence des facteurs de risque et des décès cardiovasculaires chez les hommes que chez les femmes (9) (13).

Les maladies cardiovasculaires continuent à tuer plus de femmes que d'hommes chaque année, une épidémie de décès chez les femmes a émergé depuis 1984 et persiste en 2014. Ce changement de mortalité n'a pas été accompagné par des changements spécifiques au sexe, et a été trop rapide pour être dû à une modification génétique. Bien que l'augmentation de la longévité soit une explication intéressante, les taux de mortalité cardiovasculaire ont en fait diminué chez les femmes âgées et chez les hommes jeunes, comparativement à une augmentation chez les femmes jeunes (14).

En 1998, d'après une analyse du registre ISIS-3 (patients éligibles à une fibrinolyse après un infarctus), il semblait probable qu'il y ait tout au plus une association indépendante entre le sexe féminin et la mortalité ainsi que la morbidité précoce après un infarctus du myocarde aigu (15).

Depuis 1999, il est noté que plus les patients sont jeunes, plus le risque de décès hospitaliers est augmenté chez les femmes par rapport aux hommes (16).

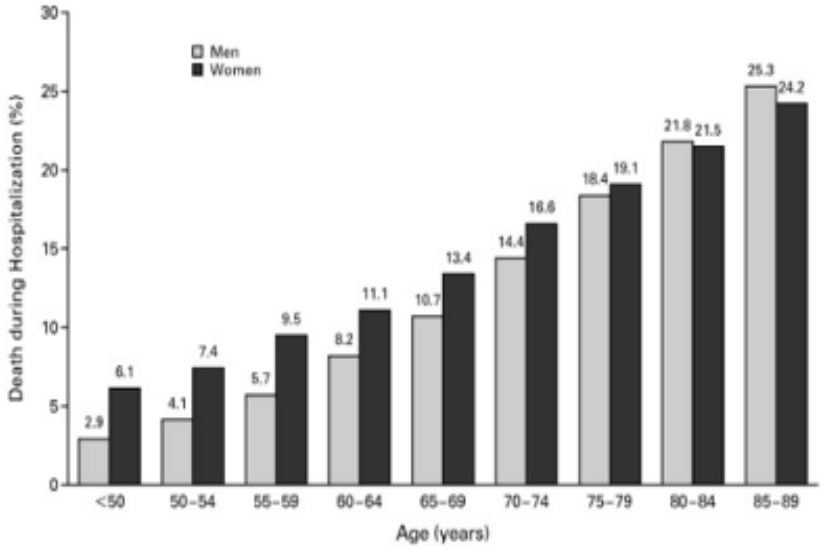


Figure 3 : Pourcentage de mortalité hospitalière après un infarctus du myocarde, en fonction de l'âge et du sexe (16)

En France, entre 1995 et 2010, avec la plus forte utilisation des thérapies de reperfusion, le taux global de mortalité cardiovasculaire a diminué, en particulier chez la femme, passant de 24 à 10% de mortalité globale après un STEMI. Il est accompagné d'une augmentation de la proportion de femmes de moins de 60 ans (17).

Chez les femmes jeunes, avant la ménopause, l'incidence des STEMI est plus faible que chez les hommes du même âge. En effet, l'incidence varie entre 2 et 10% avant 46 ans chez la femme (18). Cependant, le sexe féminin est associé à une mortalité hospitalière plus élevée, tandis que la mortalité à long terme est sans différence entre les sexes (19).

Dans l'étude NRMI menée entre 1994 et 2002 sur près de 600 000 patients atteints de STEMI, les femmes de race noire ont un taux de mortalité hospitalière plus élevé que leurs homologues masculins ou de race blanche, et ce, sans aucune preuve que les différences se soient réduites au cours des dernières années (20).

Une étude réalisée sur une période de 16 ans, aux Etats Unis, portant sur 1 316 216 patients atteints de STEMI entre 1988 et 2004 a pour but de déterminer les tendances dans les taux de mortalité hospitalière.

Cette étude montre que la mortalité ajustée selon l'âge a diminué de façon significative au cours des 16 dernières années, avec la persistance de taux de mortalité plus élevés chez les femmes et les Afro-Américains (21).

Les différences de sexe dans la morbi-mortalité après un STEMI s'expliquent en grande partie par les différences d'âge, les comorbidités, et les différences de traitement entre les femmes et les hommes (22).

Des données récentes, tirées notamment de l'étude WISE, évaluant la prévalence et les caractéristiques de la maladie coronaire, suggèrent que la maladie coronaire féminine serait de moins bon pronostic que celle de l'homme. Elle serait sous-tendue par une physiopathologie différente, influençant ainsi à la fois l'expression clinique, le diagnostic, et le pronostic d'une pathologie qui apparaîtrait donc bien comme une entité clinique particulière (23).

B. PARTICULARITES DE LA MALADIE CORONAIRE CHEZ LES FEMMES

(Annexe 1 : étude RED alert)

Il a été déterminé qu'il existe des différences épidémiologiques, mais les facteurs physiopathologiques et cliniques spécifiques aux femmes dans le cadre du STEMI n'ont pas encore été clairement définis.

Les femmes elles-mêmes n'incluent pas les maladies cardiovasculaires comme une pathologie à laquelle elles sont exposées, et plus inquiétant, les médecins continuent de sous-estimer le risque cardiovasculaire de leur patiente (24).

Contrairement à une idée reçue, le STEMI n'arrive pas sans prévenir, est fonction du risque cardio-vasculaire et est souvent annoncé par une douleur thoracique (Excepté chez les femmes jeunes) (25).

a. Les facteurs de risque cardiovasculaire

❖ Facteurs de risque traditionnels

De nombreuses études, nationales et internationales, récentes ou anciennes, montrent que les femmes ont une incidence plus élevée de facteurs de risques tels que le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie que leurs homologues masculins (26) (3) (27) (28) (29).

La plupart des études montrent un profil de risque cardiovasculaire plus élevé que les hommes avec un âge plus élevé et une fréquence plus importante d'insuffisance cardiaque (28), mais des taux inférieurs de consommation de tabac et d'antécédents d'infarctus du myocarde (30).

Plusieurs études rapportent l'existence à la fois d'une incidence et d'une mortalité cardiovasculaire plus élevées chez les femmes diabétiques que chez les hommes, et ce indépendamment de l'âge et des autres facteurs de risque associés. Le diabète pourrait effacer l'effet protecteur du sexe sur l'incidence des maladies cardiovasculaires. Une méta-analyse récente 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 de manière significative (31).

Le tabagisme est un facteur de risque majeur chez les femmes, en particulier chez les femmes jeunes. Plus de 60 % des infarctus des femmes de moins de 50 ans sont attribuables au tabac (32). Si l'usage du tabac a diminué depuis 20 ans dans les deux sexes, cette diminution est moindre chez les femmes que chez les hommes. Plus souvent utilisé par les femmes comme un moyen de lutte contre le stress, son arrêt apparaît plus difficile, avec la crainte de prise de poids, et les rechutes plus fréquentes. Les thérapeutiques substitutives à base de nicotine semblent plus efficaces chez les hommes que chez les femmes.

La sédentarité et ses conséquences apparaissent comme un problème majeur chez les femmes. Des données tirées de la Nurse Health Study montrent que 39 % des femmes blanches et 57 % des femmes noires n'ont aucune activité physique, ces taux étant d'autant plus élevés que les femmes vivent dans un milieu défavorisé.

Cette étude montre pourtant qu'une activité physique modérée telle qu'une marche de 30 à 45 minutes trois fois par semaine réduit le risque d'infarctus de 50 % chez les femmes. L'activité physique réduit également le risque de diabète de type 2 (33).

Les études sur la condition physique des femmes subissant une coronarographie pour suspicion d'ischémie est sans appel et montre un bénéfice majeur de la perte de poids. Elle permettrait de diminuer le risque de maladie cardiovasculaire, les lésions en coronarographie et le risque d'événements cardiovasculaires indésirables (34).

L'obésité abdominale, rencontrée essentiellement après la ménopause, est souvent associée au syndrome métabolique, et constitue un facteur de risque majeur et indépendant de maladie coronaire chez les femmes. Après 55 ans, les concentrations de cholestérol total et de low density lipoprotein (LDL)-cholestérol augmentent chez les femmes et contribuent à l'accroissement du risque cardiovasculaire. Dans une méta-analyse récente, l'hypertriglycéridémie apparaît comme un facteur de risque plus important de maladie coronaire chez les femmes que chez les hommes, souvent associée il est vrai à l'obésité et au diabète (35).

Comparées aux hommes, les femmes ont des concentrations de high density lipoprotein (HDL) 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 (facteur de risque négatif).

- **Statut hormonal**

La contraception oestro-progestative est très répandue dans les pays industrialisés, son impact sur le risque cardiovasculaire est étudié. Il ressort, d'après une étude collaborative avec l'OMS, un risque relatif d'infarctus du myocarde de 10 chez les femmes ayant une HTA associée, et de 20 chez les femmes fumeuses. En l'absence de tabac et d'HTA, le risque relatif n'est pas élevé (36).

Le risque cardiovasculaire des femmes augmente après la ménopause, et il est montré que les femmes ménopausées précocement (<40 ans) ont une survie moindre de 2 ans (37).

D'un point de vue physiopathologique, plusieurs études suggèrent l'effet néfaste des œstrogènes sur la revascularisation coronarienne chez les femmes, notamment en raison d'un réseau coronaire d'aval altéré. (Phénomène de no-reflow) (38)
D'un autre côté, il a été décrit un effet bénéfique des œstrogènes sur l'inflammation, le profil lipidique, la vasodilatation, ainsi qu'un effet anti-thrombotique (39).
C'est pourquoi l'indication d'un traitement hormonal à but de prévention de la maladie cardiovasculaire est étudiée chez les femmes ménopausées. Les études HERS (multicentrique, comptant plus de 2700 femmes en 1998) et WHI (réalisée entre 1993 et 1998, comptant plus de 16 000 femmes) par exemple, ne retrouvent pas de réduction du risque coronaire avec ce traitement. L'étude HERS retrouve même un sur risque, pour les patientes traitées, de maladies thrombo-emboliques veineuses ou artérielles et de pathologies biliaires (40). L'étude WHI retrouve un risque augmenté de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral (AVC), de cancer du sein ou d'embolie pulmonaire (41).

- **Facteurs de risque spécifiques (*Annexe 2)***

D'autres situations sont associées à une majoration du risque cardiovasculaire chez les femmes, comme le diabète gestationnel ou la pré-éclampsie, considérés par certains comme des marqueurs de risques précoces (42).
Une grande méta-analyse récente constate que les femmes ayant des antécédents de pré-éclampsie ont approximativement un risque multiplié par deux d'avoir dans les 15 ans une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébral, ou une maladie thrombo-embolique veineuse (43).
La dépression et l'anxiété sont davantage associées à un risque cardiovasculaire augmenté chez les femmes, mais l'association doit encore être étayée (3) (42).

- **Niveau social**

D'un point de vu socio-économique, une étude parue dans le JAMA en 2002 montre que les femmes jeunes atteintes de STEMI sont plus pauvres que leurs homologues masculins et ont une mortalité plus élevée à 30 jours. Dans la même étude, les femmes de plus de 65 ans, et à fortiori de plus de 75 ans sont moins bien suivies, mais ont une mortalité à 30 jours plus basse que les hommes du même âge (44).

- **L'insuffisance rénale**

En ce qui concerne la prévalence de l'insuffisance rénale, des études montrent une différence considérable entre les sexes chez les patients atteints de STEMI. L'insuffisance rénale semble être un marqueur pronostic non négligeable chez les femmes. Ces résultats sont intéressants parce que la fonction rénale est rarement prise en compte dans les analyses multivariées dans lesquelles le STEMI est responsable d'un taux de mortalité plus élevé chez les femmes. Elle pourrait constituer un biais important (45).

- **Prévention primaire *(Annexe 3)***

Les indications et objectifs thérapeutiques sont différents selon les experts en ce qui concerne la prévention primaire, certains extrapolant aux femmes les résultats obtenus chez les hommes, d'autres ne donnant pas de recommandations thérapeutiques médicamenteuses mais uniquement des mesures diététiques et d'hygiène de vie (46).
En 2004, l'AHA, en collaboration avec de nombreuses autres organisations, a porté son attention sur les recommandations cliniques spécifiquement féminines et parrainée les "lignes directrices fondées sur des preuves pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez les femmes» et leur mise à jour en 2007 (47) (48).

- **Discordance de la littérature**

Tous les résultats ne vont pas dans le même sens. Dans une grande étude de 1986 analysant, sur 26 ans, 1260 patients issus de la cohorte Framingham, les manifestations de la maladie coronaire diffèrent entre les sexes. L'angine de poitrine

chez les femmes est plus souvent sans complications (80%), alors que l'angine de poitrine chez les hommes a tendance à évoluer en infarctus (66%). L'infarctus se manifeste par une mort subite en plus grande proportion chez les hommes que chez les femmes (50% vs 39%). Ainsi, les femmes entretiennent une moindre probabilité de maladie cardiovasculaire que les hommes à tous les niveaux, et les distinctions dans leur profil de facteurs de risques n'expliquent pas complètement les tendances des maladies observées (10). L'étude ayant commencé dans les années 60, il se peut que la population ne soit pas identique à celle retrouvée actuellement.

- **Théorie du préconditionnement**

Certains auteurs évoquent la théorie du préconditionnement, qui manquerait aux femmes. Chez les animaux, de brefs épisodes d'ischémie avant une occlusion coronaire totale protègent le cœur et se traduisent par une plus petite taille de l'infarctus du myocarde. Chez l'homme, les épisodes d'angor avant un infarctus aigu du myocarde peuvent aussi conférer un « préconditionnement » ou effet protecteur, l'angor étant souvent associé à de plus petits infarctus, à des réductions de la dysfonction ventriculaire, des arythmies, de l'incidence des phénomènes de no-reflow, et, dans certains cas, à l'amélioration de la survie. L'effet protecteur du préconditionnement chez l'homme est caractérisé par des variations individuelles marquées et semble être atténué chez les femmes, les personnes atteintes de diabète et les personnes âgées (49).

b. La douleur

Dans les études datant d'il y a plus de 30 ans, de nombreux auteurs estiment que la douleur angineuse constrictive décrite comme une caractéristique de l’angor n’est probablement typique que chez les hommes et, de toute façon, moins prédictive chez les femmes d’une origine angineuse (50).

L'angor serait moins susceptible d'être annonciateur d'événements cardiovasculaires graves que chez les hommes (26). Cela peut expliquer pourquoi les médecins attribuent plus volontiers des symptômes angineux chez les femmes à des causes non cardiaques.

La douleur thoracique est plus souvent associée à des artères épicardiques normales chez les femmes que chez les hommes. Il est possible que l'approche diagnostique et thérapeutique soit moins agressive par les praticiens suivant des femmes.
Dans l'étude SAVE réalisée entre 1987 et 1990 sur 2300 patients, les femmes ont accès à une procédure de revascularisation deux fois moins souvent que les hommes pour les mêmes symptômes, probablement du fait que les femmes ont une mortalité péri-opératoire plus importante que les hommes. Cependant, cette mortalité plus élevée peut être le résultat, plutôt que la cause, d'un biais de référence, puisque les femmes ont une maladie plus avancée au moment de la revascularisation (51).

De manière statistique, on sait que environ la moitié des patients ayant présenté un infarctus aigu du myocarde ont une maladie athéroscléreuse diagnostiquée ou ont déjà signalé une douleur thoracique à leur médecin (25).
Les femmes ont plus souvent souffert d'angor avant leur premier infarctus du myocarde, mais ont des infarctus plus méconnus que les hommes (12).
La douleur angineuse, survenant peu de temps avant l'infarctus est associée à un infarctus de plus petite taille (49).

Outre la douleur, les patientes décrivent des symptômes différents des hommes. Les femmes sont plus susceptibles d'éprouver des douleurs de gorge ou de mâchoires (52), de la dyspnée, des nausées et des douleurs épigastriques (53) (30) (54).

Les femmes atteintes de diabète représentent un groupe à haut risque de STEMI indolore (55).

c. <u>Des artères différentes</u>

L'étude CASS, menée dans les années 1970, avait déjà décrit les caractéristiques particulières de la maladie coronaire de la femme. Parmi celles-ci, l'existence d'artères coronaires de plus petite taille peut contribuer à aggraver les conséquences du développement des plaques d'athérome et rendre plus difficile les techniques de revascularisation, et la plus grande fréquence d'artères coronaires normales ou de lésions non significatives (56).

De nombreux auteurs soutiennent l'idée que les femmes développent une forme plus grave ou quelque peu différente de la maladie vasculaire que les hommes. Structurellement, les vaisseaux coronaires des femmes sont de plus petite taille et semblent être le siège d'une athérosclérose plus diffuse, leurs aortes sont plus rigides (fibrose et remodelage), et leurs microvaisseaux semblent être plus fréquemment dysfonctionnels. Les vaisseaux des femmes montrent souvent des réponses vasodilatatrices douteuses (23).
Des études anatomopathologiques suggèrent que la composition de la plaque peut différer selon le sexe (57).
L'étude PROSPECT quant à elle, montre que les femmes ont une athérosclérose coronaire moins étendue que les hommes, par deux mesures, agiographique et échographique endocoronaire. Les artères coronaires des femmes sont moins souvent le siège de rupture de plaque, le noyau de la plaque est aussi moins nécrotique, et les artères ont de plus petites lumières (58).

A la coronarographie, les femmes ont plus souvent une lésion coupable unique (19). Contrairement à des patients plus âgés, environ la moitié des jeunes patients ont également une lésion coupable unique, et dans environ 20% des cas, la cause n'est pas liée à l'athérosclérose (18) (23). La coronarographie est donc plus que justifiée chez les jeunes patientes atteintes de STEMI, afin de définir l'anatomie de la maladie et de permettre une gestion optimale.

Une étude portant sur 896 patients recevant une coronarographie pour douleur thoracique entre 1987 et 1991 retrouve des artères coronaires normales cinq fois plus fréquemment chez les femmes que les hommes (50).

D'un point de vue électrique, la maladie coronaire a plus souvent une présentation aiguë chez les femmes que chez les hommes, en particulier sous la forme d’un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST. L’infarctus du myocarde ST+ apparaît moins fréquent chez la femme ce qui laisse à penser que la femme serait moins sujette à l’occlusion coronaire que l’homme (59).

En ce qui concerne la taille de l'infarctus, une étude de 2013 l'a évaluée 30 jours après la coronarographie chez 830 patients. Malgré la présence d'éléments à haut risque lors de la présentation, le sexe féminin est associé à des infarctus de plus petite taille, sans aucune interaction entre l'âge et le sexe (60).

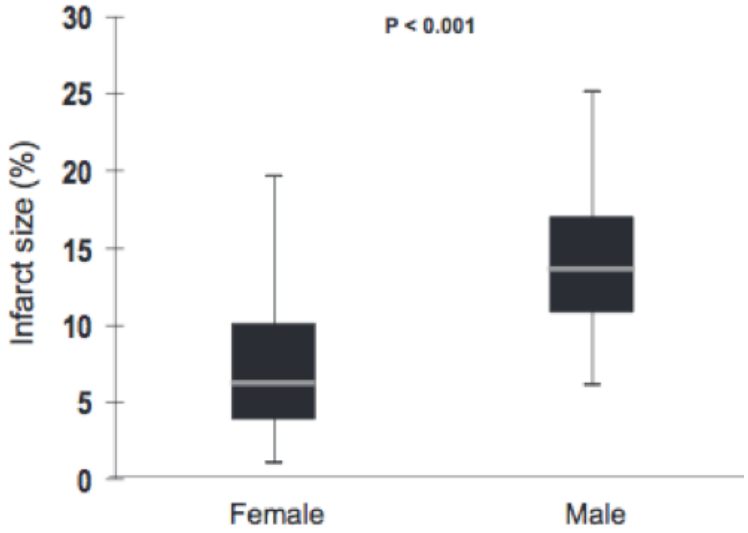


Figure 4 : Taille de l'infarctus en scintigraphie en fonction du sexe.

