



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard Lyon 1

FACULTE DE MEDECINE
LYON EST

Année 2015-N° 279 /2015

***REMODELAGE VENTRICULAIRE GAUCHE ET PRONOSTIC
DES FEMMES A 12 MOIS D'UN SYNDROME CORONARIEN
AIGU AVEC SUS-DECALAGE DU ST ANTERIEUR***

Présentée

À l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 22 Octobre
2015 Pour obtenir le grade de Docteur en
Médecine.

Par

THIERRY MONSEC

Né le 19 décembre 1987 à Boulogne-
Billancourt.

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Généraliste
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourmeret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Amaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Amaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale

Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
---------	-------	--

Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Bamoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maitres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
-----------	----------------	--

Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS :

A Madame le Professeur Hélène Thibault :

Merci d'avoir accepté d'être mon Directeur et mon Président du jury. Merci pour votre aide et vos conseils qui m'ont beaucoup aidé dans la rédaction de ma thèse. Je vous remercie aussi de votre écoute, de votre engagement pour l'amélioration de la formation des internes et de la richesse pédagogique du Service Exploration Fonctionnelle Cardiologique de l'hôpital Louis Pradel.

A Monsieur le Professeur Michel Ovize :

Je vous remercie de m'avoir permis d'utiliser la cohorte CIRCUS pour ce travail et de participer à mon jury de thèse. J'ai beaucoup apprécié mes six derniers mois dans votre service, qui ont été riches sur le plan de la cardiologie non invasive et de la recherche clinique. Soyez assuré de toute ma considération et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Eric Bonnefoy-Cudraz :

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury. J'ai beaucoup appris de vos visites chaque matin à l'U51 ainsi que du DIU USIC qui m'a permis d'acquérir les connaissances fondamentales en cardiologie d'urgence.

A Monsieur le Professeur Gilles Rioufol :

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre passion pour la Cardiologie interventionnelle que vous transmettez à chaque interne qui assiste à vos présentations. Soyez assuré de mon estime et de mon grand respect.

A Monsieur le Docteur Guy Durand de Gevigney :

Je vous remercie pour votre présence et vos précieux conseils lors de mes premiers pas à l'hôpital cardio. Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse qui clôturera mon internat.

A Monsieur le Docteur Nathan Mewton et à Monsieur le Docteur Cyrille Bergerot:

Merci beaucoup pour votre aide irremplaçable pour les analyses statistiques et vos conseils méthodologiques pour ma thèse.

REMERCIEMENTS :

A ma famille,

Merci à mon père et ma mère de m'avoir transmis le goût de la médecine.

Merci à ma sœur pour son aide et sa présence.

Merci à ma grand-mère et ma marraine, d'être présentes pour ce moment si important de ma vie.

Et un immense merci, d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu tout au long de ces années.

A ma fiancée,

Merci d'être mon soleil chaque jour, merci de tes encouragements, et de ta tendresse, je t'aime.

A mes amis et co-internes

Bénédicte, Chloé, Marion, Danka, Romain, Mathieu et Nils, merci de ce que vous m'avez apporté sur le plan cardiologique et de l'amitié durant ces quatre années d'internats.

Anne charlotte, Anne Laure, Marthe, Anaïs, Marie Charlotte, Xavier Jean, Myriam, merci d'avoir été des co-internes formidables lors de nos stages en commun.

Merci à Laurent, Pauline, Marine, Axelle, qui m'ont permis de garder un souvenir inoubliable de l'internat de Valence et des liens d'amitié.

Anne Lise, Pierre-Marie, Olivier, Jacky, Diane, Elodie, merci d'avoir été ma famille d'adoption pendant les 6 mois à Bourg en Bresse.

Pauline et Olivier, un grand merci de m'avoir fait l'honneur d'être témoin à votre mariage, de votre amitié et votre disponibilité si précieuse à mes yeux.

Merci à mes fidèles amis Martin, Guillaume, Gaëtan, Thérèse, Julien et Louise.

A mes chefs,

Merci au Dr Jean François Dufour, qui m'a enseigné l'art de la médecine au chevet du patient.

Merci à mes chefs de Valence de m'accueillir et de me donner votre confiance en tant qu'Assistant dans votre service.

Merci à mes chefs de l'hôpital cardiologique de l'U60, de l'U51, l'U50, et de l'échographie de m'avoir tant appris.

Merci à mes chefs de la clinique de la sauvegarde, pour m'avoir aidé à trouver ma voie.

SOMMAIRE :

I. INTRODUCTION GENERALE	5
II. INTRODUCTION-REMODELAGE VENTRICULAIRE GAUCHE EN POST INFARCTUS	6
A. Définition de l'infarctus du myocarde :.....	6
B. Définition du remodelage ventriculaire gauche :	6
C. Physiopathologie de l'infarctus et du remodelage ventriculaire gauche en post-infarctus :	8
1) En phase aigue.....	8
2) A distance de l'IDM,	10
D. Conséquence clinique du remodelage ventriculaire gauche/dysfonction ventriculaire :	11
E. Les facteurs potentiels influençant le remodelage ventriculaire gauche:.....	13
1) Taille de l'infarctus du myocarde	13
a) Taille de l'IDM.....	13
b) Evaluation de la taille de l'IDM.....	13
c) Facteurs influençant la taille de l'IDM.....	14
2) Hypertension artérielle	16
3) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	16
4) Facteurs n'ayant pas démontré leur influence	17
a) Age.....	17
b) Diabète	17
III. FEMME ET INFARCTUS DU MYOCARDE :	18
A. La prévalence.....	18
B. L'âge de survenue.....	18
C. Pronostic post infarctus	19
1) Mortalité précoce à 30 jours	19
2) Mortalité tardive à 12 mois et plus	20