(en médiane , 25 °et 75° percentiles) **(60)**

Les femmes développent moins d'artères collatérales, ce qui peut expliquer l'augmentation du taux de complications hémodynamiques après un infarctus du myocarde (12).

C. LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE

a. Facteurs pronostiques majeurs

L'efficacité du traitement du STEMI dépend du délai de revascularisation. En effet, la mortalité et la morbidité augmentent à chaque heure de retard (61) (62).

Une plus faible durée d'ischémie est associée à une meilleure reperfusion myocardique et une diminution de la mortalité. Après une période de 5h, durant laquelle les résultats restent relativement stables, la reperfusion myocardique devient sous-optimale et la mortalité à 30 jours augmente (63).

Un plus faible délai entre la douleur et la coronarographie est prédictif d'une mortalité à long terme plus faible chez les patients ayant un STEMI traité par angioplastie (64).

D’après les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, le délai entre les premiers symptômes et la reperfusion est le délai le plus représentatif du temps d’ischémie totale (65).

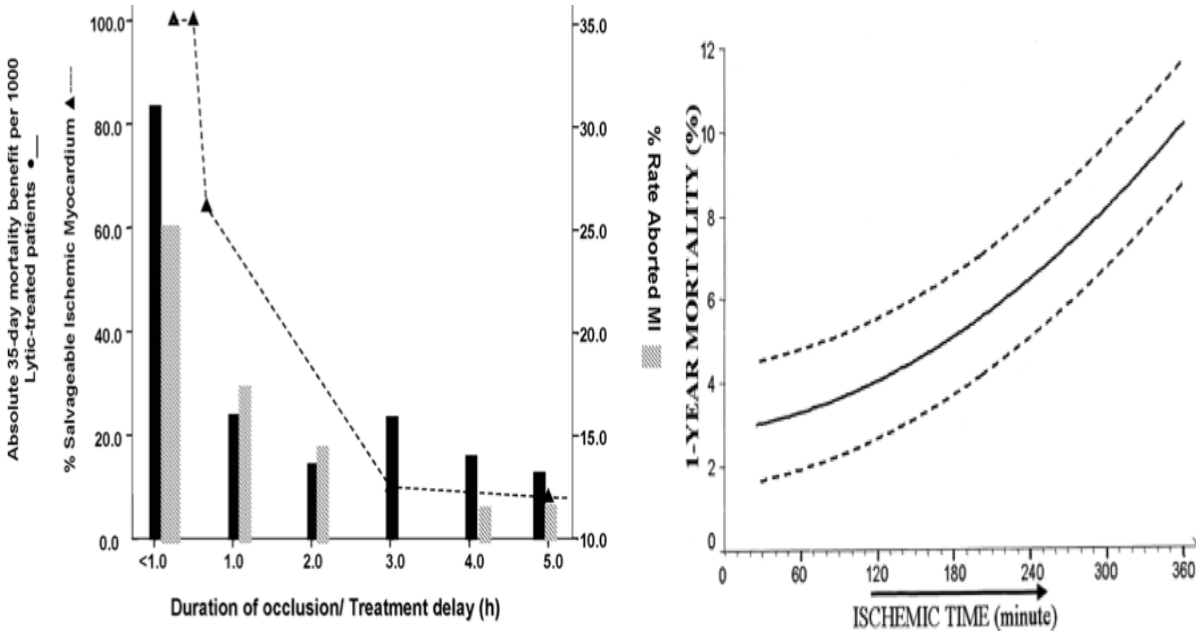


Figure 5 : Mortalité, pourcentage de myocarde sauvé, en fonction du temps de reperfusion (66)

Figure 6 : Mortalité à 1 an en fonction du temps d'ischémie (67)

Toutes les études soulignent donc la nécessité de réduire au maximum le retard de prise en charge, particulièrement en pré-hospitalier (68) (69) (70).

Des changements dans les systèmes de santé devraient idéalement conduire à une optimisation des temps de triage, de diagnostic et de prise en charge thérapeutique, dans l'objectif d'une reperfusion la plus précoce possible. Le temps se présente comme un modulateur clé de la décision dans le choix de la thérapie de reperfusion (66).

Comme énoncé par l'AHA et l'Americain College of Cardiology en 2004, à propos du STEMI, "Compte tenu de la littérature actuelle, il n'est pas possible de dire avec certitude qu'une approche de reperfusion particulière est supérieure pour tous les patients, dans tous les contextes cliniques, à tout moment. Le principal est qu'un traitement de reperfusion doit être prodigué à tous les patients avec suspicion de STEMI. L'utilisation appropriée et en temps opportun d'une thérapie de reperfusion est probablement plus important que le choix du traitement" (71).

Cette stratégie est particulièrement valable pour des symptômes de moins de 2 heures. Si la durée des symptômes excède 2 heures, il faudra favoriser le traitement par voie percutanée plutôt que la thrombolyse, encore une fois si la coronarographie peut être effectuée en un temps opportun.

Des études indiquent l'importance de la "golden hour" (un ou deux heures après le début des symptômes) pendant laquelle, la fibrinolyse en pré-hospitalier peut apporter un bénéfice clinique par rapport au transfert vers un centre possédant une coronarographie. Au-delà de ce laps de temps critique, les données disponibles suggèrent que la durée des symptômes ne doit pas guider le choix du traitement de reperfusion (72).

La Société Européenne de Cardiologie a établi des recommandations allant dans ce sens, et en indiquant les délais idéaux à ne pas dépasser : (65)

- Délai entre le premier contact médical et le diagnostic ≤ 10 minutes
- Délai entre le premier contact médical et la fibrinolyse ≤ 30 minutes
- Délai entre le premier contact médical et la coronarographie ≤ 90 minutes
- Délai de "porte à ballon" ≤ 60 minutes
- Délai de reperfusion préférentiel par coronarographie plutôt que par fibrinolyse ≤120 minutes (au-delà, il faut envisager la fibrinolyse)

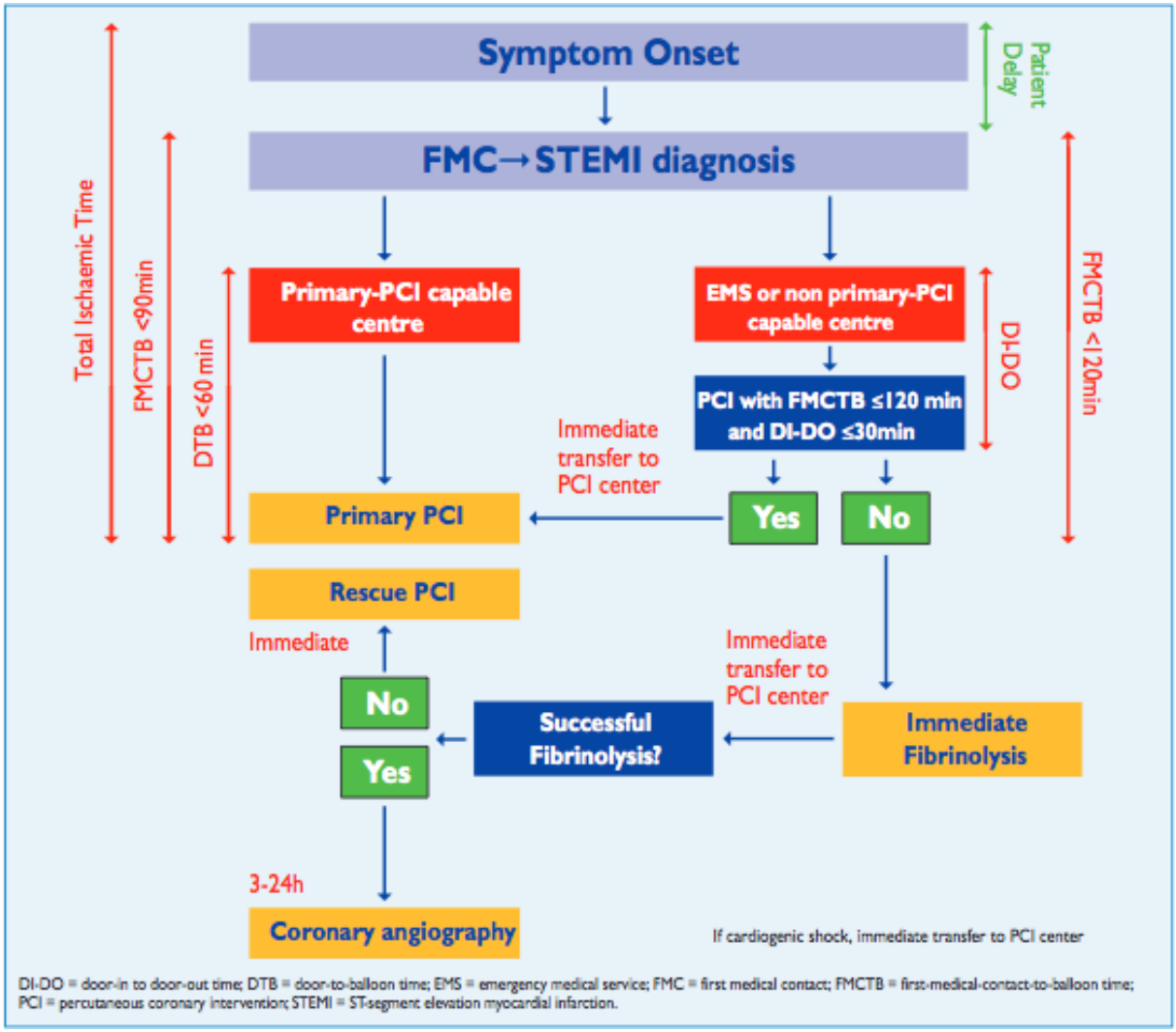


Figure 7 : Stratégie de revascularisation des patients atteints de STEMI pris en charge dans les 12h selon l'ESC 2014 *(65)*

b. <u>Des délais plus longs chez les femmes</u>

Au cours de la dernière décennie, il y a eu des changements majeurs dans le traitement des STEMI avec des réductions dans le délai de prise en charge, en particulier chez les femmes. Cependant, elles continuent d'avoir des délais de traitement plus importants que les hommes :

- Délai entre les premiers symptômes et la revascularisation(67) (69) (73) (74)
- Délais entre les premiers symptômes et l'arrivée aux urgences (70) (75) (76)
- Délai de transfert entre hôpitaux (77) (78)
- Délai « porte à ballon » (29) (74) (79)

Ces retards augmentent la mortalité hospitalière (29) (67).
Les facteurs aggravant pouvant être associés : admission le weekend, l'âge avancé, les comorbidité graves (74).

Une amélioration est décrite ces dernières années dans le délai « porte à ballon », pourtant, un faible pourcentage des patients (<10%) auraient un délai inférieur à 90 minutes (77), ce délai étant fréquemment allongé chez les femmes.

Les preuves suggèrent donc que les femmes subissent une moins bonne qualité de soins pour les STEMI. Malgré la mise en œuvre du programme "STEP-UP" aux Etats Unis, la durée médiane de premier contact médical-coronarographie est plus longue chez les femmes, mais après ajustement sur les facteurs de risques, l'effet du sexe n'est plus statistiquement significatif. La même observation est faite dans le délai « porte à ballon » (80).

Les femmes, surtout après 65 ans, ont un délai plus long que les hommes avant de recevoir un traitement lors d'un STEMI.
D'un point de vue psycho-social, une synthèse de 48 rapports publiés entre 1995 et 2003 pour décrire les principales raisons de retard pré-hospitalier, retrouve une présentation atypique des symptômes, la présence d'autres maladies chroniques qui confondent les symptômes aigus, la gravité perçue de leurs symptômes, une analyse erronée par les femmes de leurs symptômes, et divers autres mécanismes d'adaptation (61).

Toutes comparaisons directes entre les analyses actuelles et antérieures doivent être faites avec prudence en raison de la participation d'hôpitaux faisant partie de systèmes de soins différents.

D. PARTICULARITES DU TRAITEMENT CHEZ LES FEMMES

Une hétérogénéité significative dans la gestion et le traitement des patients atteints de syndrome coronarien aigu est signalée dans le premier Euro Heart Survey en 2002.
Les données de la deuxième enquête, réalisée 4 ans plus tard sur 190 centres représentant 32 pays, suggèrent une amélioration dans la prise en charge de ces patients et un écart réduit entre les lignes directrices pour le traitement et la pratique actuelle, indépendamment du sexe (81).

Dans les STEMI, il apparaît dans la majorité des études que les procédures de revascularisation en urgence, que ce soit la thrombolyse ou l'angioplastie, sont moins souvent appliquées chez les femmes que chez les hommes alors que leur bénéfice apparaît indépendant du sexe, en particulier pour les patients à haut risque (82) (83).

Dans une étude portant sur 140 000 patients bénéficiaires de Medicare il y a une quinzaine d'années, les femmes bénéficient d'un traitement un peu moins agressif que les hommes, au cours de la prise en charge précoce de l'infarctus du myocarde. Dans cette dernière, les femmes âgées sont moins susceptibles d'avoir un cathétérisme cardiaque que les hommes du même âge. Les autres différences sont faibles (moins de fibrinolyse et moins susceptibles de recevoir un traitement par aspirine dans les 24h avec des risques relatifs à 0,93 et 0,96) sans effet apparent sur la mortalité précoce à 30 jours (84).

a. Revascularisation

D'après une étude parisienne entre 2003 et 2007, référençant les données de toutes les procédures de revascularisation pour STEMI dans 41 centres, le sexe féminin est un facteur prédictif indépendant de mortalité hospitalière.
Dans cette étude, les femmes hospitalisées pour STEMI représentent 21,9% de la population et sont significativement plus âgées. Les taux de diabète sucré et de chocs cardiogéniques sont significativement plus élevés chez les femmes.

Le taux de succès de la procédure est significativement plus faible chez les femmes (94,7% contre 95,9%). La mortalité hospitalière est significativement plus élevée chez les femmes (9,8% contre 4,3%), et l'impact du sexe sur la mortalité est significatif seulement après 75 ans. En analyse multivariée, le sexe féminin est associé à une mortalité plus élevée à l'hôpital après une procédure de revascularisation (85).

De nombreuses études montrent que les femmes reçoivent un traitement moins optimal que leurs homologues masculins (29) (59) (86).

Dans l'étude CRUSADE menée aux Etats Unis en 2010, plus de 7% (soit 8500) patients atteints de STEMI sans contre-indication à la reperfusion n'ont pas eu de tentative de reperfusion, et cela est associé à une plus grande mortalité hospitalière. Le sexe féminin, un âge élevé et les comorbidités comme un antécédent d'AVC ou des signes d'insuffisance cardiaque à l'admission sont les facteurs liés au manque de tentative de reperfusion chez des patients apparemment admissibles (87).

D'après l'étude allemande MITRA, conduite entre 1994 et 1997 dans 54 hôpitaux, les femmes atteintes de STEMI reçoivent une thérapie de reperfusion moins souvent que les hommes. Elles font également plus d'insuffisance cardiaque congestive au cours de leur séjour à l'hôpital. La mortalité à long terme ajustée selon l'âge n'est pas différente entre les hommes et les femmes, mais il y a une tendance à une plus forte mortalité à court terme chez les femmes (88).

Dans le registre TETAMI, il y a aussi une tendance à ce que les hommes reçoivent plus de thérapie de reperfusion que les femmes, cependant le sexe n'est pas retenu comme facteur prédictif de ne pas recevoir thérapie de reperfusion après analyse multivariée. Les facteurs retenus sont des comorbidités plus importantes, un âge plus avancé, une présentation des symptômes plus grave.
Ces facteurs peuvent donc constituer un biais pour expliquer la sous-utilisation des stratégies de reperfusion chez les femmes (89).

En France, d'après l'étude ESTIM, peu de patients atteints de STEMI ont véritablement une contre-indication à la thérapie de reperfusion. Dans cette étude, il est possible d'appliquer une stratégie de revascularisation chez pas moins de 89,4% des patients atteints de STEMI.
Des données publiées récemment par un seul centre français avec une politique de reperfusion systématique montrent qu'une thérapie de reperfusion peut être mise en œuvre chez au moins 96% des patients atteints de STEMI admis dans les 6h des symptômes, et cette politique est associée à une diminution significative de la mortalité hospitalière.

Dans ces études le sexe féminin est associé à une sous-utilisation des thérapies de reperfusion, mais probablement indirectement, en raison des facteurs de confusion que sont les comorbidités augmentées, un temps d'ischémie plus long, et des symptômes plus atypiques (90).

D'un autre côté, il existe des études montrant que les femmes sont aussi bien prises en charge que les hommes.
Une étude hollandaise entre 1995 et 2006, portant sur 3277 patients présentant un STEMI, ayant bénéficiés d'une coronarographie, montre que malgré un âge plus avancé et des caractéristiques cliniques plus désavantageuses, les femmes ont une mortalité à court et long terme similaire aux hommes.
Dans cette dernière, les femmes ont un temps d'ischémie plus long que les hommes, mais pas en raison d'une différence de soins dispensés. La qualité des soins avant, pendant et après la reperfusion est égale pour les hommes et les femmes (91).

D'après les registres NHLBI, malgré des caractéristiques à haut risque persistantes chez les femmes, les différences entre les sexes dans les résultats chez les patients subissant une angioplastie ont diminué en terme de décès hospitaliers et à 1 an, et également en terme de réinfartcus et de pontage (28).

❖ **Angioplastie ou fibrinolyse**

Comme décrit précédemment, les artères épicardiques sont de plus petit calibre chez les femmes que chez les hommes, en particulier l'artère interventriculaire antérieure et le tronc commun, et ce indépendamment de la masse corporelle. Cette particularité anatomique rend plus difficile les techniques de revascularisation par pontage ou angioplastie.
Après angioplastie, le risque d'occlusion et de resténose sont tous deux corrélés au diamètre artériel et à la lumière résiduelle après dilatation. Les résultats à 6 mois de l'angioplastie avec stent conventionnel sont ainsi moins bons sur les artères de moins de 3 mm de diamètre.

Des données relativement anciennes, tirées du registre NHLBI, montrent des résultats précoces de l'angioplastie certes moins bons chez les femmes avec un taux de succès moins important et plus de complications non fatales pendant la procédure, mais une évolution à long terme similaire voire meilleure que chez les hommes, les taux de resténose apparaissant plus faibles (92) (93).

Comme le montrent les précédentes études, ces résultats obtenus avant l'ère des stents actifs, sont remis en cause par des études plus récentes qui rapportent chez les femmes un taux d'événements hospitaliers et une mortalité 1 an après angioplastie identiques à ceux des hommes malgré un profil de risque plus élevé.
L'apport spécifique des stents actifs chez les femmes est analysé dans l'étude SPIRIT WOMEN en 2012. Cette méthode parait efficace et semble réduire les taux de revascularisation et de rethrombose intrastent (94).

On note une amélioration des pratiques d'angioplastie chez les femmes, comme le montre une étude comparant les registres NHLBI Percutanéous Transluminal Coronary Angioplasty de 1985-1986 (545 femmes) à ceux de 1993-1994 (274 femmes).
Dans ces registres, malgré un profil de risque plus élevé (les femmes sont plus âgées, ont plus souvent une insuffisance cardiaque et des comorbidités lourdes), les femmes subissant une angioplastie dans la seconde période ont un succès clinique

et agiographique supérieur et un taux de complications majeures plus faible que les femmes du premier registre (séquelles ischémiques, pontage en urgence, fibrillation ventriculaire).
La mortalité hospitalière n'est pas différente entre les deux registres (95).

D'après l'étude PRAGUE, en 2008, chez les femmes ayant un STEMI, il faut préférer le transfert vers un centre ayant une coronarographie plutôt que de réaliser une thrombolyse en pré-hospitalier. Dans cette dernière, la thrombolyse est associée à un risque plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux et la mortalité à court terme est augmentée en comparaison à leurs homologues masculins.
Par ailleurs, la thrombolyse est associée à un taux de réinfarctus plus important dans les deux sexes, en comparaison avec l'angioplastie (96).

Une étude multicentrique datant de 1995 a déjà montré des résultats similaires. Parmi les patients traités par fibrinolyse, la mortalité hospitalière est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (14% contre 3,5%). L'hémorragie intracrânienne après fibrinolyse est également plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (5,3% contre 0,7%).
En revanche, les femmes et les hommes ont une mortalité hospitalière similaire après angioplastie. Sur les 395 patients inclus, aucune hémorragie intracrânienne n'est survenue chez des patients traités par angioplastie.
Le traitement par angioplastie plutôt que par fibrinolyse, en analyse multivariée, est un facteur prédictif indépendant de survie à l'hôpital chez les femmes (82).

D'après une méta-analyse publiée en 2011, à propos de 6 essais cliniques, évaluant des patients atteints de STEMI recevant un traitement par fibrinolyse, les femmes ont une plus grande incidence de complications hémorragiques que les hommes. Cependant, la mortalité à un an est étonnamment inférieure chez les femmes parmi les patients ayant présenté des complications hémorragiques (97).

Ces données soulignent l'importance des facteurs de compréhension liés aux différences de sexe dans les saignements et représentent une opportunité pour améliorer les résultats des femmes traitées par fibrinolyse.

b. Voie radiale ou fémorale ?

L'accès radial pour l'angiographie et les procédures de revascularisation est privilégié pour réduire le temps d'hémostase et de complications vasculaires par rapport à l'accès fémoral (grade IIaA)(65), mais il peut prendre plus de temps à réaliser et n'est pas toujours couronné de succès.
L'approche radiale est utilisée moins fréquemment chez les personnes âgées, les femmes ou les patients atteints de STEMI.

D'après une étude récente portant sur 150 patients atteints de STEMI, l'accès radial ne permet pas l'utilisation d'autres dispositifs tels que la pompe à ballonnet intra-aortique et ne permet pas non plus d'utiliser des cathéters de gros calibres (>6 French).
La durée de la procédure, le temps de fluoroscopie et l'exposition aux rayonnements sont plus élevés par rapport à l'accès fémoral.
Cependant, la voie radiale abolit presque totalement les complications au point d'entrée (avec des taux significativement élevés par voie fémorale). Les principaux avantages supplémentaires sont l'amélioration du confort du patient, la diminution de la durée d'hospitalisation et la réduction du coût de l'acte (98).

Ces dernières années, le nombre de procédures par voie radiale a augmenté de manière significative, le rapport bénéfice / risque est en faveur de l'utilisation de la voie radiale plutôt que de la voie fémorale (99) (100).

Dans une étude égyptienne de juin 2014, les deux voies d'abord sont similaires en termes de délais de reperfusion (délai de "porte à ballon", délai entre l'arrivée dans la salle de coronarographie et inflation du ballon), de succès angiographique et de complications vasculaires (101).

En ce qui concerne la voie d'abord chez les femmes, peu d'études l'ont analysée spécifiquement.
Une étude de 2008 à partir du registre NCDR décrit plus de 725 000 procédures de revascularisation entre 2004 et 2007 dans plus de 600 centres (102).

Bien qu'elle soit moins utilisée, la voie radiale permet une réduction significative des complications hémorragiques chez les femmes subissant une intervention pour infarctus, par rapport à la voie fémorale.
Dans cette étude, il n'y a pas de différence significative dans le taux de succès d'une procédure par rapport à l'autre chez la femme.

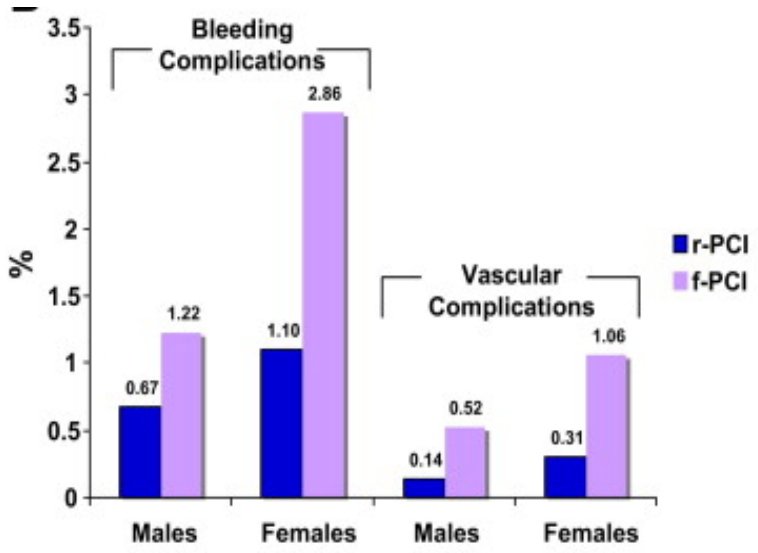


Figure 8 : Complications locales, en fonction de la procédure et du sexe *(102)*

c. Prise en charge pharmacologique au cours du STEMI

❖ Environnement pharmacologique de l'angioplastie primaire *(Annexe 4)*

Les patients traités par angioplastie doivent recevoir une combinaison de deux antiagrégants plaquettaires avec de l'aspirine et un bloqueur du récepteur de l'adénosine diphosphate (ADP) et un anticoagulant par voie parentérale.

Il est communément admis en Europe que la première administration doit être réalisée le plus précocement possible, particulièrement en pré-hospitalier pour obtenir une efficacité rapide (65)(103).

Le traitement antiagrégant plaquettaire

- **Aspirine**

Une dose de charge de 150 à 300 mg est recommandée par voie orale (ou intraveineuse si besoin), relayée par une dose quotidienne entre 75 et160mg/j (grade A)(65).

- **Clopidogrel *(Plavix®)***

L'étude CURE montre son efficacité en administration précoce et les avantages obtenus en l'ajoutant à l'aspirine chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus (en excluant les STEMI). La mortalité cardiovasculaire, l'infarctus ou la récidive d'infarctus et l'accident vasculaire cérébral sont réduits de 20 %, l'ischémie réfractaire durant l'hospitalisation initiale de 20 à 25 %, la revascularisation précoce et l'insuffisance cardiaque à l'hôpital de 20 %, pour une augmentation absolue de 1,0 % des cas d'hémorragie majeure (104).

D'après l'ESC en 2014, l'utilisation du Plavix® est réservé aux situations où le prasugrel et le ticagrelor ne peuvent être utilisés, habituellement sous la forme d'une dose de charge de 600mg, puis 75mg/j (grade IB) (65). Une dose relai de 150mg/j peut être proposée chez les patients à haut risque d'occlusion (diabète, infarctus récurrents, thrombose de stent, lésions complexes).

- **Les nouveaux antiplaquettaires**

- **Le prasugrel *(Efient ®)***

Le prasugrel est une thiénopyridine. Son principal avantage, par rapport au clopidogrel, est une rapidité d'action plus grande en raison d'un nombre plus restreint d'étapes intermédiaires nécessaires à l'obtention du métabolite actif.

Il se caractérise par l'absence théorique de non-répondeurs et de résistance (contre environ 30% avec les doses habituellement utilisées de clopidogrel). Le prasugrel (dose de charge de 60mg suivie d'une dose d'entretien de 10mg/j) a été validé dans l'étude TRITON TIMI 38 : réduction des événements cardiovasculaires majeurs et un bénéfice clinique net, en comparaison avec le clopidogrel (105).

L'usage du prasugrel est recommandé préférentiellement par l'ESC au cours des STEMI. Il est contre indiqué en cas d'antécédent d'AVC. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients après 75 ans ou de moins de 60 kg (grade IB) (65).

- **Le ticagrélor *(*Brilique®*)***

Le ticagrelor (seul inhibiteur du récepteur de l'ADP à action réversible, de courte demi-vie, ne nécessitant pas de biotransformation) a été testé dans l'étude PLATO (106). À 12 mois, le ticagrélor réduit significativement la mortalité toutes causes par rapport au clopidogrel, sans différence sur les hémorragies majeures.

L'étude randomisée ATLANTIC (103), publiée cet été, compare les administrations pré hospitalière et hospitalière du ticagrelor. L'administration dans l'ambulance fait gagner en moyenne 31 minutes. Il n'y a pas de différence en termes de reperfusion. En revanche, une administration précoce permet de diminuer le risque de thrombose de stent, dès 24 heures (0% contre 0,8% pour l'administration hospitalière, $p<0,05$) et jusqu'à 30 jours (0,2% contre 1,2%, $p<0,05$). Dans la mesure où il n'y a pas d'inconvénient à l'administration plus précoce du ticagrelor, les auteurs recommandent son utilisation pré hospitalière. D'autant que "c'est un moment pour l'administration du médicament plus pratique que dans la salle de cathétérisme" où l'équipe médicale est très occupée.

Son utilisation est recommandé par l'ESC au cours des STEMI (grade IB) (65).

- Aucun de ces deux antiagrégants ne peut être utilisé chez un patient aux antécédents d'AVC hémorragique ou d'insuffisance hépatique.

- **Anti-GP IIb/IIIa**

L'adjonction d'antiplaquettaires puissants, inhibant la voie finale de l'agrégation plaquettaire (anti-GP IIb/IIIa), est apparue très tôt comme une option séduisante pour optimiser le taux de perméabilité coronaire et réduire le risque hémorragique.

Les études spécifiquement menées au cours de l'infarctus aigu avec les anti-GP IIb/IIIa ont été effectuées initialement avec l'abciximab (Réopro ®).

Une méta-analyse démontre clairement un bénéfice de l'utilisation de l'abciximab (107). En comparant 12 602 patients sous abciximab contre 14 513 sous placebo,

il existe une réduction significative de mortalité en faveur de l'abciximab, aussi bien à 30 jours (2,4% vs 3,4%, $p =0,047$) qu'au suivi à long terme (six à 12mois) (4,4% vs 6,2%, $p =0,01$).

Des résultats similaires sont rapportés avec les petites molécules de synthèse, tirofiban et eptifibatide, en termes de perméabilité angiographique, régression du segment ST et événements cardiovasculaires majeurs (108).
Le problème de l'heure de l'administration des anti-GP IIb/IIIa reste débattu. Il existe une tendance à une réduction de mortalité par une utilisation précoce des anti-GP IIb/IIIa, justifiant son administration en pré hospitalier (109), malgré la négativité de l'étude randomisée FINESSE (110).
D'après l'ESC, la place des Anti-GP IIb/IIIa reste débattue en amont de la salle de coronarographie, hors situation de sauvetage (thrombopathie majeure), chez les patients recevant une angioplastie en urgence pour un STEMI (grade IIaC)(65).

Les anticoagulants

- **Héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire**

Paradoxalement, l'héparine non fractionnée (HNF) n'a jamais été validée en phase aiguë d'infarctus. La validation a été faite avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), la réviparine versus placebo dans l'étude CREATE sur 15 570 patients (111). À 30 jours, la réviparine réduit significativement la mortalité: 9,8% vs 11,3% (p =0,005).
Au cours de l'infarctus aigu traité par angioplastie, il est encore habituel d'utiliser l'HNF avec laquelle, la plupart des angioplasticiens sont familiers.

L'étude ATOLL (112) est la première à comparer directement les deux molécules, afin d'évaluer l'efficacité de l'énoxaparine sur des critères ischémiques et sa sécurité d'emploi, par rapport à l'HNF chez les patients atteints de STEMI. Cette étude internationale a été coordonnée par l'Institut de cardiologie de la Pitié-Salpêtrière. 911 patients ont été randomisés en :
- énoxaparine IV (0,5 mg/kg) avec ou sans anti-GPIIb/IIIa ;
- ou HNF (50-70 UI) en association aux anti-GPIIb/IIIa ;
- ou 70-100 U en l'absence d'anti-GPIIb/IIIa, les doses étant ajustées sur le TCA.

La prescription d'anti-GPIIb/IIIa est laissée au libre choix du médecin, et le traitement antiplaquettaire est identique dans les deux groupes.

L'association décès, réinfarctus ou revascularisation urgente est réduite de 40% à 1 mois, chez les patients traités par énoxaparine comparés à ceux recevant de l'HNF. Les complications hémorragiques graves n'ont pas été réduites sous énoxaparine.
L'utilisation d'anti-GPIIb/IIIa dans plus de 70% des cas, le recours à des doses élevées de clopidogrel (63% des doses > 300 mg) et à une thromboaspiration (39%) peuvent expliquer, en partie, l'absence de bénéfice observée sous énoxaparine en termes de flux TIMI 3 ou de résolution du segment ST.
Ces résultats concordent avec ceux des registres suggérant une réduction des événements hémorragiques et une réduction de mortalité en utilisant les HBPM au cours des angioplasties coronaires (113) (114).

L'utilisation de l'énoxaparine est préférée aux HNF (grade IIaB versus grade IC).
Le bolus initial d'héparine est fonction de l'utilisation préalable des anti-GP IIb/IIIa (70- 100U/kg s'ils n'ont pas été utilisés, 50-70 U/kg dans le cas contraire).
La dose initiale recommandée d'énoxaparine est de 0,5 mg/kg (65).

- **Durée de traitement**

Sauf indication particulière (fibrillation auriculaire), il n'y a pas de bénéfice à continuer au-delà de la 48e heure après l'angioplastie (115).

- **Fondaparinux**

Le fondaparinux (Arixtra ®) est un agent anti-Xa exclusif. Il n'est pas recommandé au cours du STEMI traité par angioplastie, en raison d'importants effets secondaires, notamment hémorragiques (étude OASIS-6) (116).

- **Bivalirudine**

Dans l'étude EUROMAX (117), 2 218 patients sont randomisés entre bivalirudine et HNF ou HBPM avec les anti-GpIIb/IIIa, pendant leur transport vers l'hôpital. Considérés isolément, les taux de décès ne sont pas significativement différents dans les 2 groupes. C'est essentiellement le risque d'hémorragie majeure qui est réduit de 57% avec la bivalirudine. Toutefois, le risque de thrombose de stent aiguë est augmenté d'un facteur 6,11 (1,1% contre 0,2%) avec la bivalirudine.

Ceci a déjà été observé dans HORIZONS-AMI testant la bivalirudine au cours du STEMI traité par angioplastie primaire en comparaison avec l'HNF associée à un anti-GP IIb/IIIa (118). Les critères majeurs de jugement évalués à 30 jours sont: taux d'hémorragies majeures et d'événements cardiovasculaires majeurs associant décès, réinfarctus, revascularisation de la lésion cible et accident vasculaire cérébral. La bivalirudine réduit le taux d'événements cardiovasculaires (9,2% vs 12,1%, p =0,005), ainsi que le taux d'hémorragies majeures (4,9% vs 8,3%, p <0,001). Les décès sont réduits à 30 jours (1,8% vs 2,9%, p =0,03). Cependant, une proportion non négigeable de patients de la cohorte HORIZONS ont reçu un traitement préalable par HNF et anti-GP IIb/IIIa, ce qui peut constituer un biais important. (119)
Par ailleurs, l'étude BRAVE 3 ne montre pas de bénéfice à l'administration de bivalirudine avant l'angioplastie chez les patients ayant reçu un traitement par clopidogrel 600 mg (120).

L'utilisation de la Bivalirudine est recommandée par l'ESC (grade IIaA) en bolus de 0,75 mg/kg IV suivie d'une perfusion de 1,75 mg/kg/h pendant 4h après la procédure (65).

- **Environnement pharmacologique de la fibrinolyse *(Annexe 5)***

La fibrinolyse idéale est pré-hospitalière en utilisant le ténectéplase (Metalyse®) en bolus unique intraveineux adapté. Paradoxalement, la fibrinolyse est prothrombogène, elle génère la formation de thrombine qui favorise elle-même l'agrégation plaquettaire et également la génération de thrombine, exposant au risque de réocclusion précoce si on n'associe pas dans le même temps de puissants agents à action dirigée contre la thrombine et antiplaquettaire.

Les antiagrégants plaquettaires

- **Aspirine**

À la dose minimale de 160mg p.o., l'aspirine diminue la mortalité de 23%, avec un effet additif en association avec la streptokinase (ISIS-2) (121). Une dose de 150-300 mg intraveineuse est habituellement conseillée (grade B)(115).

- **Clopidogrel**

La valeur ajoutée du clopidogrel, en association avec l'aspirine a été validée dans l'étude CLARITY et confirmée à grande échelle dans l'étude COMMIT.

Dans l'étude CLARITY, 3 491 patients âgés de 18 à 75ans, traités par fibrinolyse plus aspirine sont randomisés entre clopidogrel (300mg en dose de charge, puis 75mg/j) et placebo (122). Le critère de jugement principal associe: taux d'artères occluses sur l'angiographie effectuée entre 48 et 192 heures, décès et réinfarctus. L'efficacité est en faveur du clopidogrel (15% vs 21,7%, p <0,001), différence due à une réduction du taux d'artères occluses sous clopidogrel (11,7% vs 18,7%, p <0,001), sans différence significative sur la mortalité. Le taux d'événements hémorragiques est similaire entre les deux groupes (1,1% vs 1,3%).

L'étude COMMIT a été effectuée en Chine sur 45 852 patients randomisés entre clopidogrel (75mg/j, sans dose de charge) ou placebo (123). Le simple fait d'associer 75mg de clopidogrel à l'aspirine réduit la mortalité toutes causes: 7,5% vs 8,1% (p <0,03) sans augmenter le risque hémorragique.

L'utilisation du clopidogrel est recommandée par l'ESC au cours du STEMI traité par fibrinolyse (grade IA) (115).

- **Prasugrel et ticagrélor**, n'ont pas été testées en association avec la fibrinolyse et ne doivent pas être prescrits (115).

- **Anti-GP IIb/IIIa**

Suite aux résultats des essais ASSENT 3, GUSTO V, ENTIRE-TIMI 23, FINESSE et GRACIA-3, la mortalité n'est pas significativement réduite et le risque hémorragique est constamment augmenté (110) (124) (125) (126) (127).

Il n'est pas recommandé d'associer fibrinolyse et anti-GP IIb/IIIa (115).

Les anticoagulants

- **Héparine non fractionnée**

La dose repose sur les données d'ASSENT-2 en association avec ténectéplase et rt-PA: bolus initial de 60UI/kg sans dépasser 4000UI suivi d'une perfusion continue de 12UI/kg/h avec un maximum de 800UI/h (128) (grade IC) (115)

- **Héparines de bas poids moléculaire**

L'énoxaparine est évaluée dans une grande étude incluant 20 749 patients atteints de STEMI, tous traités par fibrinolyse (EXTRACT-TIMI 25) (129). L'énoxaparine est ajustée à l'âge (30mg IV en bolus, puis 1mg/kg/12h avant 75ans; après 75ans, 0,75mg/kg/12h sans bolus) et comparée à l'HNF. Le critère principal d'évaluation associe décès et réinfarctus à 30 jours. Le bénéfice, en faveur de l'énoxaparine, est supporté essentiellement par une baisse significative du taux de réinfarctus (- 33%, p <0,0001), alors que la baisse de 8% de la mortalité n'éest pas significative. Malgré une augmentation du risque hémorragique sous énoxaparine, le bénéfice clinique net, associant efficacité et sécurité, reste en faveur de l'énoxaparine (115). L'énoxaparine a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM), en association avec la fibrinolyse, aux doses de l'étude EXTRACT.
Son utilisation est recommandée par l'ESC (grade IA) (115).