3)	Insuffisance cardiaque en post infarctus	20
a)	Insuffisance cardiaque à la phase aigue de l'IDM	20
b)	Insuffisance cardiaque au cours du suivi des patients	21
D.	Les femmes bénéficient moins souvent et plus tardivement que les hommes du traitement par angioplastie.....	22
E.	Traitements médicaux	25
F.	Taille d'infarctus et remodelage ventriculaire gauche	25
1)	Etudes fondamentales	25
2)	Etudes cliniques.....	26
a)	Taille de l'IDM.....	26
b)	Remodelage myocardique post IDM.....	27
IV.	Résumé :.....	29
V.	Etude	30
A.	Matériel et Méthode :	30
1)	Population.....	30
2)	critères d'inclusion	30
3)	critères d'exclusion.....	31
4)	L'intervention	31
5)	Critères de jugement	32
6)	Analyses statistiques.....	32
B.	Résultats :	34
1)	Caractéristiques de la population.....	34
2)	Caractéristiques des patients à la prise en charge en coronarographie de leur SCA ST+	36
3)	Résultats initiaux en termes de taille d'IDM, régression du segment ST et de données échographiques 38	
4)	Résultats à 12 mois en termes de données échographiques	39
5)	Evénements cliniques	41
a)	la mortalité	41
b)	Insuffisance cardiaque.....	43

C.	Discussion :.....	45
1)	Notre population.....	45
2)	Taille de l'infarctus du myocarde.....	46
3)	Remodelage ventriculaire gauche.....	47
a)	Femme et remodelage ventriculaire gauche.....	47
b)	Age et remodelage.....	48
4)	Taux de mortalité post infarctus à 12 mois.....	48
5)	Taux d'insuffisance cardiaque à 12 mois.....	49
6)	limitations.....	49
D.	Conclusion de l'article:.....	50
VI.	CONCLUSION GENERALE :	51
VII.	BIBLIOGRAPHIE :.....	53

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION GENERALE

Le nombre d'infarctus du myocarde (IDM) en France est d'environ 120 000/an (1). Cette pathologie touche principalement les hommes avec une prévalence de 120 pour 100 000 hommes contre 43,2 pour 100 000 femmes. D'après le registre FAST MI(2), à 12 mois, le taux de mortalité toutes causes des SCA ST+ est de 8,2% . Selon le registre Suédois de 2015 (3), le taux de mortalité toutes causes à 30 jours d'un SCA était de 4,9% chez les hommes et 9,8% chez les femmes. A 12 mois, le taux de mortalité chez les hommes était de 11,9%% et 18% chez les femmes. De même, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à long terme semble plus élevé chez les femmes (4,5).

Plusieurs études ont rapporté qu'en moyenne, les femmes ayant eu un IDM étaient plus âgées d'une dizaine année par rapport aux hommes (1,6). Elles avaient moins accès à une revascularisation par angioplastie (7,8), et un temps ischémie avant revascularisation plus long (7) que les hommes.

Il a été montré que l'âge était un facteur de mauvais pronostic en post IDM en termes de mortalité et insuffisance cardiaque (9,10). De plus, l'absence de revascularisation par angioplastie et le temps d'ischémie (11) sont des facteurs influençant fortement la taille de l'IDM (12,13) et donc le remodelage ventriculaire qui à plus ou moins long terme augmente le risque d'insuffisance cardiaque et de décès.

Finalement en analyse multi-variée les différences hommes femmes en termes de mortalité et d'insuffisance cardiaque post-IDM ne semblent plus significatives à 12 mois mais persistent pour la mortalité à 30 jours (14).

Par ailleurs, des études chez les souris, ont rapporté que pour une même occlusion coronaire, la taille de l'IDM et le remodelage ventriculaire gauche mesuré par la dilatation du ventricule gauche étaient moins important chez les femelles que les mâles (15,16).

Devant ces résultats divergents, l'objectif de notre étude est de comparer le remodelage ventriculaire gauche à 12 mois et les événements cliniques après un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST antérieur entre un groupe de femme et un groupe d'homme traité par angioplastie.

II. INTRODUCTION-REMODELAGE VENTRICULAIRE GAUCHE EN POST INFARCTUS

A. Définition de l'infarctus du myocarde :

L'infarctus du myocarde (IDM) L'infarctus du myocarde a été redéfini lors de la conférence de consensus de 2012 (17) comme la mort de cellules myocardiques due à une ischémie prolongée. Dans la grande majorité des cas, l'occlusion résulte du développement et des complications de l'athérosclérose.

Dans ce travail, on se limitera au syndrome coronarien aigu (SCA) de type 1 (secondaire à un événement athéro-thrombotique au sein de la coronaire).

Pour aboutir au diagnostic de SCA, il faut une augmentation de la troponine supérieur au 99eme percentile de la référence et un critère parmi les suivants : un symptôme évocateurs d'ischémie myocardique (douleur thoracique), une modification électrique à l'électrocardiogramme (modification du segment ST, onde Q, BBG), une anomalie de cinétique segmentaire en imagerie ou la présence d'un thrombus coronaire en angiographie/ autopsie (18).

Le syndrome coronarien aigu regroupe : les SCA avec sus décalage du segment ST (ST+) secondaires à une occlusion coronaire complète par un thrombus ; les SCA sans élévation du segment ST (ST-) secondaires à une occlusion incomplète de la coronaire.