- **Durée de traitement**

Sauf indication particulière (fibrillation auriculaire), il n'y a pas de bénéfice à continuer au-delà de la 48e heure (ou pendant la durée de l'hospitalisation) (grade IA) (115).

- **Fondaparinux**

L'étude OASIS-6 a recruté 12092 patients atteints de STEMI dont 45% traités par fibrinolyse (116). Le fondaparinux (2,5m/j SC) est comparé, soit à l'HNF, soit au placebo. Il réduit significativement les taux de décès et de réinfarctus, en particulier chez les patients traités par streptokinase ®.
Son utilisation est recommandée par l'ESC (grade IIaB) (115).

- **Dérivés de l'hirudine**

L'essai HERO-2 (17 073patients) teste la bivalirudine contre l'HNF en association avec la streptokinase (130). La mortalité est comparable dans les deux groupes. Les récidives d'infarctus sont moins nombreuses dans le groupe bivalirudine, mais au prix d'un risque hémorragique accru.
En 2012, la bivalirudine n'est pas recommandée en association avec la fibrinolyse (115).

- **En conclusion**

L'association actuellement recommandée par l'ESC est : tenecteplase, aspirine, enoxaparin, clopidogrel.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques aux femmes quant aux doses d'antiagrégant et d'anticoagulant à utiliser dans le cadre du STEMI. L'ESC souligne le risque hémorragique probablement augmenté chez les femmes, notamment en raison d'un indice de masse corporel inférieur à celui des hommes (115). En outre, une attention particulière doit être portée au dosage des anti-thrombotiques chez les femmes (grade IB) (131).

d. Revascularisation chirurgicale

Les résultats de la chirurgie de revascularisation coronaire sont habituellement considérés comme moins bons chez la femme que chez l'homme. Les données du registre CASS font ainsi apparaître une mortalité péri-opératoire de 4,5 % chez la femme contre 1,9 % chez l'homme. Un âge plus élevé, des artères coronaires de plus petite taille mais également une fréquence plus importante d'insuffisance cardiaque par dysfonction diastolique pourrait expliquer cette différence. La femme diabétique apparaît dans cette série particulièrement à risque avec un diamètre artériel significativement plus petit que la non diabétique, directement corrélé aux événements postopératoires (132).

Des données plus récentes apportent des résultats plus nuancés. La mortalité péri-opératoire apparaît en effet plus élevée chez la femme mais cette différence s'estompe avec l'âge, en d'autres termes c'est donc la femme jeune (< 50 ans) qui apparaît comme la plus à risque. Parmi les raisons potentielles on peut évoquer une fréquence plus importante de comorbidités associées chez la femme jeune, en particulier le diabète et peut être une gravité particulière d'une maladie coronaire prématurée (133) (134).

Dans une étude récente parue dans the Journal of the American College of Surgeons, analysant plus de 5300 patients sur une période de 8 ans, le sexe féminin apparait bien comme un facteur de risque indépendant de mortalité opératoire après un pontage coronaire (135).

Compte tenu du risque plus élevé associé à la revascularisation conventionnelle chez la femme, certains auteurs ont évalué l'intérêt spécifique de la chirurgie coronaire mini-invasive dans cette population. Il semble s'agir d'une alternative intéressante même pour une revascularisation multitronculaire avec un taux d'événements très bas rapportés dans certaines séries (136)

e. Traitement médical

Les recommandations thérapeutiques sont les mêmes que pour les hommes en prévention secondaire.

Les anomalies de la microcirculation et la dysfonction endothéliale associées à l'angor doivent bénéficier de thérapeutiques telles que les statines, les IEC et l'aspirine (23).

❖ Le traitement médical optimal *(Annexe 6)*

D'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, le traitement médical optimal après un STEMI doit comporter au minimum :

- une bi-anti agrégation plaquettaire (aspirine + prasugrel ou ticagrelor en l'absence de contre-indication, sinon clopidogrel) (grade IA)
- un bétabloquant (grade IA si insuffisance cardiaque / grade IIaB)
- une statine (grade IA)
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (grade IIaA)
- ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine (grade IB)
- un antagoniste de l'aldostérone en cas d'insuffisance cardiaque avec une FEVG < 40 % (grade IB)

La durée de double association d'antiagrégants plaquettaires (grade Ia) doit être de 12 mois (grade IC), quelle que soit la stratégie initiale (minimum 1 mois en l'absence de revascularisation). L'arrêt de l'inhibiteur de l'ADP peut s'opérer après un délai minimal strict d'un mois après implantation d'un stent nu (grade IC), et 6 mois après implantation d'un stent actif (grade IIbB), toujours après information du patient et de ses médecins, et selon la justification hémorragique (115).

Des études de cohorte menées aux États-Unis montrent que les femmes, et en particulier celles issues des milieux les plus défavorisés, reçoivent moins souvent que les hommes de l'aspirine, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou encore des hypolipémiants après un infarctus du myocarde (10).

Evalués dans des grands essais thérapeutiques qui incluent des femmes, ces traitements ont pourtant prouvé leur efficacité en prévention secondaire et les femmes ne devraient donc pas en être privées (137).

La prévention secondaire des événements cardiovasculaires est une pierre angulaire du pronostic à long terme de l'infarctus du myocarde aigu.
Dans l'étude SAMI en 2004, portant sur 5300 patients atteints d'infarctus du myocarde (non différenciés électriquement) provenant de 79 hôpitaux allemands, le traitement médical optimal sur 1 an est associé à une mortalité significativement plus faible (diminuée de 74%).
Toutefois, il est prescrit dans moins de 50% des cas, et en particulier il est moins prescrit chez les femmes que chez les hommes. Les patients recevant ce traitement sont plus jeunes, le plus souvent de sexe masculin, fumeurs, hypertendus, dyslipidémiques, avec un antécédent de pontage coronarien (138).
Des efforts doivent donc être faits pour augmenter son utilisation ***(Annexe 7).***

f. Suivi

Plusieurs études montrent que chez les patients atteints de STEMI traités par angioplastie, les femmes sont associées à des taux de mortalité à un an plus élevés en comparaison aux hommes, principalement en raison de leur profil de risque élevé et des caractéristiques agiographiques.

Cependant, le sexe féminin n'apparait pas comme un facteur prédictif indépendant de décès, et après ajustement, les taux de mortalité à un an sont bien souvent similaires entre hommes et femmes après un STEMI (26) (30) (139) (140).

En ce qui concerne le suivi à long terme, les femmes auraient un taux de mortalité à 5 ans significativement non différent des hommes du même âge. Les femmes sont plus souvent hospitalisées pour insuffisance cardiaque au cours du suivi, mais ce constat disparait généralement après ajustement pour l'âge (141).

E. CONCLUSION

La maladie coronaire de la femme apparaît donc bien comme une entité clinique spécifique que ce soit en termes d'anatomie, de physiopathologie et d'expression clinique. Son pronostic reste plus grave que celui des hommes, phénomène accentué par une prise en charge globalement moins bonne. Compte tenu d'une symptomatologie d'appel souvent atypique, son diagnostic est également souvent plus tardif que chez les hommes, ce qui contribue à en aggraver le pronostic. Les médecins comme les patientes doivent être sensibilisés à cette pathologie fréquente et grave d'autant plus que les traitements disponibles sont efficaces et ont permis depuis quelques années d'en améliorer le pronostic (9).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du sexe féminin sur le délai de revascularisation au cours d'un STEMI, et d'examiner quels sont les facteurs déterminants de la prise en charge d'une femme atteinte de STEMI dans le Béarn.

PATIENTS ET METHODE

A. CRITERES D'INCLUSION

- Etude rétrospective
- Monocentrique à l'hôpital de Pau
- Du 1 janvier au 31 décembre 2012
- Tout patient adressé pour coronarographie en urgence pour suspicion de STEMI évoluant depuis moins de 12h, quel que soit le mode d'arrivée
- Objectif : mise en évidence des différences de prise en charge en fonction du sexe

L'année 2012 a été choisie pour permettre le suivi des patients à un an. Le STEMI est défini selon l'International Classification of Disease (10ème révision) comme des symptômes ischémiques associés à une surélévation du segment ST persistante ou une onde Q pathologique à l'électrocardiogramme.
Aucun patient n'a été exclu de l'étude.

B. VARIABLES A L'ETUDE

Le ***critère de jugement principal*** est le délai de revascularisation, défini comme le délai entre l'apparition des premiers symptômes et une procédure de revascularisation par coronarographie ou fibrinolyse. D'après l'ESC, il s'agit du délai le plus représentatif du temps d'ischémie totale (115).

Les ***critères de jugement secondaires*** sont la mortalité hospitalière, la mortalité à 1 an, et la survenue de complications à 1 an (MACE). Il s'agit des taux de réinfacrtus, d'insuffisance cardiaque, de trouble du rythme grave (fibrillation ou tachycardie ventriculaire), d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie définies par un score de BARC ≥ 3 (142), et d'infarctus d'un autre territoire.

Les variables d'ajustement concernent :

- les ***données démographiques*** (Cf. : Tableau 1)

- les ***caractéristiques des patients à l'admission*** ainsi que les complications initiales et le mode d'arrivée à la coronarographie (Cf. : Tableau 2)

- les différents ***délais de prise en charge*** (Cf. : Tableau 3) :

- Délai entre le début des symptômes et le premier appel au SAMU (à partir de l'horaire noté informatiquement sur le serveur du SAMU)
- Délai « douleur-porte » des urgences (à partir de l'horaire noté informatiquement sur le dossier d'accueil de tous les services d'urgence)
- Délai entre le premier contact médical et la procédure de revascularisation (le premier contact médical était défini comme le premier médecin pouvant administrer un traitement spécifique au patient, et la procédure de revascularisation pouvant être la fibrinolyse ou l'angioplastie)
- Délai entre les premiers symptômes et la fibrinolyse (à partir de l'horaire indiqué informatiquement sur le dossier des urgences)
- Délai entre les premiers symptômes et la coronarographie (à partir de l'horaire indiqué informatiquement sur le dossier de coronarographie)
- Délai « door to ballon » correspondant au délai entre l'arrivée à la porte des urgences et l'arrivée en salle de cathétérisme

- les ***données particulières à la coronarographie*** (Cf. : Tableau 4) et les ***données de l'hospitalisation*** (Cf. : Tableau 5)

- les éléments après l'hospitalisation ***à court terme*** et les ***complications à long terme*** sur une période de 1 an, ainsi que des éléments de prévention secondaire (Cf. : Tableau 6)

Pour cette partie du recueil, les patients, leur cardiologue ainsi que leur médecin traitant ont été contactés à chaque fois que c'était nécessaire.

C. ANALYSE STATISTIQUE

Du fait, de la faible population observée, la forte dispersion engendre une moyenne plus élevée que celle attendue. Aussi, le résultat principal est exprimé sous forme de ***médiane***, moins sensible aux valeurs extrêmes, avec ***l'intervalle interquartile*** [Q1 ; Q3] (Q1 étant la plus petite valeur de la série telle qu'au moins 25 % des données soient inférieures ou égales à Q1 et Q3 étant la plus petite valeur de la série telle qu'au moins 75 % des données soient inférieures ou égales à Q3).

Les ***variables quantitatives*** sont exprimées soit sous forme de moyennes avec leurs écarts types et analysées avec un test de Student, soit sous forme de médianes et exprimées avec un test de Wilcoxon.
Les ***variables qualitatives*** sont exprimées en fréquence d'apparition et analysées par un test de Khi 2 de Pearson ou un test exact de Fisher.

Le modèle de régression linéaire pour expliquer le critère de jugement principal, en fonction des variables mises en évidence en univarié et des variables d'ajustement, n'a pas été possible spécifiquement chez la femme en raison de l'effectif insuffisant de l'étude.
Néanmoins, le modèle de régression effectué à partir des données de la population totale a un coefficient R^2 à 0,82, et peut donc expliquer 82% de la variabilité du délai de revascularisation, indépendamment du sexe.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, il y a trop peu d'évènement pour construire un modèle de régression, aussi, chacun des critères est exprimé en fonction du sexe.

Une différence statistiquement significative est définie par un $p < 0,05$ pour tous les tests utilisés. Le logiciel ayant permis ces statistiques est le SAS 9.0.

RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Les antécédents et les facteurs de risques de la population sont résumés dans le ***tableau 1***.

164 patients ont été inclus dans cette étude dont 43 (26%) sont des femmes.

Les femmes sont significativement plus âgées que les hommes (respectivement 67 ± 19 ans versus 60 ± 14 ans, p< 0,05).

L'indice de masse corporel (IMC) est significativement plus bas chez les femmes que chez les hommes (24,7 ± 4,5 kg/ m² versus 26,8 ± 3,8 kg/m², p< 0,05).

En ce qui concerne les facteurs de risque traditionnels (143) :

- 14% des femmes sont diabétiques de type 2
- 39% ont une dyslipidémie
- 54% des patientes sont traitées pour une HTA et dans tous les cas l'HTA est contrôlée
- 7% des femmes sont sédentaires
- 44% des femmes sont fumeuses

Nous notons que les hommes ont plus d'antécédents tabagiques que les femmes, puisque le taux de tabagisme sevré est de 2% chez les femmes contre 26% chez les hommes (p < 0,05).

Sur le plan des antécédents personnels, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Les femmes ont eu au moins un épisode d'angor dans 28% des cas, un antécédent d'infarctus du myocarde dans 12% des cas et 2% des femmes ont déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC).

23% des femmes sont insuffisantes rénales, et nous retenons une intoxication éthylique chronique pour 7% d'entre elles.

	Femmes (n= 43) *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	**Hommes (n= 121)** *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	p
Age (années)	67 ± 19	60 ± 14	0,01
IMC	24,7 ± 4,5	26,8 ± 3,8	0,004
Caucasiens	41 (95%)	114 (94%)	ns
Autre origine	3 (5%)	7 (6%)	
Antécédents familiaux	6 (14%)	25 (21%)	ns
Tabagisme actif	19 (44%)	50 (41%)	ns
Tabagisme sevré	1 (2%)	31 (26%)	0,0009
Diabète	6 (14%)	11 (9%)	ns
Dyslipidémie	17 (39%)	64 (53%)	ns
HTA	23 (54%)	56 (46%)	ns
Sédentarité	3 (7%)	4 (3%)	ns
Antécédent d'angor	12 (28%)	41 (34%)	ns
Antécédent d'infarctus	5 (12%)	17 (14%)	ns
Antécédent d'AVC	1 (2%)	6 (5%)	ns
Alcoolisme	3 (7%)	9 (7%)	ns
Insuffisance rénale	10 (23%)	23 (19%)	ns
Insuffisance hépatique	2 (5%)	4 (3%)	ns
Antécédent de cancer	5 (12%)	9 (7%)	ns
Antécédent de saignement	1 (2%)	3 (3%)	ns
Chutes	2 (5%)	1 (1%)	ns
Anémie	5 (12%)	8 (7%)	ns
Thrombopathie	0	3 (2%)	ns
Compliance au traitement	33 (100%)	74 (91%)	ns

Tableau 1 : Antécédents et facteurs de risques en fonction du sexe
ns : non significatif

B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSION

Le ***tableau 2*** résume les caractéristiques des patients à l'admission.

Le mode d'arrivée des patients n'est pas différent en fonction du sexe.
Nous notons une proportion remarquablement élevée de patients arrivant par leurs propres moyens dans les deux sexes.
42% des femmes arrivent non médicalisées aux urgences et 58% nécessitent l'intervention d'un SMUR.

21% des femmes sont initialement prises en charge dans un hôpital ne possédant pas de table de coronarographie et nécessitent un transfert secondaire par le SMUR.
14% des femmes sont adressées par leur médecin généraliste ou par un médecin de ville.

Les femmes décrivent plus souvent une douleur atypique que les hommes (40% versus 18%, p< 0,05). Une symptomatologie d'angoisse est plus souvent retrouvée que chez l'homme (21% versus 6%, p< 0,05). Une douleur typique n'est retrouvée que chez 51% d'entre elles, contre 79% chez les hommes (p< 0,05).

En ce qui concerne la localisation électrique de l'infarctus (ns) :

- 53% des femmes présentent un infarctus inférieur
- 35% un infarctus antérieur
- 12% un infarctus latéral

En ce qui concerne la présentation clinique initiale (ns) :

- 7% des femmes sont en état de choc cardiogénique
- 5% sont en arrêt cardio-respiratoire (ACR)
- 5% présentent un trouble du rythme ventriculaire

Même si les femmes avaient tendance à présenter plus de symptômes d'insuffisance cardiaque initialement, il n'y a pas de différence statistiquement significative avec leurs homologues masculins.

Lors de la prise des constantes initiales, la fréquence cardiaque et la tension artérielle systolique (TAS) sont comparables dans les deux groupes.
Nous notons que les femmes ont en moyenne des valeurs de tension artérielle diastolique (TAD) plus basses que leurs homologues masculins (77 mmHg versus 87 mmHg, p< 0,05).

	Femmes (n=43) *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	**Hommes (n=121)** *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	p
A l'admission			
Douleur typique	22 (51%)	94 (79%)	0,001
Douleur atypique	17 (40%)	22 (18%)	0,007
Absence de douleur	4 (9%)	3 (3%)	ns
Angoisse	9 (21%)	7 (6%)	0,007
Localisation ECG			ns
Antérieur	15 (35%)	42 (35%)	
Inferieur	23 (53%)	72 (59%)	
Latéral	5 (12%)	7 (6%)	
Etat de choc	3 (7%)	3 (3%)	ns
ACR	2 (5%)	6 (5%)	ns
FV / TV	2 (5%)	9 (7%)	ns
Fc (bpm)	75 ± 25	74 ± 21	ns
TAS (mmHg)	131 ± 44	142 ± 35	ns
TAD (mmHg)	77 ± 27	87 ± 24	0,02
Killip			ns
1	37 (86%)	117 (97%)	
2	1	0	
3	2	1	
4	3 (7%)	3 (3%)	
Mode d'arrivée			
Propres moyens	18 (42%)	57 (47%)	ns
SMUR primaire	25 (58%)	64 (53%)	ns
SMUR secondaire	9 (21%)	21 (17%)	ns
Adréssé par MG	6 (14%)	18 (15%)	ns

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'admission en fonction du sexe
ns : non significatif

C. LES DELAIS DE PRISE EN CHARGE

En raison des faibles effectifs de l'étude et des valeurs extrêmes obtenues, les différents délais de prise en charge sont exprimés en médiane dans la ***figure 9***.
Le détail des délais médians de prise en charge est retranscrit dans le ***tableau 3***.

Tous les patients bénéficient d'une coronarographie en urgence, précédée d'un traitement fibrinolytique pour seulement 5 patients qui n'ont pas de critère de reperfusion à l'arrivée en salle. De ce fait, nous avons assimilé le délai de revascularisation au délai entre les premiers symptômes et la coronarographie.

Le délai entre les premiers symptômes et la coronarographie est plus élevé chez les femmes avec une valeur médiane à 293 minutes contre 252 minutes chez les hommes (ns).

Seule une femme a reçu un traitement fibrinolytique à 90 minutes du début de ses symptômes (versus quatre hommes avec un délai médian de 150 minutes, ns).

Comme décrit précédemment, 58% des femmes nécessitent l'intervention d'un SMUR primaire contre 53% des hommes. Nous notons que 4 hommes (3%) ont appelé le SAMU mais ont été transporté de manière non médicalisée.
Parmi les patients ayant appelé le SAMU, le délai médian entre les premiers symptômes et l'appel est de 40 minutes chez les femmes et de 45 minutes chez les hommes (ns).

Le délai médian entre les premiers symptômes et l'arrivée à la porte des urgences (douleur-porte) est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (140 versus 137 minutes, ns).

Le délai médian de "door to ballon" a tendance à être discrètement allongé chez les femmes (100 versus 99 minutes, ns).

Les femmes ont un délai entre le premier contact médical et la revascularisation plus long que les hommes avec des valeurs médianes à 133 contre 120 minutes (ns).

Nous notons que le délai de revascularisation était inférieur à 4h chez 50% des hommes et chez seulement 44% des femmes (ns).

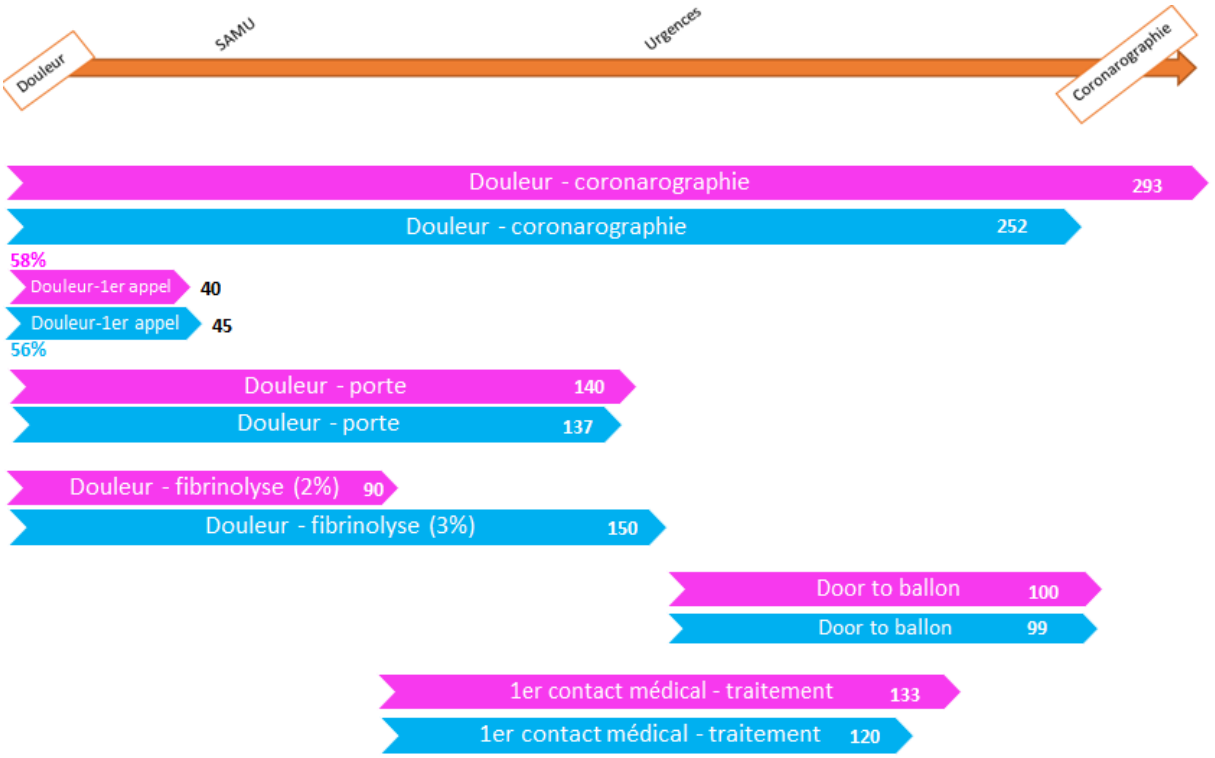


Figure 9 : Echelle temporelle des délais de prise en charge en fonction du sexe (en minutes). *Les femmes sont représentées en rose et les hommes en bleu. Ces données concernent la totalité de la population sauf mention contraire indiquée en pourcentage.*

	Femmes n (%)	**Délais** *(médiane [Q1 ; Q3])*	**Hommes** n (%)	**Délais** *(médiane [Q1 ; Q3])*	p
Douleur - Coronarographie	43 (100%)	293 [197 ; 369]	121 (100%)	252 [168 ; 390]	ns
Douleur - 1er appel	25 (58%)	40 [10 ; 73]	67 (56%)	45 [18 ; 126]	ns
Douleur - porte	43 (100%)	140 [90 ; 220]	121 (100%)	137 [80 ; 260]	ns
Door to ballon	43 (100%)	100 [82 ; 189]	121 (100%)	99 [66 ; 150]	ns
1er contact - traitement*	43 (100%)	133 [96 ; 188]	121 (100%)	120 [90 ; 156]	ns
Douleur - fibrinolyse	1 (2%)	90	4 (3%)	150 [95 ; 310]	ns

Tableau 3 : Délais de prise en charge en fonction du sexe (en minutes)
ns : non significatif * par fibrinolyse ou par angioplastie

En analyse univariée à partir des moyennes des délais de prise en charge, il n'est retrouvé aucune différence significative entre les femmes et les hommes.

D. LES DONNEES ANGIOGRAPHIQUES

Les données relatives à la coronarographie sont présentées dans le ***tableau 4***.

Elles ne diffèrent pas en fonction du sexe.

- 44% des femmes n'ont qu'un seul tronc artériel atteint
- 32% des femmes ont des lésions bitronculaires
- 19 % des femmes ont des lésions tritronculaires

Les patientes bénéficient en moyenne de la pose de 1,2 ± 0,8 stent, répartis ainsi:

- 55% de stents nus (ns)
- 45% de stents actifs (ns)

Les femmes bénéficient plus souvent d'une procédure par voie fémorale (28% versus 7%, p<0,05). Auquel cas, un système de fermeture percutané (Angioseal™) est le plus souvent utilisé (83%).

En fin de procédure, le flux TIMI est noté à 3 chez 90% des femmes (ns).

	Femmes (n=43) *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	**Hommes (n=121)** *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	p
FEVG (%)	47 ± 7	47 ± 9	ns
Nombres de troncs arteriels	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,8	ns
0	2 (4%)	2 (2%)	
1	19 (44%)	56 (46%)	
2	14 (33%)	40 (33%)	
3	8 (19%)	23 (19%)	
Stents	1,2 ± 0,8	1,1 ± 0,8	ns
dont actifs (%)	45%	39%	
dont nus (%)	55%	61%	
Voie radiale	31 (72%)	112 (93%)	< 0,0005
Voie fémorale	12 (28%)	9 (7%)	< 0,05
Fermeture (Angioseal™)*	10 (83%)	5 (56%)	ns
Flux TIMI 0	3 (7%)	2 (2%)	ns
Flux TIMI 1-2	1	4	
Flux TIMI 3	39 (90%)	115 (95%)	

Tableau 4 : Données de la coronarographie en fonction du sexe
ns : non significatif * Voie fémorale uniquement

E. LES DONNEES DE L'HOSPITALISATION

Les données recueillies pendant l'hospitalisation sont présentées dans le ***tableau 5***.

La durée d'hospitalisation est sensiblement inférieure pour les femmes, avec une durée moyenne de 3 ± 2 jours (ns).

4 décès sont notés soit 9% (versus 3% chez les hommes, ns).

Sur le plan clinique :

- Les femmes font d'avantage de poussées d'insuffisance cardiaque que les hommes (21% versus 9%, p<0,05)
- Il est noté chez les femmes un seul AVC ischémique et aucun réinfarctus
- Il est noté chez les femmes une tendance à faire plus de troubles du rythme ventriculaire (7% versus 5%, ns)
- Il est noté chez les femmes d'avantage d'hémorragies graves (7% versus 3%, ns) dont :
    - Une tamponnade (patiente décédée)
    - 2 hématémèses massives ayant nécessité une transfusion

Chez les hommes, les 3 hémorragies graves sont :

- Une tamponnade (patient décédé)
- Une hémorragie digestive basse (méléna) ayant nécessité une transfusion
- Une hématurie massive associée à des saignements spontanés diffus ayant nécessité une transfusion en réanimation

	Femmes (n=43) *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	**Hommes (n=121)** *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	p
Hospitalisation			
Pic de troponine (ng/ml)	52 ± 51	51 ± 39	ns
Durée d'hospitalisation (jours)	3 ± 2	4 ± 3	ns
Décès	4 (9%)	4 (3%)	ns
Réinfarctus	0	0	
AVC	1 (2%)	0	ns
Insuffisance cardiaque	9 (21%)	11 (9%)	< 0,05
FV/TV	3 (7%)	6 (5%)	ns
Hémorragie	3 (7%)	3 (3%)	ns

Tableau 5 : Données de l'hospitalisation en fonction du sexe
ns : non significatif

F. SUIVI

Les données relatives au suivi des patients à court et long terme sont présentées dans le ***tableau 6***.

A 30 jours :

- Aucun décès
- Une angioplastie complémentaire est nécessaire chez 26% des femmes (ns)

A 1 an, la mortalité est de 12% chez les femmes (versus 8% chez les hommes (ns)).

En ce qui concerne les complications à 1 an :

- 1 patiente fait un réinfarctus dans le même territoire 190 jours après le STEMI initial (versus 4 hommes en moyenne à 338 ± 237 jours, ns). Il est noté :
  - 4 thromboses de stent nu (1 femme et 3 hommes)
  - 1 thrombose de stent actif (1 homme)
- 5% des femmes (versus 3% des hommes) présentent un infarctus dans un autre territoire (ns)
- 8% des femmes (versus 5% des hommes) nécessitent une réintervention sur les lésions cibles initialement en cause (ns)

- Il est noté chez les femmes d'avantage de poussées d'insuffisance cardiaque que les hommes (24% versus 18%, ns)
- Il est noté chez les femmes d'avantage d'épisodes de troubles du rythme ventriculaire (5%)
- Il est noté chez les femmes d'avantage de séquelles ischémiques, objectivées à l'échographie de stress à un an (68% versus 55%, ns)

- Il est noté l'absence d'hémorragie grave chez les femmes mais 2 patientes ont présenté des saignements nécessitant une prise en charge médicale (5%):
    - Rectorragies à 8 mois, sans déglobulisation
    - Episodes d'hémoptysie de faible abondance, à 11 mois, sans atteinte bronchique

- 2 hommes ont présenté une hémorragie grave :
    - 1 hématome au point de ponction associé à un hématome nécrotique de l'avant-bras à 10 jours de la sortie d'hospitalisation chez un patient sous anticoagulation curative pour fibrillation auriculaire
    - 1 AVC hémorragique grave (plus de 60mm de diamètre dans le territoire sylvien + hémorragie intraventriculaire et hémorragie méningée)

En matière de prévention secondaire :

- 100% des femmes (versus 98% des hommes) sont compliants à leur traitement antiagrégant plaquettaire
- Les femmes ont tendance à être moins compliantes à l'arrêt du tabac (47% versus 64%, ns)
- Les femmes sont moins compliantes à la reprise d'une activité physique (55% versus 77%, $p< 0,05$)

	Femmes (n=43) *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	Hommes (n=121) *(n (%) ou moyenne ± ecart type)*	p
A court terme			
Délai angioplastie complémentaire*	27 ± 12 (26%)	26 ± 8 (38%)	ns
Décès 30 jours	0	0	
Complications à 1 an			
Décès	5 (12%)	10 (8%)	ns
Réinfarctus	1 (3%)	4 (4%)	ns
Délai Réinfarctus	190	338 ± 237	ns
Infarctus autre territoire	2 (5%)	3 (3%)	ns
Réintervention sur lésions cibles	3 (8%)	6 (5%)	ns
Insuffisance cardiaque	9 (24%)	21 (18%)	ns
FV/TV	2 (5%)	0	ns
Séquelles ischémiques	25 (68%)	63 (55%)	ns
AVC	0	4 (4%)	ns
Hémorragie	0	2 (2%)	ns
Prévention secondaire			
Compliance AAP	35 (100%)	111 (98%)	ns
Arret tabac	8 (47%)	36 (64%)	ns
Exercice physique	21 (55%)	89 (77%)	< 0,05

Tableau 6 : Suivi à court et long terme en fonction du sexe
ns : non significatif ** exprimé en jours*

G. ANALYSE MULTIVARIEE

En raison du faible effectif de la population étudiée, il n'a pas été possible de faire une analyse multivariée en fonction du sexe.
Nous avons réalisé une analyse multivariée sur le critère de jugement principal, sur l'ensemble de la population.

En ce qui concerne les caractéristiques initiales des patients :

- La présence d'une douleur typique (71% de l'ensemble de la population) réduit le délai moyen de revascularisation d'un facteur 2 ($p < 0,004$)
- La présence d'une douleur atypique (24%) augmente ce délai d'un facteur 2 ($p < 0,003$)

En ce qui concerne le mode d’arrivée aux urgences :

- Le délai moyen de revascularisation est diminué de moitié si les patients arrivent aux urgences par le SMUR (54% de l’ensemble de la population) ($p= 0,0005$)
- A l'inverse si les patients arrivent par leurs propres moyens (46%), ce délai est multiplié par 2 ($p< 0,004$)

Les patients qui nécessitent un transfert secondaire par un SMUR (18%) ont un délai moyen de revascularisation augmenté d'un facteur 2 ($p< 0,05$).

DISCUSSION

Dans notre étude, le délai médian de revascularisation après un STEMI est peu ou pas dépendant du sexe.
Néanmoins, nous notons que ce délai a tendance à être allongé chez les femmes. Il en est de même pour le délai médian d'arrivée aux urgences et le délai médian entre le premier contact médical et la revascularisation.

Les délais de revascularisations observés dans notre étude semblent plus élevés que ceux constatés ou recommandés dans la littérature (115).

Le délai médian entre les premiers symptômes et la revascularisation a tendance à être augmenté chez les femmes de notre étude (293 versus 252 minutes).
Ces résultats sont concordants avec une étude prospective menée à l'hôpital de Dallas entre 2000 et 2006 à propos de 184 patients atteints de STEMI (dont un quart de femmes) ayant bénéficié d'une coronarographie. Il est noté le "délai d'ischémie totale" définit comme le délai entre l'apparition des symptômes et la coronarographie, se divisant en délai de présentation aux urgences et en délai de porte à coronarographie. Le délai médian d'ischémie totale est plus élevé chez les femmes (375 versus 293 minutes). Cette différence prédomine sur le délai de présentation aux urgences (211 versus 150 minutes), tandis que le retard dans le délai de porte à coronarographie est plus faible (130 versus 122 minutes) (69).
En France, une étude bretonne multicentrique tirée du registre ORBI menée entre 2006 et 2009, portant sur 5000 patients dont 23,5% femmes, étudie les différences de prise en charge en fonction du sexe lors d'un STEMI. Cette dernière montre des délais plus longs chez les femmes, en particulier le délai médian entre les premiers symptômes et la revascularisation (235 versus 209 minutes) (29).
Une étude américaine menée entre 1994 et 2001, à propos de 1791 patients atteints de STEMI ayant bénéficié d'une coronarographie, montre que les femmes ont un ***délai moyen entre les premiers symptômes et la revascularisation*** plus long que leurs homologues masculins (233 ± 137 versus 208 ± 139 minutes) (67).

Le délai médian entre les premiers symptômes et l'arrivée aux urgences a tendance à être augmenté chez les femmes de notre étude (140 contre 137 minutes).

Ce résultat coïncide avec ceux du registre NMRI comptant plus d'un million de patients atteints de STEMI entre 1990 et 2006. Les femmes ont des délais augmentés par rapports aux hommes, même si une amélioration est notée entre 1990 et 2006. Le délai médian entre les premiers symptômes et l'arrivée aux urgences est respectivement de 2,6 contre 2 heures en 1990 et de 1,8 contre 1,5 heures en 2006 chez les femmes et les hommes (70).

De même, des délais allongés sont retrouvés dans une autre étude menée à partir du registre NMRI entre 1995 et 2004, sur 500 000 patients atteints de STEMI, en particulier chez les femmes, les personnes âgées, les patients d'origine noire ou ayant plus de comorbidités. Ainsi une femme noire, diabétique, de plus de 70 ans a un délai médian entre les premiers symptômes et l'arrivée aux urgences de 170 minutes contre 106 minutes pour un homme jeune sans antécédent (76).

Le même constat est fait dans une étude récente menée à Alberta, dans laquelle le sexe féminin est associé à une augmentation de 34% (ou 27 minutes) du délai médian entre l'apparition des symptômes et le premier contact médical (75). D'après cette étude, ce délai s'est réduit au cours des dernières décennies, notamment chez les femmes. Il est de 121 chez les femmes contre 84 minutes chez les hommes entre 2000 et 2002, et de 81 contre 59 minutes entre 2006 et 2008.

Le délai médian « door to ballon », équivalent au délai entre l'arrivée aux urgences et la reperfusion dans notre étude, a tendance à être discrètement allongé chez les femmes (100 versus 99 minutes).

Ce résultat est en accord avec la précédente publication dans laquelle le sexe féminin est associé à une augmentation de 23% (ou 13 minutes) du délai médian entre l'arrivée aux urgences et la reperfusion (75).

Dans cette étude, le facteur réduisant significativement ce délai est l'arrivée aux urgences par ambulance (- 28,2% soit 20 minutes du délai entre la porte des urgences et la reperfusion).

Une grande étude multicentrique américaine menée entre 2001 et 2006 portant sur 78 254 patients dont 39% de femmes, ne retrouve pas de différence significative dans les délais médians entre l'arrivée à la porte des urgences et la fibrinolyse ou la coronarographie dans le sous-groupe des femmes atteintes de STEMI (28,2%) comparé à leurs homologues masculins (respectivement 55 versus 49 minutes et 110 versus 107 minutes) (79).
Dans cette étude, comme dans la notre, les femmes sont plus âgées, ont plus d'insuffisance cardiaque que les hommes, et sont moins souvent fumeuses. Contrairement à leurs résultats, nous n'avons pas montré de différence significative en ce qui concerne le taux de décès hospitalier, probablement en raison du manque de puissance de notre étude.

La comparaison des délais de prise en charge en fonction des diverses études doit être prudent, en raison de la participation de différents hôpitaux appartenant à des systèmes de soins non équivalents au niveau international. D'après l'analyse du registre NCDR incluant 15 049 patients (dont 29% de femmes) atteints de STEMI dans 491 hôpitaux entre 2005 et 2006, le délai « door to ballon» médian est de 152 minutes [Q1 = 116 ; Q3 = 211] (77).
Une étude des 40 017 patients recevant une coronarographie pour infarctus, du registre NRMI entre 1994 et 2000 montre un délai « door to ballon » médian de 111 minutes [Q1 = 84 ; Q3 = 152].
Ce délai est supérieur à 2h chez 50% des femmes (versus 42% des hommes, $p<0,05$)
Les autres facteurs augmentant ce délai sont : l'âge >65ans, la présence de contre indication à la fibrinolyse, l'absence de douleur thoracique initiale et le transfert d'un hôpital à un autre. Ce dernier facteur est décrit comme le plus influant par les auteurs (Il sera détaillé plus bas) (144).