B. Définition du remodelage ventriculaire gauche :

Le remodelage myocardique est défini par Cohn et al comme suit « l'expression génomique aboutit à des modifications moléculaires, cellulaires et interstitielles qui se manifestent cliniquement par des modifications de taille, de forme et de fonction du cœur au décours d'une atteinte cardiaque » (19).

Il existe plusieurs formes de remodelage (figures.1) (11,20):

- **concentrique** : hypertrophie du ventricule, diminution du volume ventriculaire en rapport avec une surcharge de pression comme dans le rétrécissement aortique serré, l'hypertension artérielle ou les sports de force.
- **excentrique** : augmentation du volume et augmentation de la masse du ventricule en rapport avec une surcharge de volume comme dans l'insuffisance mitrale, les sports d'endurance et l'infarctus....,
- **mixte** : lié à la fois à une surcharge de pression et de volume, comme dans l'infarctus du myocarde (IDM).

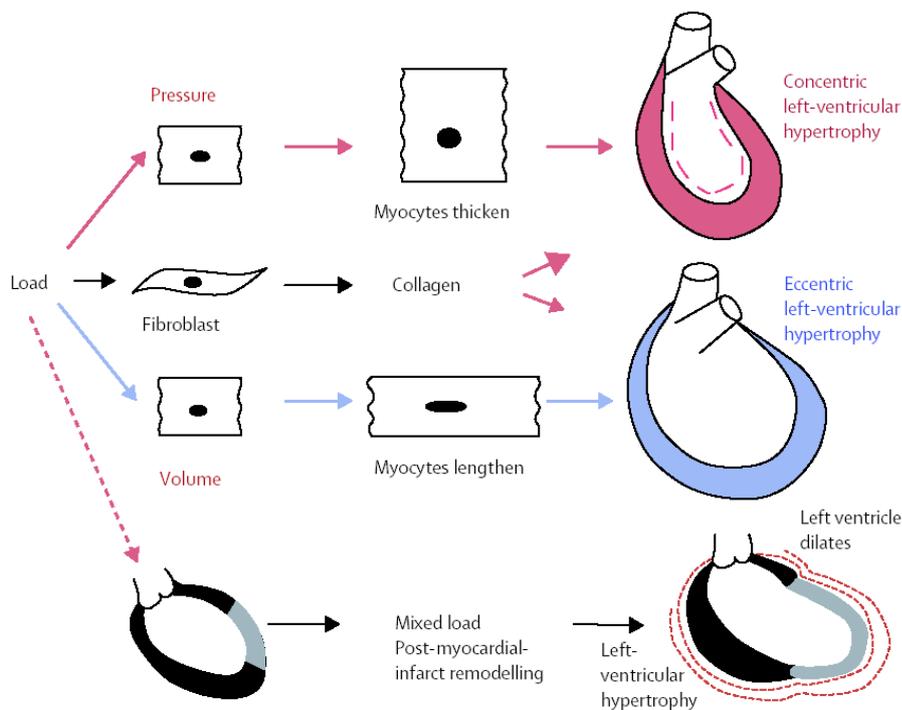


Figure 1: Trois types majeurs de remodelage myocardique, D'après Opie L et al ; Lancet 2006 ; 367 :356-67 (20)

Dans la littérature, plusieurs seuils d'augmentation de volume télé-diastolique ventriculaire gauche (VTDVG) post infarctus ont été utilisés pour définir le remodelage ventriculaire gauche négatif post IDM: l'étude de Ferrari et al (21) a considéré une valeur seuil $>8\%$ et celle de Savoye et al (22) une valeur seuil $>20\%$.

En 2002, Bolognese et al (23) a rapporté, dans une étude prospective portant sur 284 patients en post IDM, que les patients augmentant de plus de 20% leur VTDTV à 6 mois par rapport au volume initial, évoluaient plus défavorablement avec une mortalité cardiaque et une hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement plus élevée par rapport aux patients sans remodelage VG (Figure 2).

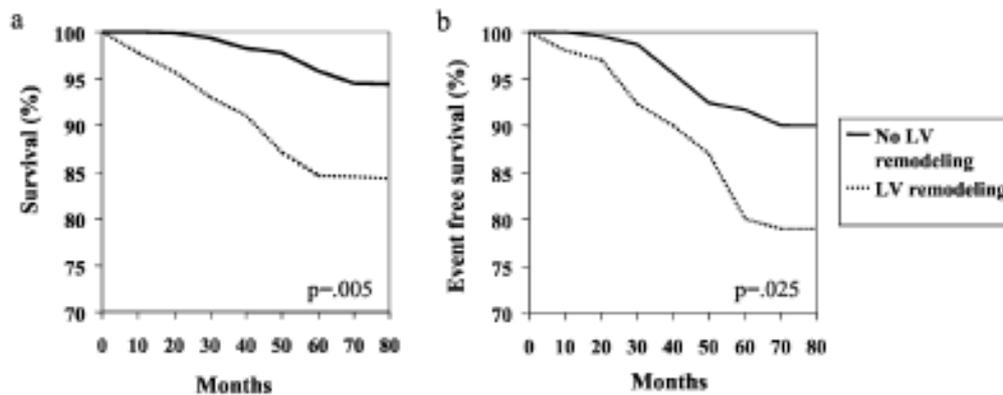


Figure 2: courbe de survie en mois pour les décès cardio-vasculaires (a) et courbe de survie en mois pour les décès cardio-vasculaires et hospitalisations pour insuffisance cardiaque(b), d'après Bolognese et al (23)

C. Physiopathologie de l'infarctus et du remodelage ventriculaire gauche en post-infarctus :

1) En phase aigue

L'occlusion brutale d'une artère coronaire entraîne un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport de sang artériel. Il en résulte une ischémie myocardique qui est un phénomène réversible.

Les conséquences au niveau cellulaire sont : une activation des voies anaérobies de l'oxydation, une augmentation du pH par accumulation de produits du métabolisme cellulaire (lactates), un déséquilibre ionique entre les milieux intra- et extra-cellulaires, une augmentation du calcium intracellulaire.

Les conséquences sur le muscle cardiaque entier sont: une réduction de la contractilité, des modifications de l'électrocardiogramme, une hyperexcitabilité du myocarde.

Si l'ischémie dépasse 30 minutes, le processus de nécrose myocardique irréversible débute. Les conséquences au niveau cellulaire sont une destruction irréversible d'un certain nombre de cellules avec libération d'enzymes. Au niveau tissulaire, la mort des myocytes entraîne une production de cytokine et de molécules neuro-hormonales (24) (angiotensine II, rénine, norépinephrine) induisant une augmentation de la synthèse de collagène et une prolifération des fibroblastes. Ceci conduit à remplacer les zones de nécrose par un tissu conjonctif (fibrose). Au niveau du myocarde, la progression de la nécrose se fait du sous-endocarde vers le sous-épicaire et du centre de la zone non perfusée vers la périphérie (11). Cette évolution dépend en fait de la durée de l'occlusion artérielle et de l'existence d'une circulation collatérale fonctionnelle.

Si l'artère coronaire est reperfusée, ce mécanisme peut en partie être réversible. De plus la revascularisation permet de limiter l'étendue de l'infarctus. Cependant associé à la reperfusion, survient d'autres lésions myocardiques causées par la désocclusion de l'artère responsable et appelées lésion de reperfusion.

Ceci a été décrit expérimentalement en premier chez le chien (25). On estime à environ 40% de taille de l'IDM final, les lésions dues à ce mécanisme (26). Chez l'homme, ces lésions ont pu être observées grâce au progrès de l'imagerie et notamment de l'IRM qui permet d'identifier en post-coronarographie, l'apparition de lésions à type d'œdème, d'hémorragie et de micro-obstruction vasculaire (27). Au niveau des myocytes, cette re-perfusion entraîne une augmentation du stress oxydatif (28), une correction brutale du pH, un manque ATP et une augmentation brutale de calcium dans la cellule via l'action du reticulum sarcoplasmique et la pompe $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Ceci conduit au niveau de la mitochondrie (surchargée en calcium), à l'ouverture d'un pore de transition de perméabilité (PTP) libérant ainsi plusieurs facteurs pro-apoptotique (29,30), ce qui induit le décès de la cellule par hyper-contraction de celle-ci (31,32).

La perte de contractilité de la zone infarctée entraîne au niveau des zones non-atteintes, une augmentation de la pression trans-murale (augmentation de la pression télé-diastolique ventriculaire gauche), provoquant une hypertrophie des myocytes survivants, une dilatation ventriculaire gauche et permettant ainsi de maintenir un débit cardiaque. Ceci consomme beaucoup d'énergie et peut entraîner une ischémie au niveau de ces zones non-infarctées péri-lésionnelles et donc mener à l'apoptose des myocytes et à l'amincissement cellulaire, ainsi

qu'à l'augmentation de la zone de fibrose myocardique (33). Il existe aussi des systèmes de régulation de l'apoptose cellulaire et de la fibrose, comme la production de BNP. Chez les souris, sans production de BNP (knock-out), la dilatation ventriculaire et la fibrose myocardique sont plus importantes que chez les souris normales (34).

2) A distance de l'IDM,

Dans un second temps, le remodelage VG aigu va évoluer en deux situations distinctes :

-1. Un remodelage ventriculaire équilibré caractérisé par une normalisation des contraintes pariétales et une décroissance de l'activation neuro-hormonale (remodelage positif)

-2. Un remodelage ventriculaire plutôt négatif et évolutif secondaire à un échec des mécanismes adaptatifs.

A long terme, ce remodelage évolutif est délétère car il conduit au niveau de la zone nécrosée, à un amincissement de la paroi, à une fibrose extensive qui aboutit à une augmentation du volume ventriculaire à cause de la persistance de l'élévation des contraintes pariétales non compensée par l'hypertrophie des parois non ischémiques et la persistance de l'activation neuro-hormonale.

Le ventricule gauche, a alors un volume et une masse augmentés, ainsi qu'une forme devenant sphérique (perte de la géométrie elliptique) (35,36).

Ce remodelage a pour conséquence, une diminution de la fonction systolique et/ou une altération de la fonction diastolique du ventricule gauche et aboutit à l'insuffisance cardiaque.

D. Conséquence clinique du remodelage ventriculaire gauche/dysfonction ventriculaire :

Le remodelage ventriculaire gauche, la dilatation de celui-ci et la dégradation de la fraction d'éjection VG (FEVG) sont des facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (12,35,37).

Dans une sous-étude de VALIANT (Valsartan in acute myocardial infarction) en 2005 (37), comportant 428 patients en post-infarctus (<10 jours) qui ont présenté des signes d'insuffisance cardiaque ou une FEVG<35%, les patients étaient divisés en 3 groupes, antagoniste du récepteur à l'angiotensine II (ARAII), inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ; ou IEC + ARAII. Le VTDVG était évalué en post IDM immédiat puis à 1 mois puis à 20 mois. Sur un suivi de 20 mois, l'étude a montré que le volume télé-diastolique ventriculaire gauche (VTDVG) était un facteur pronostic de mortalité. En effet, l'étude rapportait un taux de 15% de décès toutes causes lorsque le VTDVG était <91 ml versus 25% si le VTDVG était >142 ml ($P<0,0001$) ; de même pour la mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec respectivement 18% versus 40% ($P<0,0001$) (Figure 3).