Le délai médian entre le premier contact médical et la revascularisation a tendance à être allongé chez les femmes de notre étude (133 versus 120 minutes).
Dans l'étude bretonne tirée du registre ORBI ce délai est également plus long chez les femmes (100 versus 94 minutes) (29).

Dans notre étude, les femmes ont tendance à appeler le SAMU plus rapidement que leurs homologues masculins, avec un ***délai médian entre les premiers symptômes et l'appel*** de 40 minutes chez les femmes et de 45 minutes chez les hommes.
Ce résultat diffère de l'étude menée à Alberta, dans laquelle les femmes appellent plus tardivement que les hommes. Elles mettent 84 minutes (versus 50 minutes pour les hommes, $p<0,05$) entre 2000 et 2002 et ce délai se réduit entre 2006 et 2008, où elle mettent 51,5 minutes (contre 29,5 minutes pour les hommes, $p<0,05$) (75).
Dans l'étude bretonne tirée du registre ORBI (29), les femmes appellent également plus tardivement que les hommes (60 versus 44 minutes, $p<0,05$).
Dans cette étude, moins de la moitié des patients ont appelé le SAMU, en particulier les femmes (40% versus 44%, $p<0,05$).

L'appel au SAMU est probablement sous-utilisé dans notre étude et concerne seulement 58% des femmes et 56% des hommes.
Pourtant, d'après les recommandations internationales, l'appel du centre 15 diminue les délais de prise en charge. Cela pourrait être une des explications au fait que les délais obtenus dans notre étude sont plus élevés que ceux recommandés dans la littérature.

En mettant en parallèle nos résultats obtenus dans le Béarn, à ceux d'une étude régionale récente tirée du registre REANIM portant sur la prise en charge pré-hospitalière des STEMI dans la région Aquitaine, les femmes de notre étude ont tendance à être plus souvent prises en charge par un SMUR primaire que les hommes, alors que sur toute la région, ce sont les hommes qui ont plus souvent recourt à un SMUR primaire ($p<0,05$).
D'autre part, dans notre étude nous obtenons une proportion similaire d'hommes et de femmes adressées par un médecin de ville, alors que sur toute l'Aquitaine, ce sont les femmes qui seraient plus souvent adressées par un médecin de ville ($p<0,05$).

L'analyse des facteurs influençant le délai de revascularisation, indépendamment du sexe n'est pas l'objectif de cette étude, mais évoque l'importance de l'hôpital d'accueil et la nécessité de ***transfert par un SMUR secondaire.***

Cette remarque va dans le même sens qu'une série d'études antérieures menées aux Etats Unis de 1999 à 2002 (78), puis de 2005 à 2009 (77), où est étudiée une cohorte de patients nécessitant un transfert inter-hôpital en vue d'une coronarographie. Dans ces études, le délai médian entre l'arrivée aux premières urgences et la coronarographie est respectivement de 180 et de 152 minutes, indépendamment du sexe. Les femmes ont un délai de transfert plus long de 6 minutes en moyenne par rapport aux hommes. Même si nous avons montré une tendance similaire pour les femmes de notre étude, nous n'avons malheureusement pas pu l'analyser de manière spécifique.

Dans une série américaine comptant 58 308 patients atteints de STEMI entre 2001 et 2005, le facteur majeur influençant le délai « door to ballon» est l'hospitalisation initiale dans un hôpital possédant ou non une salle de cathétérisme, indépendamment des données socio-démographiques, des facteurs de risque, ou des comorbidités des patients (74).

La même conclusion est faite à partir du registre NRMI (144).

Une étude danoise menée entre 2002 et 2008, concernant 6 209 patients atteints de STEMI, introduit le terme de délai «modifiable», notamment entre le premier contact médical et la reperfusion. Dans cette étude, la mortalité augmente en même temps que ce délai, passant de 15% à 30% selon que le délai était de 1 ou 3h (73).

D'après l'ESC, le traitement optimal du STEMI doit comporter la mise en œuvre de ***réseaux entre les hôpitaux*** avec divers niveaux de technologie, reliés par un service d'ambulance efficace. L'objectif de ces réseaux est de fournir des soins optimaux tout en minimisant les retards, afin d'améliorer les résultats cliniques (65) (115).

Les principales caractéristiques d'un tel réseau sont les suivants :

- Définition claire des zones géographiques (grade IB)
- Protocoles communs basés sur la stratification du risque (grade IC)
- Triage des patients en pré-hospitalier, en évitant les hôpitaux ne possédant pas de salle de coronarographie chaque fois qu'elle peut être mise en œuvre dans les délais recommandés (grade IB)

- A l'arrivée dans l'hôpital approprié, le patient doit immédiatement être transféré dans la salle de cathétérisme, sans passer par le service des urgences (grade IIaB)
- Les patients se présentant dans un hôpital n'ayant pas de salle de coronarographie, et en attente d'un transfert pour une angioplastie primaire ou de sauvetage doivent être installés dans une zone surveillée et dotée en personnel formé (grade IC)

De tels réseaux réduisent les délais de prise en charge et augmentent la proportion de patients recevant une thérapie de reperfusion.

La mortalité passe de 16 à 9,5% dans une étude viennoise, menée entre 2002 et 2004, depuis la mise en œuvre d'un réseau approprié, et la proportion de patients recevant une thérapie de reperfusion adéquate augmente de 66 à 86% (145).
Une étude réalisée entre 2003 et 2006 par The Minneapolis Heart Institute souligne qu'un transfert rapide des patients STEMI dans un hôpital de la région possédant une salle de cathétérisme jusqu'à 210 miles (338 km) est sûr et efficace sous couvert d'un protocole et d'un système de transfert standardisé. Pour ces patients, les résultats sont semblables à ceux qui se présentent dans un centre de coronarographie directement en terme de reperfusion et de mortalité (146).
Le délai "porte à ballon" est inférieur à 90 minutes chez presque 80% des patients pris en charge en pré-hospitalier contre 11,9% des patients transférés à partir des services d'urgence, dans une étude réalisée à Ottawa entre 2005 et 2006.
Dans cette dernière, seulement 39, 2 % des patients ont appelé le 911 et ont été transférés dans un hôpital possédant une salle de cathétérisme et 60,8% ont eu besoin d'un transfert inter-hospitalier après leur arrivée aux urgences (147).
Ces observations soulèvent des enjeux importants en matière de santé publique.

La ***fibrinolyse*** est également sous-utilisée dans notre étude.
Cette tendance est retrouvée dans la littérature, de manière significative (29) (59) (88) (79), ou non significative, notamment en pré-hospitalier dans le registre REANIM.

Pourtant les études montrent les bénéfices d'une fibrinolyse pré-hospitalière si les symptômes évoluent depuis moins de 2h, notamment avec une réduction de l'incidence des chocs cardiogéniques (148), mais aussi en terme de réduction de mortalité à court et moyen terme (149) et à 5 ans (150).
En particulier, l'étude française CAPTIM(151), compare la fibrinolyse pré-hospitalière à l'angioplastie primaire. Dans le sous-groupe des patients pris en charge dans les 2 premières heures du début de la douleur, le taux de mortalité à 30 jours est réduit pour ceux traités par fibrinolyse (2,2 % versus 5,7 % ($p<0,05$), alors que la mortalité est similaire chez les patients randomisés à plus de 2 heures (5,9% versus 3,7%, NS)(152). Le taux de mortalité à 5 ans est très en faveur de la fibrinolyse pré-hospitalière (5,8 % versus 11,1 %, $p<0,05$) (150). L'incidence des chocs cardiogéniques est plus faible (1.3% versus 5.3%, $p<0,05$) possiblement en raison du délai plus court à la mise en œuvre de la fibrinolyse (130 versus 190 minutes).
Ce constat, ajouté au fait que les femmes ont toujours des retards de prise en charge lors d'un STEMI suggère probablement des possibilités d'amélioration des thérapies de revascularisation.

Durant l'hospitalisation, il est noté chez les femmes de notre étude d'avantage de ***poussées d'insuffisance cardiaque*** que les hommes (21% versus 9%).
Ce résultat est controversé dans la littérature.
Une étude américaine parue en 1999 dans le New England Journal of Medecine, portant sur plus de 1000 patients, retrouve un taux d'insuffisance cardiaque au décours du STEMI similaire chez les femmes et les hommes (18% et 21%) (59).
Cependant, dans une grande étude allemande tirée du registre MITRA enrôlant plus de 6 000 patients entre 1994 et 1997 dans 54 hôpitaux différents, le sexe féminin est associé à une augmentation du taux d'insuffisance cardiaque au décours du STEMI (OR à 1,26 et [IC 95% 1,01-1,56]) (88).
Dans une autre étude parue en 1999 dans le New England Journal of Medecine, à partir du registre Gusto IIb, portant sur 12 000 patients (dont 4000 STEMI), les femmes ont un risque plus élevé de faire des poussées d'insuffisance cardiaque durant leur hospitalisation après un STEMI (26).

Dans notre étude, la ***mortalité à court, moyen et long terme*** n'est pas différente en fonction du sexe.

Dans la majorité des articles internationaux, le sexe féminin n'est pas associé de manière indépendante au taux de mortalité à long terme (139).

Quand il est augmenté de manière significative, il s'agit le plus souvent du taux de mortalité hospitalière (79) (85), en particulier chez les femmes jeunes (153) (29). D'autre part, la plupart des études montrant une augmentation de la mortalité chez la femme après un infarctus ne différencie pas le type d'infarctus STEMI ou NSTEMI (20) (154). Dans une étude française sur 75 000 patients, les femmes ont des taux de décès plus élevés que les hommes et ont moins souvent accès à des thérapies de revascularisation, mais il n'y a pas de différence de faite sur le type électrique de l'infarctus (155).

Les taux de survie sont également affectés par l'âge moyen avancé des femmes quand elles font l'infarctus. La plupart de ces études, notamment celles tirées des registres GUSTO, montrent que le facteur influençant le plus la mortalité après un infarctus est l'âge, et une fois ajustés sur ce critère, les femmes n'ont pas des taux de mortalité plus élevés que les hommes (134) (156) (157) (15) (158).

Les femmes sont moins ***compliantes à reprendre une activité physique*** après un STEMI.

Ce résultat est concordant avec une étude de 2004, qui étudie les facteurs influençant le taux de participation aux programmes de réhabilitation cardiaque après un infarctus pour 1800 patients. Les auteurs ne comptent que 55% de participant, les femmes participant moitié moins que les hommes (après ajustement : OR 0,45, [IC 95% 0,34-0,60]) (159). Pourtant, une méta-analyse de 2005 à propos de plus de 21 000 patients (dont 20% de femmes) ayant une coronaropathie montre le bénéfice d'une activité physique en prévention secondaire, en terme de survie (OR 0.85 , [IC 95% 0,77-0,94] pour la mortalité toutes causes) et de qualité de vie (160). Une étude menée entre 2008 et 2012 évalue l'intérêt de l'exercice physique après un syndrome coronarien aigu, en fonction du sexe. Sur les 858 patients, seulement 24% sont des femmes. L'exercice améliore significativement les facteurs de risques modifiables, ainsi que le taux de NT-pro BNP, la capacité fonctionnelle et la fréquence cardiaque (161).

LIMITES

Ces résultats sont à mettre en balance avec les biais que comporte notre étude.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective. Ensuite, l'effectif de notre population est faible, et ne compte que 43 femmes.

Ces facteurs ont diminué la puissance de l'étude. Aussi, en raison du faible effectif, l'analyse mutlivariée en fonction du sexe n'a pas pu être réalisée.

Nos résultats montrent principalement des tendances et il serait intéressant d'effectuer une étude prospective sur une plus grande population pour évaluer les facteurs influençant les délais de prise en charge en fonction du sexe.

CONCLUSION

Dans notre étude, la prise en charge du STEMI dans le Béarn est peu ou pas influencée par le sexe.

Les femmes ont des délais de revascularisation qui tendent à être plus longs que leurs homologues masculins. Cela suggère des possibilités d'amélioration, notamment en pré-hospitalier, avec une politique de santé publique axée sur l'optimisation de l'utilisation des centres 15.

Bien que sous utilisée, la fibrinolyse demeure également un enjeu majeur en matière de thérapie de reperfusion.

Les taux de mortalité à court, moyen et long terme ne sont pas plus élevés chez les femmes. En revanche, les femmes sont plus susceptibles de faire une poussée d'insuffisance cardiaque dans les suites de leurs infarctus.

Des mesures de prévention secondaires devraient être mises en place pour améliorer l'observance thérapeutique, en particulier en ce qui concerne l'activité physique, au décours d'un STEMI chez les femmes.

ANNEXES

Annexe 1 : Red Alert for women : particularités de la maladie cardiovasculaire féminine et stratégies d'amélioration (3)

Table 2 Gender differences in cardiovascular disease

Subject	Important aspects in women (relative to men)
Epidemiology	7–10 years later onset cardiovascular disease More DALYs lost to cardiovascular disease at older age
Atherosclerosis	Inflammation and oxidative stress Lower atheroma burden at younger ages (<65 years) Oestrogens involved in plaque composition/vascular function Vascular dysfunction and small vessel disease ACS with 'normal' or non-obstructive CAD More plaque erosions than plaque ruptures at ACS
Heart failure	Hypertension and diabetes main causes of heart failure Predominant heart failure with preserved LVEF Ageing women more LVH (men more fibrosis)
Thrombosis	Changes platelet activity, coagulation factors, fibrinolytic activity related to hormonestatus pre-/post-menopause, pregnancy, etc. Bleeding complications after interventions Increased risk thrombosis with AF
Risk factors	Hypertension Higher prevalence at older age Higher association with strokes, LVH, and diastolic heart failure Diabetes >50% higher CVD mortality Diffuse atherosclerosis, higher co-morbidity Independent risk factor for heart failure Lipids Low HDL and elevated TG more related to CVD Increase total cholesterol and LDL-C after menopause
Sex-related risk factors	Pregnancy-related hypertension and gestational diabetes Hormonal dysfunction pre-menopause/PCOS/POF Menopause
Life-style and psychosocial factors	Smoking <55 years higher risk ACS Obesity/physical inactivity Anxiety/stress Lower socio-economic status
Diagnosis	Differences in symptom presentation/communication More angina with less obstructive CAD Lower sensitivity and specificity non-invasive testing
Therapy	Gender differences effectivity/interaction/side effects

Table I Strategies to improve perspectives of cardiovascular disease in women

Governmental support to encourage more cardiovascular research in women
Public health efforts to increase awareness cardiovascular disease risk in women
Development educational programmes on gender differences cardiovascular diseases
Standardized registration of gender differences in cardiovascular care
More interaction among various medical disciplines involved in women's health
More gender-specific analysis and higher enrolment of women in clinical trials
Use of appropriate study designs and statistical tools to detect gender effects
Improve sensitivity and specificity for symptom evaluation of cardiovascular disease in women
Provide gender-specific data in all guidelines on cardiovascular disease
Implementation of gender-specific strategies in clinical practice

Annexe 2 : Recommandations AHA 2012: Classification du risque cardiovasculaire chez la femme (42)

Risk Status	Criteria
High risk (≥1 high-risk states)	Clinically manifest CHD
	Clinically manifest cerebrovascular disease
	Clinically manifest peripheral arterial disease
	Abdominal aortic aneurysm
	End-stage or chronic kidney disease
	Diabetes mellitus
	10-y Predicted CVD risk ≥10%
At risk (≥1 major risk factor[s])	Cigarette smoking
	SBP ≥120 mm Hg, DBP ≥80 mm Hg, or treated hypertension
	Total cholesterol ≥200 mg/dL, HDL-C <50 mg/dL, or treated for dyslipidemia
	Obesity, particularly central adiposity
	Poor diet
	Physical inactivity
	Family history of premature CVD occurring in first-degree relatives in men <55 y of age or in women <65 y of age
	Metabolic syndrome
	Evidence of advanced subclinical atherosclerosis (e.g., coronary calcification, carotid plaque, or thickened IMT)
	Poor exercise capacity on treadmill test and/or abnormal heart rate recovery after stopping exercise
	Systemic autoimmune collagen-vascular disease (e.g., lupus or rheumatoid arthritis)
	History of preeclampsia, gestational diabetes, or pregnancy-induced hypertension
Ideal cardiovascular health (all of these)	Total cholesterol <200 mg/dL (untreated)
	BP <120/<80 mm Hg (untreated)
	Fasting blood glucose <100 mg/dL (untreated)
	Body mass index <25 kg/m^2
	Abstinence from smoking
	Physical activity at goal for adults >20 y of age: ≥150 min/wk moderate intensity, ≥75 min/wk vigorous intensity, or combination
	Healthy (DASH-like) diet (see Appendix)

CVD indicates cardiovascular disease; CHD, coronary heart disease; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol; IMT, intima-media thickness; BP, blood pressure; and DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension.

Annexe 3 : Recommandations pour la prévention de la maladie cardiovasculaire chez les femmes (48)

Guidelines for Prevention of CVD in Women: Clinical Recommendations

Lifestyle interventions
Cigarette smoking
Women should not smoke and should avoid environmental tobacco smoke. Provide counseling, nicotine replacement, and other pharmacotherapy as indicated in conjunction with a behavioral program or formal smoking cessation program *(Class I, Level B).*
Physical activity
Women should accumulate a minimum of 30 minutes of moderate-intensity physical activity (eg, brisk walking) on most, and preferably all, days of the week *(Class I, Level B).*
Women who need to lose weight or sustain weight loss should accumulate a minimum of 60 to 90 minutes of moderate-intensity physical activity (eg, brisk walking) on most, and preferably all, days of the week *(Class I, Level C).*
Rehabilitation
A comprehensive risk-reduction regimen, such as cardiovascular or stroke rehabilitation or a physician-guided home- or community-based exercise training program, should be recommended to women with a recent acute coronary syndrome or coronary intervention, new-onset or chronic angina, recent cerebrovascular event, peripheral arterial disease *(Class I, Level A)*, or current/prior symptoms of heart failure and an LVEF <40% *(Class I, Level B).*
Dietary intake
Women should consume a diet rich in fruits and vegetables; choose whole-grain, high-fiber foods; consume fish, especially oily fish,· at least twice a week; limit intake of saturated fat to <10% of energy, and if possible to <7%, cholesterol to <300 mg/d, alcohol intake to no more than 1 drink per day,† and sodium intake to <2.3 g/d (approximately 1 tsp salt). Consumption of *trans*-fatty acids should be as low as possible (eg, <1% of energy) *(Class I, Level B).*
Weight maintenance/reduction
Women should maintain or lose weight through an appropriate balance of physical activity, caloric intake, and formal behavioral programs when indicated to maintain/achieve a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m^2 and a waist circumference ≤35 in *(Class I, Level B).*
Omega-3 fatty acids
As an adjunct to diet, omega-3 fatty acids in capsule form (approximately 850 to 1000 mg of EPA and DHA) may be considered in women with CHD, and higher doses (2 to 4 g) may be used for treatment of women with high triglyceride levels *(Class IIb, Level B).*
Depression
Consider screening women with CHD for depression and refer/treat when indicated *(Class IIa, Level B).*

Major risk factor interventions
Blood pressure—optimal level and lifestyle
Encourage an optimal blood pressure of <120/80 mm Hg through lifestyle approaches such as weight control, increased physical activity, alcohol moderation, sodium restriction, and increased consumption of fresh fruits, vegetables, and low-fat dairy products *(Class I, Level B)*.
Blood pressure—pharmacotherapy
Pharmacotherapy is indicated when blood pressure is ≥140/90 mm Hg or at an even lower blood pressure in the setting of chronic kidney disease or diabetes (≥130/80 mm Hg). Thiazide diuretics should be part of the drug regimen for most patients unless contraindicated or if there are compelling indications for other agents in specific vascular diseases. Initial treatment of high-risk women‡ should be with β-blockers and/or ACE inhibitors/ARBs, with addition of other drugs such as thiazides as needed to achieve goal blood pressure *(Class I, Level A)*.
Lipid and lipoprotein levels—optimal levels and lifestyle
The following levels of lipids and lipoproteins in women should be encouraged through lifestyle approaches: LDL-C <100 mg/dL, HDL-C >50 mg/dL, triglycerides <150 mg/dL, and non–HDL-C (total cholesterol minus HDL cholesterol) <130 mg/dL *(Class I, Level B)*. If a woman is at high risk ‡ or has hypercholesterolemia, intake of saturated fat should be <7% and cholesterol intake <200 mg/d) *(Class I, Level B)*.
Lipids—pharmacotherapy for LDL lowering, high-risk women
Utilize LDL-C–lowering drug therapy simultaneously with lifestyle therapy in women with CHD to achieve an LDL-C <100 mg/dL *(Class I, Level A)* and similarly in women with other atherosclerotic CVD or diabetes mellitus or 10-year absolute risk >20% *(Class I, Level B)*.
A reduction to <70 mg/dL is reasonable in very-high-risk women§ with CHD and may require an LDL-lowering drug combination *(Class IIa, Level B)*.
Lipids—pharmacotherapy for LDL lowering, other at-risk women
Utilize LDL-C–lowering therapy if LDL-C level is ≥130 mg/dL with lifestyle therapy and there are multiple risk factors and 10-year absolute risk 10% to 20% *(Class I, Level B)*.
Utilize LDL-C–lowering therapy if LDL-C level is ≥160 mg/dL with lifestyle therapy and multiple risk factors even if 10-year absolute risk is <10% *(Class I, Level B)*.
Utilize LDL-C–lowering therapy if LDL ≥190 mg/dL regardless of the presence or absence of other risk factors or CVD on lifestyle therapy *(Class I, Level B)*.
Lipids—pharmacotherapy for low HDL or elevated non–HDL, high-risk women
Utilize niacin‖ or fibrate therapy when HDL-C is low or non–HDL-C is elevated in high-risk women‖ after LDL-C goal is reached *(Class IIa, Level B)*.
Lipids—pharmacotherapy for low HDL or elevated non-HDL, other at-risk women
Consider niacin‖ or fibrate therapy when HDL-C is low or non–HDL-C is elevated after LDL-C goal is reached in women with multiple risk factors and a 10-year absolute risk 10% to 20% *(Class IIb, Level B)*.