La FEVG est aussi un facteur prédictif de mortalité toutes causes, de manière proportionnelle à la dégradation de la FEVG. En effet, Solomon et al ont séparé dans leur étude les patients en post IDM% en 5 groupes : FEVG<34% ; FEVG 34%-38% ; FEVG 38%-42% ; FEVG 42-45% et FEVG>45%. Ils ont rapporté un taux de mortalité toutes causes à 20 mois respectivement de 25%, 20%, 15%, 12,5% et 10% ($P<0,0001$). Dans cette étude la FEVG est également un facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 20 mois (37) (Figure 3).

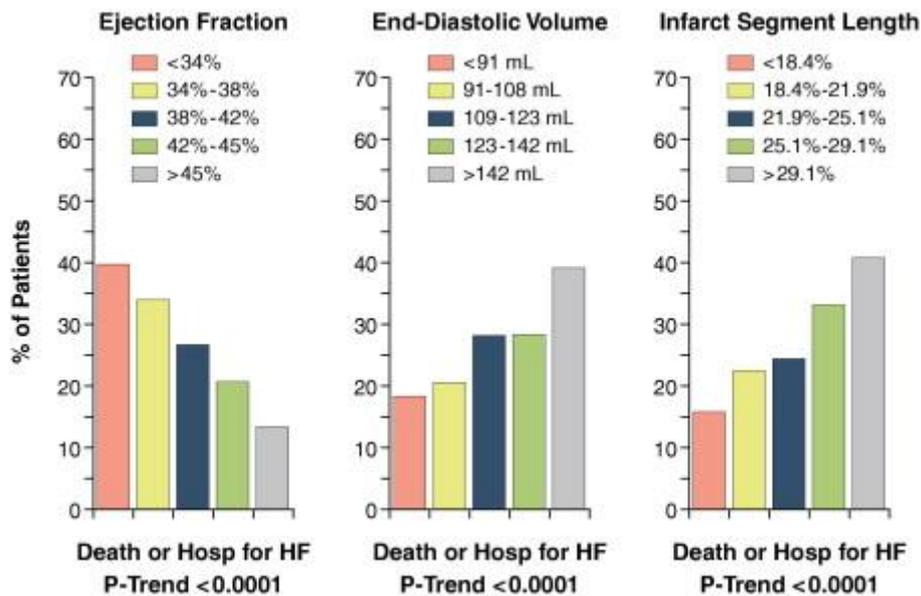


Figure 3: Pronostic à 20mois en fonction du volume ventriculaire, FEVG et taille de l'IDM (Solomon et all Circ 2005)(37)

Des résultats similaires sont retrouvés pour le volume télé-systolique du ventricule gauche de manière significative (37).

Une autre sous-étude de VALIANT portant sur 603 patients en post-infarctus (38), a cherché à évaluer le pronostic du remodelage ventriculaire gauche en fonction des 3 formes précédemment décrites (concentrique, excentrique et mixte) versus les patients avec une géométrie VG normale (masse VG indexé et rapport de la paroi postérieure en diastole sur le diamètre télé diastolique normale). Dans les 3 groupes de remodelage, il existe une augmentation significative du taux de critères composites (décès cardiovasculaire, ré-hospitalisation, insuffisance cardiaque, nouvel infarctus), avec un OD ratio respectivement à 3 [1,9-4,9 IC 95%] ; 3,1 [1,9-4,8 IC 95%] et 5,4 [3,4-8,5 IC 95%].

Ceci nous incite donc à suivre de manière plus rapprochée, de traiter de façon plus active les patients avec une dégradation importante de la FEVG, une augmentation du volume télé-diastolique et systolique du ventricule gauche.

E. Les facteurs potentiels influençant le remodelage ventriculaire gauche:

1) Taille de l'infarctus du myocarde

Le remodelage post-infarctus du myocarde a été initialement décrit sur des modèles animaux. Pfeffer et al (39) a notamment montré que plus la taille de l'infarctus est importante, plus le remodelage ventriculaire gauche sera important. Ces observations ont été confirmées par des études cliniques (12,40)

a) Taille de l'IDM

La taille finale de l'infarctus correspond à la fois à la portion du muscle cardiaque infarcté au cours de l'ischémie liée à l'occlusion de l'artère coronaire vascularisant cette zone myocardique (voir partie 1)b)) et à la zone infarcté du fait des lésions de reperfusion.

b) Evaluation de la taille de l'IDM

Au niveau biologique, le pic des CPK et l'aire sous la courbe des mesures de CPK dans les jours suivant l'infarctus reflètent la taille de l'IDM (13)

En terme d'imagerie, la zone infarcté peut être évaluée par IRM (rehaussement tardif du myocarde après injection de gadolinium) et la scintigraphie avec injection de Technetium-99m (absence de fixation de la paroi myocardique après injection du Technetium-99m) (13).

L'étude Solomon (12) a montré que si les CPK > 1900 ui/L, le risque de dilatation du ventricule gauche à 90 jours post-infarctus, était significativement plus important que dans le groupe CPK < 1900 ui/L.

De même Orn et al (40), a analysé en IRM la taille de l'IDM, le VTDVG et le VTSVG en post IDM et à 4ans. Il a retrouvé une relation linéaire entre la taille de la cicatrice évaluée par IRM (en g/m²) et les volumes ventriculaires (télé-systolique et télé-diastolique) indépendamment de la localisation et de la trans-muralité de la nécrose (Figure :4). La taille de l'IDM influence donc le remodelage ventriculaire gauche.

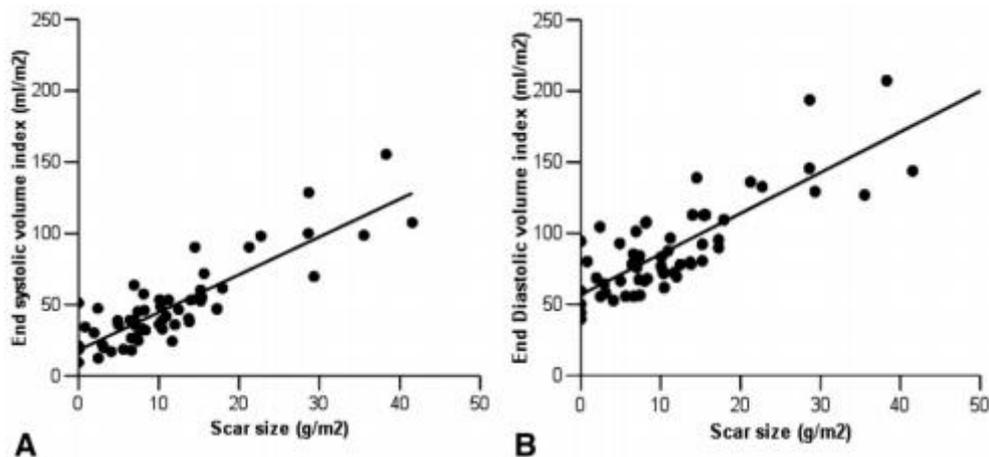


Figure 4: relation entre la taille de l'IDM (en g/m²) et le VTSVG indexé (A) et le VTDVG indexé (B) en IRM, d'après Orn et all (40)

c) Facteurs influençant la taille de l'IDM

Les facteurs influençant la taille de l'infarctus sont : la taille de la zone à risque, la durée de l'occlusion coronaire et l'existence ou non de collatéralités.

- Durée de l'occlusion coronaire :

Dans le syndrome coronarien aigu ST+, le temps d'occlusion de la coronaire va influencer l'étendue de la nécrose, facteur prédictif indépendant de remodelage ventriculaire gauche (41). Pour les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, la revascularisation de la coronaire va donc permettre si la revascularisation est précoce de réduire la taille de l'IDM lié à l'ischémie, même si elle provoque des lésions de re-perfusion qui participeront à la taille finale de l'infarctus.

- Taille de la zone à risque

La taille de la zone infarctée est aussi dépendante de la zone à risque (11). Celle-ci correspond à l'ensemble de la zone myocardique vascularisée par l'artère coronaire occluse au moment de la phase d'ischémie. Elle va donc dépendre de l'importance du territoire vascularisé par l'artère coronaire occluse et de son niveau d'occlusion (proximal ou distal). La taille de la zone à risque s'exprime en pourcentage du myocarde. Elle peut être quantifiée lors de l'occlusion de la coronaire soit par scintigraphie myocardique au Technetium99-sestamibi soit par ventriculographie. La figure.5 montre que la taille de l'IDM (évaluée par le pic de CPK) varie avec à la dimension de la zone à risque.

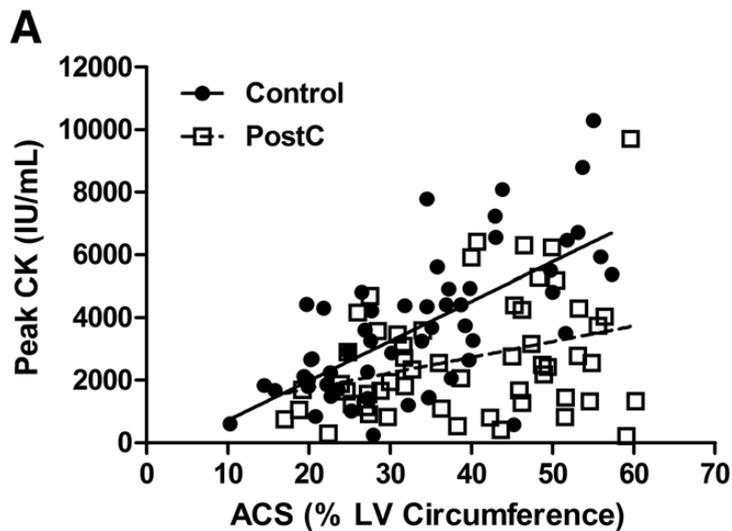


Figure 5: relation entre taille de l'IDM (pic de CPK) et zone à risque (ACS) lors d'un SCA ST+, entre le groupe post conditionnement (postC) et le groupe contrôle d'après Ovize et al(35)

- Présence ou non de collatéralités

Expérimentalement, Reimer et al (11) a montré chez le chien que la présence ou l'absence de collatéralité irrigant la même zone à risque que la coronaire occluse était un facteur décisif dans la taille de l'IDM. Chez l'homme, le groupe de Michel Ovize (42) a comparé la taille de l'IDM chez des patients avec une circulation collatérale visible en angiographie et ceux sans collatéralité pour une même zone à risque. Il retrouve que les patients avec des collatérales ont eu une réduction de 60% de taille d'IDM par rapport au groupe sans collatéralité (Figure.6).