Diabetes mellitus
Lifestyle and pharmacotherapy should be used as indicated in women with diabetes *(Class I, Level B)* to achieve an HbA_{1C} <7% if this can be accomplished without significant hypoglycemia *(Class I, Level C)*.
Preventive drug interventions
Aspirin, high risk
Aspirin therapy (75 to 325 mg/d)¶ should be used in high-risk‡ women unless contraindicated *(Class I, Level A)*.
If a high-risk‡ woman is intolerant of aspirin therapy, clopidogrel should be substituted *(Class I, Level B)*.
Aspirin—other at-risk or healthy women
In women ≥65 years of age, consider aspirin therapy (81 mg daily or 100 mg every other day) if blood pressure is controlled and benefit for ischemic stroke and MI prevention is likely to outweigh risk of gastrointestinal bleeding and hemorrhagic stroke *(Class IIa, Level B)* and in women <65 years of age when benefit for ischemic stroke prevention is likely to outweigh adverse effects of therapy *(Class IIb, Level B)*.
β-Blockers
β-Blockers should be used indefinitely in all women after MI, acute coronary syndrome, or left ventricular dysfunction with or without heart failure symptoms, unless contraindicated *(Class I, Level A)*.
ACE inhibitors/ARBs
ACE inhibitors should be used (unless contraindicated) in women after MI and in those with clinical evidence of heart failure or an LVEF ≤40% or with diabetes mellitus *(Class I, Level A)*. In women after MI and in those with clinical evidence of heart failure or an LVEF ≤40% or with diabetes mellitus who are intolerant of ACE inhibitors, ARBs should be used instead *(Class I, Level B)*.
Aldosterone blockade
Use aldosterone blockade after MI in women who do not have significant renal dysfunction or hyperkalemia who are already receiving therapeutic doses of an ACE inhibitor and β-blocker, and have LVEF ≤40% with symptomatic heart failure *(Class I, Level B)*.

LVEF indicates left ventricular ejection fraction; BMI, body mass index; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; CHD, coronary heart disease; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; CVD, cardiovascular disease; and MI, myocardial infarction.

Class III Interventions (Not Useful/Effective and May Be Harmful) for CVD or MI Prevention in Women

Menopausal therapy
Hormone therapy and selective estrogen-receptor modulators (SERMs) should not be used for the primary or secondary prevention of CVD *(Class III, Level A)*.
Antioxidant supplements
Antioxidant vitamin supplements (eg, vitamin E, C, and beta carotene) should not be used for the primary or secondary prevention of CVD *(Class III, Level A)*.
Folic acid·
Folic acid, with or without B6 and B12 supplementation, should not be used for the primary or secondary prevention of CVD *(Class III, Level A)*.
Aspirin for MI in women <65 years of age†
Routine use of aspirin in healthy women <65 years of age is not recommended to prevent MI *(Class III, Level B)*.

CVD indicates cardiovascular disease; MI, myocardial infarction.

· Folic acid supplementation should be used in the childbearing years to prevent neural tube defects.

Annexe 4: ESC 2014: Environnement pharmacologique de l'angioplastie chez les patients atteints de STEMI (65)

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Antiplatelet therapy			
ASA is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose of 150–300 mg (or 80–150 mg i.v.) and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	776,794
A $P2Y_{12}$ inhibitor is recommended in addition to ASA and maintained over 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding. Options are:	I	A	–
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) if no contraindication	I	B	828
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) if no contraindication	I	B	823
• Clopidogrel (600 mg loading dose, 75 mg daily dose), only when prasugrel or ticagrelor are not available or are contraindicated.	I	B	812
It is recommended to give $P2Y_{12}$ inhibitors at the time of first medical contact.	I	B	777,846–848
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bail-out or evidence of no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C	–
Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.	IIb	B	271,834, 835,849
Anticoagulants			
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during PCI.	I	A	–
The anticoagulation is selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy–safety profile of the chosen agent.	I	C	
Unfractionated heparin: 70–100 U/kg i.v. bolus when no GP IIb/IIIa inhibitor is planned 50–70 U/kg i.v. bolus with GPIIb/IIIa inhibitor.	I	C	
Bivalirudin 0.75 mg/kg i.v. bolus followed by i.v. infusion of 1.75 mg/kg/h for up to 4 hours after the procedure.	IIa	A	243,840,841
Enoxaparin i.v. 0.5 mg/kg with or without GP IIb/IIIa inhibitor.	IIa	B	788, 842–844,850

[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]Reference(s).
ASA = acetylsalicylic acid; GP = glycoprotein; i.v. = intravenous; PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

Annexe 5: ESC 2012: Environnement pharmacologique de la fibrinolyse (115)

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Fibrinolytic therapy is recommended within 12 h of symptom onset in patients without contraindications if primary PCI cannot be performed by an experienced team within 120 min of FMC.	I	A	1, 41
In patients presenting early (<2 h after symptom onset) with a large infarct and low bleeding risk, fibrinolysis should be considered if time from FMC to balloon inflation is >90 min.	IIa	B	40, 41, 73
If possible, fibrinolysis should start in the prehospital setting.	IIa	A	72, 73, 155
A fibrin-specific agent (tenecteplase, alteplase, reteplase) is recommended (over non-fibrin specific agents).	I	B	150, 153
Oral or i.v. aspirin must be administered.	I	B	133
Clopidogrel is indicated in addition to aspirin.	I	A	156, 157
Antithrombin co-therapy with fibrinolysis			
Anticoagulation is recommended in STEMI patients treated with lytics until revascularization (if performed) or for the duration of hospital stay up to 8 days. The anticoagulant can be:	I	A	118, 153, 158–164
• Enoxaparin i.v followed by s.c. (using the regimen described below) (preferred over UFH).	I	A	158–163
• UFH given as a weight-adjusted i.v. bolus and infusion.	I	C	153
In patients treated with streptokinase, fondaparinux i.v. bolus followed by s.c. dose 24 h later.	IIa	B	118, 164
Transfer to a PCI-capable centre following fibrinolysis			
Is indicated in all patients after fibrinolysis.	I	A	165–167, 168–171
Interventions following fibrinolysis			
Rescue PCI is indicated immediately when fibrinolysis has failed (<50% ST-segment resolution at 60 min).	I	A	165, 166
Emergency PCI is indicated in the case of recurrent ischaemia or evidence of reocclusion after initial successful fibrinolysis.	I	B	165
Emergency angiography with a view to revascularization is indicated in heart failure/shock patients.	I	A	167
Angiography with a view to revascularization (of the infarct-related artery) is indicated after successful fibrinolysis.	I	A	168–171
Optimal timing of angiography for stable patients after successful lysis: 3–24 h.	IIa	A	172

aPTT = activated partial thromboplastin time; FMC = first medical contact; i.v = intravenous; s.c. = subcutaneous; UFH = unfractionated heparin.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]References.

Annexe 6 : ESC 2012 : Traitement médical optimal après un STEMI (115)

Table 22 Routine therapies in the acute, subacute and long term phase of ST-segment elevation myocardial infarction

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Active smokers with STEMI must receive counselling and be referred to a smoking cessation programme.	I	B	225
Each hospital participating in the care of STEMI patients must have a smoking cessation protocol.	I	C	-
Exercise-based rehabilitation is recommended.	I	B	232, 233
Antiplatelet therapy with low dose aspirin (75–100 mg) is indicated indefinitely after STEMI.	I	A	237
In patients who are intolerant to aspirin, clopidogrel is indicated as an alternative to aspirin.	I	B	243
DAPT with a combination of aspirin and prasugrel or aspirin and ticagrelor is recommended (over aspirin and clopidogrel) in patients treated with PCI.	I	A	109, 110
DAPT with aspirin and an oral ADP receptor antagonist must be continued for up to 12 months after STEMI, with a strict minimum of:	I	C	245–247, 283
• 1 month for patients receiving BMS	I	C	
• 6 months for patients receiving DES	IIb	B	
In patients with left ventricular thrombus, anticoagulation should be instituted for a minimum of 3 months.	IIa	B	344–346
In patients with a clear indication for oral anticoagulation (e.g. atrial fibrillation with CHA_2DS_2-VASc Score ≥2 or mechanical valve prosthesis), oral anticoagulation must be implemented in addition to antiplatelet therapy.	I	C	-
If patients require triple antithrombotic therapy, combining DAPT and OAC, e.g. because of stent placement and an obligatory indication for OAC, the duration of dual antiplatelet therapy should be minimized to reduce bleeding risk.	I	C	-
In selected patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered if the patient is at low bleeding risk.	IIb	B	262
DAPT should be used up to 1 year in patients with STEMI who did not receive a stent.	IIa	C	-
Gastric protection with a proton pump inhibitor should be considered for the duration of DAPT therapy in patients at high risk of bleeding.	IIa	C	256
Oral treatment with beta-blockers should be considered during hospital stay and continued thereafter in all STEMI patients without contraindications.	IIa	B	1, 266
Oral treatment with beta-blockers is indicated in patients with heart failure or LV dysfunction.	I	A	284–288
Intravenous beta-blockers must be avoided in patients with hypotension or heart failure.	III	B	266
Intravenous beta-blockers should be considered at the time of presentation in patients without contraindications, with high blood pressure, tachycardia and no signs of heart failure.	IIa	B	266
A fasting lipid profile must be obtained in all STEMI patients, as soon as possible after presentation.	I	C	-
It is recommended to initiate or continue high dose statins early after admission in all STEMI patients without contraindication or history of intolerance, regardless of initial cholesterol values.	I	A	267
Reassessment of LDL-cholesterol should be considered after 4–6 weeks to ensure that a target value of ≤1.8 mmol/L (70 mg/dL) has been reached.	IIa	C	270
Verapamil may be considered for secondary prevention in patients with absolute contraindications to beta-blockers and no heart failure.	IIb	B	276
ACE inhibitors are indicated starting within the first 24 h of STEMI in patients with evidence of heart failure, LV systolic dysfunction, diabetes or an anterior infarct.	I	A	279
An ARB, preferably valsartan, is an alternative to ACE inhibitors in patients with heart failure or LV systolic dysfunction, particularly those who are intolerant to ACE inhibitors.	I	B	280, 281
ACE inhibitors should be considered in all patients in the absence of contraindications.	IIa	A	289, 290
Aldosterone antagonists, e.g. eplerenone, are indicated in patients with an ejection fraction ≤40% and heart failure or diabetes, provided no renal failure or hyperkalaemia.	I	B	282

ACE = angiotensin-converting enzyme; ACS = acute coronary syndrome; ARB = angiotensin receptor blocker; BMS = bare metal stent; DAPT = dual antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent; LDL = low-density lipoprotein; LV = left ventricular; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

[a]Class of recommendation.

[b]Level of evidence.

[c]References.

Annexe 7: ESC 2014: Traitement pharmacologique et non pharmacologique en prévention secondaire (65)

Long-term medical therapy after myocardial revascularization to improve prognosis and recommendations for lifestyle changes and participation in cardiac rehabilitation programmes

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref.[c]
Coronary artery disease			
Statin therapywithanLDL-C goal <70 mg/dL (<1.8 mmol/L) is indicated to start and continue in all patients with CAD after revascularization, unless contraindicated.	I	A	926–928
Low-dose ASA (75–100 mg/day) is recommended in all patients with CAD.[d]	I	A	774,794
In patients who cannot tolerate ASA, clopidogrel is recommended as an alternative.	I	B	899
ACE inhibitors are recommended in all patients with CAD if there is presence of other conditions (e.g. heart failure, hypertension or diabetes). ARBs are an alternative, if ACE inhibitors are not tolerated.	I	A	929–935
All patients should be advised on lifestyle changes (including smoking cessation, regular physical activity, and a healthy diet).	I	A	936,937
Participation in a cardiac rehabilitation programme to modify lifestyle habits and increase adherence to treatment should be considered for all patients requiring hospitalization or invasive intervention after an acute ischaemic event or after coronary bypass surgery.	IIa	A	925, 938–943
Coronary artery disease and hypertension			
A systolic blood pressure goal <140 mmHg should be considered in patients with CAD.	IIa	A	944–946
A DBP goal of <90 mmHg is recommended in all patients. In patients with diabetes a DBP goal <85 mmHg is recommended.	I	A	947,948
Coronary artery disease and type 2 diabetes			
A target for HbA_{1c} of <7.0% is recommended, which is particularly well established for the prevention of microvascular disease.	I	A	949,950
Coronary artery disease and chronic heart failure			
It is recommended to start and continue ACE-inhibitors in all patients with heart failure or myocardial infarction with LVEF <40%, unless contraindicated.	I	A	929,930
ARBs are indicated in patients who are intolerant of ACE inhibitors and have heart failure or myocardial infarction with LVEF <40%.	I	A	931,932
Beta-blocker therapy is indicated in all patients with heart failure or LV dysfunction, unless contraindicated.	I	A	951–954
Aldosterone receptor antagonist therapy is indicated in patients with persisting symptoms (NYHA class II–IV) and an EF <35%, despite treatment with an ACE inhibitor (or an ARB) and a beta-blocker.	I	A	955–957
Ivabradine should be considered to reduce the risk of hospitalization for heart failure in patients in sinus rhythm with an EF <35%, a heart rate >70 b.p.m., and persisting symptoms (NYHA class II–IV) despite treatment with an evidence- based dose of a beta-blocker (or maximum tolerated), ACE inhibitor (or ARB), and a mineralocorticoid receptor antagonist (or ARB).	IIa	B	958,959

[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]References.
[d]For antithrombotic therapy in addition to ASA after PCI see section 18.
ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ASA = acetylsalicylic acid; b.p.m. = beats per minute; CAD = coronary artery disease; DBP = diastolic blood pressure; EF = ejection fraction; HbA_{1c} = glycated haemoglobin A1c; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; PCI = percutaneous coronary intervention.

BIBLIOGRAPHIE

1. Healy B. The Yentl Syndrome. N Engl J Med. 1991;325(4):274 6.
2. Merz CNB. The Yentl syndrome is alive and well.Eur Heart J.6 janv2011;32(11):1313 5
3. Maas AHEM, Schouw YT van der, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women Proceedings of the Workshop held in Brussels on Gender Differences in Cardiovascular disease, 29 September 2010. Eur Heart J. 6 janv 2011;32(11):1362 8.
4. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2010;362(23):2155 65.
5. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, Belder M de, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J. 4 janv 2010;31(8):943 57.
6. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update A Report From the American Heart Association. Circulation. 21 janv 2014;129(3):e28 292.
7. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-Two–Year Trends in Incidence of Myocardial Infarction, Coronary Heart Disease Mortality, and Case Fatality in 4 US Communities, 1987–2008. Circulation. 17 avr 2012;125(15):1848 57.
8. André R, Bongard V, Elosua R, Kirchberger I, Farmakis D, Häkkinen U, et al. International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study. Heart. 8 janv 2014;100(15):1201 7.
9. Leclercq F. [Is coronary artery disease different in women]. Presse Médicale Paris Fr 1983. févr 2010;39(2):242 8.
10. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. févr 1986;111(2):383 90.
11. Heron M. Deaths: leading causes for 2004. Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst. 20 nov 2007;56(5):1 95.
12. Mendelson MA, Hendel RC. Myocardial infarction in women. Cardiology. 1995;86(4):272 85.
13. ppt.ppt [Internet]. Disponible sur: http://services.elsevier.com.ezproxy.u-bordeaux2.fr/SDWebExport/export/figure/S0755498209005508/1-s2.0-S0755498209005508-gr1.jpg/ppt
14. Bairey Merz CN. Sex, Death and the Diagnosis Gap. Circulation. 22 juill 2014;
15. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A, et al. A Comparison of the Early Outcome of Acute Myocardial Infarction in Women and Men. N Engl J Med. 1998;338(1):8 14.
16. 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. 22 juill 1999;341(4):217 25.
17. Puymirat E, Simon T, Steg P, et al. ASsociation of changes in clinical characteristics