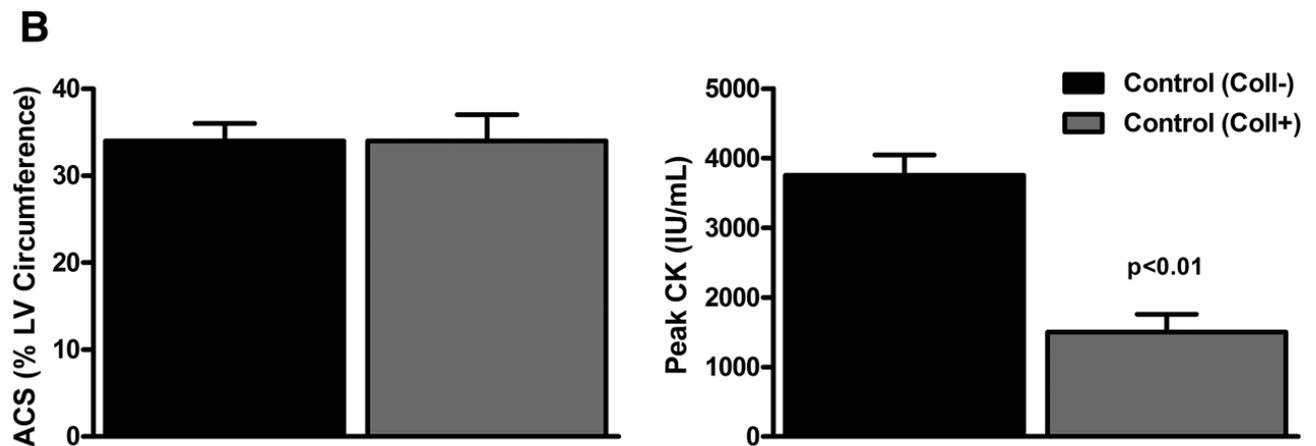


Figure 6: relation entre taille de l'IDM et présence(coll+) ou absence (coll-) collatéralité lors d'un SCA ST+ d'après Ovize(42)

2) Hypertension artérielle

Il est actuellement incertain que l'HTA soit un facteur de mauvais pronostic pour le remodelage du ventricule post-infarctus car les données de la littérature sont contradictoires. Une étude de Kenchaial de 2004 (31), portant sur 120 patients hypertendus et 334 non hypertendus en post-infarctus, avec une taille d'infarctus similaire en échographie cardiaque et un suivi de 24 mois, a retrouvé une augmentation du risque de dilatation ventriculaire gauche deux fois supérieure pour les hypertendus par rapport au non hypertendus, odds ratio 2,09 [1,27-3,45] . Une étude de 2006 (32), portant sur 900 patients dont 323 hypertendus, n'a pas révélé de différence significative au niveau du pourcentage de patients présentant un remodelage ventriculaire post-infarctus (augmentation de plus de 20% du VTDVG) en échographie trans-thoracique (ETT) entre le groupe des patients hypertendus et celui des normo-tendus ($P > 0,05$) après un suivi de 6 mois.

3) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) a montré un effet protecteur sur le remodelage post-infarctus chez les patients avec une fraction d'éjection altérée. L'étude de Martin Saint John Sutton et al (43), a retrouvé une diminution de la

dilatation ventriculaire de manière significative, avec le CAPTOPRIL et une diminution en parallèle des événements cardiovasculaires de 35% (P=0,01) par rapport au placebo..

4) Facteurs n'ayant pas démontré leur influence

a) Age

Il n'a pas été prouvé de manière significative, que l'âge (41) était un facteur de risque indépendant de remodelage. L'étude de Ennezat et al de 2008 (44) portant sur 266 patients ayant présenté un SCA ST+ antérieur, a évalué le pourcentage de remodelage ventriculaire gauche (augmentation à 12 mois de plus de 20% du VTDVG en ETT). Ils n'ont pas constaté de différence significative entre les 4 groupes d'âges (<48 ans ; 48-57 ans ; 58-71ans et > 71ans), p=0,43. Une deuxième étude (41) a inclus 512 personnes ayant eu un SCA ST+, divisés en deux groupes : patient de moins de 70 ans et patient de plus 70 ans. L'évaluation du remodelage ventriculaire gauche (augmentation du VTDVG>20%) à 6 mois a été réalisée là aussi par ETT. Cette étude rapportait que l'âge n'était pas un facteur indépendant de remodelage en analyse multi-variée (p=0,246).

b) Diabète

De nombreuses études (45,46) ont montré que diabète type 2 était un facteur prédictif indépendant d'insuffisance cardiaque significative en post IDM. L'étude de Carrabba (45) retrouvé une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque à 5 ans après un SCA ST+ chez les patients diabétiques avec un Hazard ratio= 1,8 [1,03-3,13] avec p=0,04. Cet auteur a donc voulu savoir si cela pouvait être expliqué par un remodelage plus important chez le diabétique par rapport au non diabétique. L'évaluation échographique réalisée à 6 mois de suivi après l'IDM a montré que le remodelage ventriculaire gauche (augmentation à 6 mois de plus de 20% du VTDVG) n'était pas différent de manière significative entre les deux groupes (p=0,234).

III. FEMME ET INFARCTUS DU MYOCARDE :

A. La prévalence

Le nombre d'infarctus du myocarde en France est d'environ 120 000/an (1). Cette pathologie touche principalement les hommes avec une prévalence de 120 pour 100 000 hommes contre 43,2 pour 100 000 femmes selon le bulletin épidémiologique de 2008. Cette prévalence augmente avec l'âge pour atteindre chez les hommes de plus de 65 ans : 423,1/100 000 hommes ; et pour les femmes de plus de 65 ans 209,1/100 000 femmes.