and management with improvement in survival among patients with st-elevation myocardial infarction. JAMA. 12 sept 2012;308(10):998 1006.
18. Choudhury L, Marsh JD. Myocardial infarction in young patients. Am J Med. sept 1999;107(3):254 61.
19. Lawesson SS, Stenestrand U, Lagerqvist B, Wallentin L, Swahn E. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. Heart. 3 janv 2010;96(6):453 9.
20. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. Sex and Racial Differences in the Management of Acute Myocardial Infarction, 1994 through 2002. N Engl J Med. 2005;353(7):671 82.
21. Movahed M-R, John J, Hashemzadeh M, Jamal MM, Hashemzadeh M. Trends in the age adjusted mortality from acute ST segment elevation myocardial infarction in the United States (1988-2004) based on race, gender, infarct location and comorbidities. Am J Cardiol. 15 oct 2009;104(8):1030 4.
22. Bucholz EM, Butala NM, Rathore SS, Dreyer RP, Lansky AJ, Krumholz HM. Sex Differences in Long-Term Mortality after Myocardial Infarction: A Systematic Review. Circulation. 22 juill 2014;
23. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, et al. Some Thoughts on the Vasculopathy of Women With Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 7 févr 2006;47(3, Supplement):S30 5.
24. Wenger NK. Women and Coronary Heart Disease: A Century After Herrick Understudied, Underdiagnosed, and Undertreated. Circulation. 31 juill 2012;126(5):604
25. Herrett E, George J, Denaxas S, Bhaskaran K, Timmis A, Hemingway H, et al. Type and timing of heralding in ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis of prospectively collected electronic healthcare records linked to the national registry of acute coronary syndromes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 1 sept 2013;2(3):235 45.
26. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, Clinical Presentation, and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 1999;341(4):226 32.
27. Hochner-Celnikier D, Manor O, Gotzman O, Lotan H, Chajek-Shaul T. Gender gap in coronary artery disease: comparison of the extent, severity and risk factors in men and women aged 45-65 years. Cardiology. 2002;97(1):18 23.
28. Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Mori Brooks M, Kelsey SF, Holmes Jr DR, et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: A report from the national heart, lung, and blood institute dynamic registry. J Am Coll Cardiol. 15 mai 2002;39(10):1608 14.
29. Leurent G, Garlantézec R, Auffret V, Hacot JP, Coudert I, Filippi E, et al. Gender differences in presentation, management and inhospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry. Arch Cardiovasc Dis. mai 2014;107(5):291 8.
30. Kim C, Schaaf CH, Maynard C, Every NR. Unstable angina in the myocardial infarction triage and intervention registry (MITI): short- and long-term outcomes in men and women. Am Heart J. janv 2001;141(1):73 7.
31. 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 J Am Med Assoc. 6 févr 1991;265(5):627 31.
32. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular

disease: An update. J Am Coll Cardiol. 19 mai 2004;43(10):17317.
33. Colditz GA, Coakley E. Weight, weight gain, activity, and major illnesses: the Nurses' Health Study. Int J Sports Med. juill 1997;18 Suppl 3:S162 70.
34. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al. RElationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. JAMA. 8 sept 2004;292(10):1179 87.
35. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk. avr 1996;3(2):213 9.
36. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet. 26 avr 1997;349(9060):1202 9.
37. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek ALM, Peeters PHM, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. Epidemiol Camb Mass. juill 2005;16(4):556 62.
38. Dong M, Mu N, Ren F, Sun X, Li F, Zhang C, et al. Prospective Study of Effects of Endogenous Estrogens on Myocardial No-Reflow Risk in Postmenopausal Women with Acute Myocardial Infarction. J Intervent Cardiol. 19 juill 2014;
39. Mendelsohn ME, Karas RH. The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. N Engl J Med. 1999;340(23):1801 11.
40. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. RAndomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 19 août 1998;280(7):605 13.
41. 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. 17 juill 2002;288(3):321
42. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. J Am Coll Cardiol. 22 mars 2011;57(12):1404 23.
43. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 10 nov 2007;335(7627):974.
44. Alter DA, Naylor CD, Austin PC, Tu JV. Biology or bias: practice patterns and long-term outcomes for men and women with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 19 juin 2002;39(12):1909 16.
45. Lawesson SS, Tödt T, Alfredsson J, Janzon M, Stenestrand U, Swahn E. Gender difference in prevalence and prognostic impact of renal insufficiency in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Heart. 15 févr 2011;97(4):308 14.
46. Guidelines for using serum cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels as screening tests for preventing coronary heart disease in adults. American College of Physicians. Part 1. Ann Intern Med. 1 mars 1996;124(5):515 7.
47. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Circulation. 2 oct 2004;109(5):672 93.
48. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-Based

Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. J Am Coll Cardiol. 20 mars 2007;49(11):1230 50.
49. Rezkalla SH, Kloner RA. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. Nat Rev Cardiol. déc 2004;1(2):96- 102.
50. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. BMJ. 2 avr 1994;308(6933):883 6.
51. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, et al. Sex Differences in the Management of Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 1991;325(4):226 30.
52. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. Eur Heart J. 12 janv 2011;32(24):3107 14.
53. Jneid H, Thacker HL. Coronary artery disease in women: different, often undertreated. Cleve Clin J Med. 5 janv 2001;68(5):441 8.
54. Assiri AS. Gender differences in clinical presentation and management of patients with acute coronary syndrome in Southwest of Saudi Arabia. J Saudi Heart Assoc. juill 2011;23(3):135 41.
55. Culić V, Eterović D, Mirić D, Silić N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. Am Heart J. déc 2002;144(6):1012 7.
56. Vlietstra RE, Frye RL, Kronmal RA, Sim DA, Tristani FE, Killip T. Risk factors and angiographic coronary artery disease: a report from the coronary artery surgery study (CASS). Circulation. 8 janv 1980;62(2):254 61.
57. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation. 1 avr 1996;93(7):1354 63.
58. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, et al. Gender and the Extent of Coronary Atherosclerosis, Plaque Composition, and Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. JACC Cardiovasc Imaging. mars 2012;5(3, Supplement):S62 72.
59. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver WD, The MITI Project Investigators. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). Am J Cardiol. 1 juill 1996;78(1):9 14.
60. De Luca G, Parodi G, Sciagrà R, Bellandi B, Verdoia M, Vergara R, et al. Relation of Gender to Infarct Size in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty. Am J Cardiol. 1 avr 2013;111(7):936 40.
61. Lefler LL, Bondy KN. Women's delay in seeking treatment with myocardial infarction: a meta-synthesis. J Cardiovasc Nurs. août 2004;19(4):251 68.
62. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital Delays in Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction Implications When Selecting a Reperfusion Strategy. Circulation. 11 juill 2006;114(19):2019 25.
63. Fokkema ML, Wieringa WG, van der Horst IC, Boersma E, Zijlstra F, de Smet BJ. Quantitative analysis of the impact of total ischemic time on myocardial perfusion and clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol. 1 déc 2011;108(11):1536 41.
64. Rollando D, Puggioni E, Robotti S, Lisi AD, Bravo MF, Vardanega A, et al. Symptom onset-to-balloon time and mortality in the first seven years after STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. Heart. 12 janv 2012;98(23):1738 42.
65. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS

Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 29 août 2014;ehu278.
66. Armstrong PW, Westerhout CM, Welsh RC. Duration of Symptoms Is the Key Modulator of the Choice of Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 3 oct 2009;119(9):1293 303.
67. Luca GD, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time Delay to Treatment and Mortality in Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction Every Minute of Delay Counts. Circulation. 16 mars 2004;109(10):1223 5.
68. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FWA, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? The Lancet. 23 août 2013;382(9892):624 32.
69. Parikh SV, Jacobi JA, Chu E, Addo TA, Warner JJ, Delaney KA, et al. Treatment delay in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: A key process analysis of patient and program factors. Am Heart J. févr 2008;155(2):290 7.
70. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack Jr. CV, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Heart J. déc 2008;156(6):1035 44.
71. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol. 4 août 2004;44(3):E1 211.
72. Bogaty P. Duration of Symptoms Is Not Always the Key Modulator of the Choice of Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 3 oct 2009;119(9):1304
73. Terkelsen C, Sørensen J, Maeng M, et al. SYstem delay and mortality among patients with stemi treated with primary percutaneous coronary intervention. JAMA. 18 août 2010;304(7):763 71.
74. Pathak EB, Strom JA. Disparities in use of same-day percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction in Florida, 2001-2005. Am J Cardiol. 1 oct 2008;102(7):802 8.
75. Kaul P, Armstrong PW, Sookram S, Leung BK, Brass N, Welsh RC. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction. Am Heart J. janv 2011;161(1):91 7.
76. Ting HH, Bradley EH, Wang Y, et al. FActors associated with longer time from symptom onset to hospital presentation for patients with st-elevation myocardial infarction. Arch Intern Med. 12 mai 2008;168(9):959 68.
77. Chakrabarti A, Krumholz HM, Wang Y, Rumsfeld JS, Nallamothu BK. Time-to-Reperfusion in Patients Undergoing Interhospital Transfer for Primary Percutaneous Coronary Intervention in the U.S. J Am Coll Cardiol. juin 2008;51(25):2442 3.
78. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM. Times to Treatment in Transfer Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in the United States National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4

Analysis. Circulation. 15 févr 2005;111(6):761 7.
79. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex Differences in Medical Care and Early Death After Acute Myocardial Infarction. Circulation. 16 déc 2008;118(25):2803 10.
80. Rezaee M, Brown J, Conley S, Anderson T, Caron R, Niles N. Sex Disparities in Pre-Hospital and Hospital Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Hosp Pract. 15 avr 2013;41(2):25 33.
81. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J. 10 janv 2006;27(19):2285 93.
82. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 15 mai 1995;75(15):987 92.
83. Wong SC, Sleeper LA, Monrad ES, Menegus MA, Palazzo A, Dzavik V, et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. J Am Coll Cardiol. 1 nov 2001;38(5):1395 401.
84. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of Acute Myocardial Infarction and 30-Day Mortality among Women and Men. N Engl J Med. 2000;343(1):8 15.
85. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. avr 2011;6(9):1073 9.
86. Nallamothu BK, Blaney ME, Morris SM, Parsons L, Miller DP, Canto JG, et al. Acute Reperfusion Therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction from 1994-2003. Am J Med. août 2007;120(8):693.e1 693.e8.
87. Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Melloni C, Gibler WB, et al. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Findings from the CRUSADE initiative. Am Heart J. mai 2010;159(5):757 63.
88. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). Am J Cardiol. 1 mars 2002;89(5):511 7.
89. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. Circulation. 21 oct 2003;108(16 Suppl 1):III14 21.
90. Cohen M, Boiangiu C, Abidi M. Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Who Present Late or Are Ineligible for Reperfusion Therapy. J Am Coll Cardiol. 4 mai 2010;55(18):1895 906.
91. Sjauw KD, Stegenga NK, Engström AE, van der Schaaf RJ, Vis MM, Macleod A, et al. The influence of gender on short- and long-term outcome after primary PCI and delivered medical care for ST-segment elevation myocardial infarction. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. févr 2010;5(7):780 7.

92. Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, Kent KM, Gruentzig AR, Detre KM, et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. Circulation. janv 1985;71(1):90 7.
93. Jacobs AK, Kelsey SF, Yeh W, Holmes DR, Block PC, Cowley MJ, et al. Documentation of decline in morbidity in women undergoing coronary angioplasty (a report from the 1993-94 NHLBI Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry). National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Cardiol. 15 oct 1997;80(8):979 84.
94. Morice M-C, Mikhail GW, Mauri i Ferré F, Modena MG, Strasser RH, Grinfeld L, et al. SPIRIT Women, evaluation of the safety and efficacy of the XIENCE V everolimus-eluting stent system in female patients: referral time for coronary intervention and 2-year clinical outcomes. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 20 juill 2012;8(3):325 35.
95. Jacobs AK, Kelsey SF, Yeh W, Holmes Jr. DR, Block PC, Cowley MJ, et al. Documentation of decline in morbidity in women undergoing coronary angioplasty (a report from the 1993–1994 NHLBI Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry). Am J Cardiol. 15 oct 1997;80(8):979 84.
96. Motovska Z, Widimsky P, Aschermann M. The impact of gender on outcomes of patients with ST elevation myocardial infarction transported for percutaneous coronary intervention: analysis of the PRAGUE-1 and 2 studies. Heart. 3 janv 2008;94(3):e5 e5.
97. Mehta RH, Stebbins AS, Lopes RD, Califf RM, Pieper KS, Armstrong PW, et al. Comparison of Incidence of Bleeding and Mortality of Men Versus Women With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolysis. Am J Cardiol. 1 févr 2012;109(3):320 6.
98. Tewari S, Sharma N, Kapoor A, Syal SK, Kumar S, Garg N, et al. Comparison of transradial and transfemoral artery approach for percutaneous coronary angiography and angioplasty: A retrospective seven-year experience from a north Indian center. Indian Heart J. juill 2013;65(4):378 87.
99. Ibebuogu UN, Cercek B, Makkar R, Dinh H, Kwarteng C, Mirocha J, et al. Comparison Between Transradial and Transfemoral Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 1 nov 2012;110(9):1262 5.
100. Mitchell MD, Hong JA, Lee BY, Umscheid CA, Bartsch SM, Don CW. Systematic Review and Cost-Benefit Analysis of Radial Artery Access for Coronary Angiography and Intervention. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 1 juill 2012;5(4):454 62.
101. Tayeh O, Ettori F. Door-to-balloon time in radial versus femoral approach for primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Egypt Heart J. juin 2014;66(2):155 62.
102. Rao SV, Ou F-S, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, et al. Trends in the Prevalence and Outcomes of Radial and Femoral Approaches to Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. JACC Cardiovasc Interv. août 2008;1(4):379 86.
103. Montalescot G, Hof AW van 't, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 1 sept 2014;
104. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 16 août 2001;345(7):494 502.
105. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med.

2007;357(20):2001 15.
106. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045 57.
107. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute st-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. JAMA. 13 avr 2005;293(14):1759 65.
108. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits From Small Molecule Administration as Compared With Abciximab Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 5 mai 2009;53(18):166 73.
109. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet J, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein iib/iiia inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute st-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA. 21 juill 2004;292(3):362 6.
110. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2008;358(21):2205 17.
111. Yusuf S, Mehta SR, Xie C, Ahmed RJ, Xavier D, Pais P, et al. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. JAMA J Am Med Assoc. 26 janv 2005;293(4):427 35.
112. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet. 20 août 2011;378(9792):693 703.
113. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;344:e553.
114. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: Quantitative review of randomized trials. Arch Intern Med. 10 déc 2007;167(22):2423
115. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 10 janv 2012;33(20):2569 619.
116. The OASIS-6 Trial Group*. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction: The oasis-6 randomized trial. JAMA. 5 avr 2006;295(13):1519 30.
117. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. N Engl J Med. 5 déc 2013;369(23):2207 17.
118. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2008;358(21):2218 30.
119. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute

myocardial infarction. Circulation. 26 avr 2011;123(16):1745 56.
120. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Früngel S, Nekolla SG, Moshage W, et al. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. Circulation. 14 avr 2009;119(14):1933 40.
121. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 13 août 1988;2(8607):349 60.
122. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2005;352(12):1179 89.
123. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 5 nov 2005;366(9497):1607 21.
124. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet. 25 août 2001;358(9282):605 13.
125.Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet. 16 juin 2001;357(9272):1905 14.
126. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JCL, Hamer B, Bassand J-P, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. Circulation. 9 avr 2002;105(14):1642 9.
127. Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. Circ Cardiovasc Interv. août 2010;3(4):297 307.
128. Angeja BG, Alexander JH, Chin R, Li X, Barron HV, Armstrong PW, et al. Safety of the weight-adjusted dosing regimen of tenecteplase in the ASSENT-Trial. Am J Cardiol. 1 déc 2001;88(11):1240 5.
129. Sosnowski C. [Commentary to the article: Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1477-88]. Kardiol Pol. nov 2006;64(11):1321 4; discussion 1325 6.
130. White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. Lancet. 1 déc 2001;358(9296):1855 63.
131. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA J Am Med Assoc. 28 déc 2005;294(24):3108 16.
132. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, Maynard C, Fritz JK, Kaiser G, et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary

Artery Surgery Study (CASS). J Thorac Cardiovasc Surg. sept 1982;84(3):334 41.
133. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex Differences in Hospital Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery Evidence for a Higher Mortality in Younger Women. Circulation. 3 déc 2002;105(10):1176 81.
134. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex Differences in Mortality After Myocardial Infarction Is There Evidence for an Increased Risk for Women? Circulation. 15 mars 1995;91(6):1861 71.
135. Woods SE, Noble G, Smith JM, Hasselfeld K. The influence of gender in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an eight-year prospective hospitalized cohort study. J Am Coll Surg. mars 2003;196(3):428 34.
136. Brown PP, Mack MJ, Simon AW, Battaglia S, Tarkington L, Horner S, et al. Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. Ann Thorac Surg. déc 2002;74(6):2113 9; discussion 2120.
137. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. N Engl J Med. 25 juill 1991;325(4):226 30.
138. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. Heart. 4 janv 2010;96(8):604 9.
139. De Luca G, Suryapranata H, Dambrink J-H, Ottervanger JP, van't Hof AWJ, Zijlstra F, et al. Sex-related differences in outcome after ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: Data from the Zwolle Myocardial Infarction study. Am Heart J. nov 2004;148(5):852 6.
140. Jackson EA, Moscucci M, Smith DE, Share D, Dixon S, Greenbaum A, et al. The association of sex with outcomes among patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in the contemporary era: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Am Heart J. janv 2011;161(1):106 12.e1.
141. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlsson T, Hartford M. Impact of diagnosis and sex on long-term prognosis in acute coronary syndromes. Am Heart J. sept 2007;154(3):482 8.
142. Choi J-H, Seo J-M, Kim Y-D. Clinical utility of new bleeding criteria: A prospective study of evaluation for the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Cardiol
143. Perk J, Backer GD, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 7 janv 2012;33(13):1635 701.
144. Angeja BG, Gibson CM, Chin R, Frederick PD, Every NR, Ross AM, et al. Predictors of door-to-balloon delay in primary angioplasty. Am J Cardiol. 15 mai 2002;89(10):1156
145. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of Guidelines Improves the Standard of Care The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry). Circulation. 23 mai 2006;113(20):2398 405.
146. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez IJ, Graham KJ, Henry CR, et al. A Regional System to Provide Timely Access to Percutaneous Coronary Intervention for ST-

Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 14 août 2007;116(7):721 8.
147. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MPV, Wells GA, et al. A Citywide Protocol for Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2008;358(3):231 40.
148. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien P-Y, Cristofini P, et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty Data From the CAPTIM Randomized Clinical Trial. Circulation. 12 sept 2003;108(23):2851 6.
149. Huber K, Caterina RD, Kristensen SD, Verheugt FWA, Montalescot G, Maestro LB, et al. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 10 janv 2005;26(19):2063
150. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien P-Y, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. Eur Heart J. 7 janv 2009;30(13):1598 606.
151. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. The Lancet. 14 sept 2002;360(9336):825 9.
152. Steg PG, Bonnefoy E, Dubien P-Y, Cristofini P, et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty. Circulation 2003
153. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. Age-Specific Gender Differences in In-Hospital Mortality by Type of Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 15 avr 2012;109(8):1097 103.
154. Matsui K, Fukui T, Hira K, Sobashima A, Okamatsu S, Hayashida N, et al. Impact of sex and its interaction with age on the management of and outcome for patients with acute myocardial infarction in 4 Japanese hospitals. Am Heart J. juill 2002;144(1):101 7.
155. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender Differences in Hospital Mortality and Use of Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Microsimulation Analysis of the 1999 Nationwide French Hospitals Database. Circulation. 20 févr 2007;115(7):833 9.
156. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Miura F, Nakama Y, et al. Comparison of Gender-Specific Mortality in Patients <70 Years Versus ≥70 Years Old With Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 15 sept 2011;108(6):772 5.
157. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med. 27 oct 2003;163(19):2345 53.
158. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, Parashar S, Foody J, Merz CNB, et al. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. Heart. 6 janv 2009;95(11):895 9.
159. Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Killian JM, Meverden RA, Allison TG, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. J Am Coll Cardiol. 1 sept 2004;44(5):988 96.
160. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. Ann Intern Med. 1 nov 2005;143(9):659 72.
161. Anjo D, Santos M, Rodrigues P, Brochado B, Sousa MJ, Barreira A, et al. The benefits of cardiac rehabilitation in coronary heart disease: a gender issue? Rev Port Cardiol Orgão Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol. févr 2014;33(2):79 87.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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 déshonorée et méprisée si j'y manque.