L'enquête FAST MI 2010 (2) a regroupé les données de tous les syndromes coronariens aigus sur 3 mois en France en 2010. La proportion des femmes dans le sous groupe syndrome coronarien aigu ST+, était de 28%.

B. L'âge de survenue

L'âge moyen de survenue d'un IDM chez les hommes est de 64,5 ans contre 75,5 ans chez la femme(1).

L'étude du Pr Schiele (6) sur la population de Besançon, a retrouvé qu'en moyenne, les femmes ayant eu un infarctus, avaient 9 ans de plus que les hommes atteints d'un syndrome coronarien.

Dans la population spécifique des SCA ST+, la différence d'âge de survenue a été constatée par Berger et al, avec un âge médian chez la femme de 68 ans (60-75) contre 60 (50-68) ans chez l'homme.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que physiologiquement, les femmes non ménopausées sont relativement protégées par leurs hormones (œstrogène-progestérone). En effet, expérimentalement, les œstrogènes naturels comme le 17 beta-estradiol, ont montré une action protectrice sur les artères vis-à-vis de la formation de lésions d'athérosclérose (33), une

action anti-oxydante, un taux plasmatique diminué de LDL associé à un taux plus élevé de HDL ainsi qu'un effet vasodilatateur (47).

La proportion de femmes jeunes aujourd'hui victimes d'infarctus du myocarde a toutefois tendance à s'accroître. Entre 2002 et 2008(1), le nombre de femmes jeunes présentant un infarctus en France a augmenté de +8,4% chez les 25-34ans, +14,6% chez les 35-44ans et 17,9% chez les 45-54 ans alors que dans le même temps le nombre d'infarctus a diminué chez les hommes du même âge. Cette évolution peut s'expliquer entre autres par l'augmentation du tabagisme (48) (en 1974: sur 100 fumeurs, 33 % étaient des femmes contre 67% hommes ; en 2010 la répartition était de 46% de femmes et 54% d'hommes) et de l'obésité (8,3% des femmes en 1997 et 15,7% des femmes en 2012, d'après Ob-épi 2012). Chez ces dernières, la prise d'un contraceptif oral, majore le risque de syndrome coronarien aigu sous oestro-progestatif micro dosé de 1ère génération : 2,48 [95% (CI) = 1.91-3.22] par rapport aux femmes sans contraceptif (49). En revanche, le nombre de syndrome coronarien est en diminution chez les plus de 55 ans, à la fois chez les hommes et les femmes (hommes : - 22,0% pour les 65-74 ans ; -21,7% pour les 75-84 ans et -24,7% pour les 85 ans ou plus ; versus -21,4% ; -23,6% et -23,6% pour les femmes) (1).

C. Pronostic post infarctus

1) Mortalité précoce à 30 jours

Plusieurs études ont rapporté un taux de mortalité toutes causes supérieur chez les femmes par rapport aux hommes en post IDM.

Selon le registre Suédois de 2015(3), le taux de mortalité toutes causes à 30 jours d'un SCA était de 4,9% chez les hommes et 9,8% chez les femmes. Dans le sous groupe des SCA ST+, le genre féminin était un facteur de risque de mortalité précoce avec un odd ratio à 1,16 [1,07-1,27].

La méta-analyse de Berger et al (50) de 2009, regroupant 102 004 patient atteint d'un SCA ST+ dont 26% de femme, a retrouvé un taux de mortalité à 30 jours post SCA ST+ de 12,3% chez la femme contre 5,8% chez l'homme. Le genre féminin était dans cette étude un facteur

de risque de mortalité à 30 jours en analyse uni-variée et multi-variée avec un odd ratio à 1,15 [1,06-1,24].

Il semble donc que le pronostic à 30 jours en post SCA ST+ chez les femmes soit moins bon que les hommes même après ajustement des traitements reçus, de l'âge et des comorbidités.

2) Mortalité tardive à 12 mois et plus

De nombreuses études, ont retrouvé un taux de mortalité toutes causes à 12 mois post SCA ST+ supérieur chez les femmes que chez les hommes en analyse uni-variée (14). Comme dans l'étude d'Otten et al qui a constaté un taux de mortalité de 9,11% et 5,89% respectivement pour les femmes et les hommes avec un risque relatif en défaveur des femmes à 1,55 [1,29-1,86].

A contrario en analyse multi-variée, l'influence du sexe sur la mortalité à 12 mois n'était plus significative dans la méta analyse de Pancholy et al (14) avec un risque relatif à 0,90 [0,69-1,17].

Le registre Suédois de 2015 (51), a relevé un taux de mortalité toutes causes à 12 mois, chez les hommes de 11,9% et 18% chez les femmes, cependant dans le sous groupe des SCA ST+, il n'a pas été constaté de lien statistique entre genre et mortalité après ajustement sur l'âge, le traitement reçu et les comorbidités.

Dans ces différentes études, le nombre de femmes représentait toujours une minorité des patients, entre 20 et 30% de l'effectif. De plus, dans les études de registre(50,51), elles étaient plus âgées, et avaient plus de comorbidités (HTA, diabète de type 2 et une tendance à être plus dyslipidémique) que l'homme. Ces facteurs confondants semblent expliquer l'augmentation de la mortalité chez les femmes en post infarctus.

3) Insuffisance cardiaque en post infarctus

a) Insuffisance cardiaque à la phase aigue de l'IDM

Beaucoup d'études se sont intéressées à la survenue d'une insuffisance cardiaque en post SCA et notamment à la recherche d'une différence de taux événements entre homme et femme. Peu d'articles traitaient spécifiquement des patients atteints d'un SCA ST+.

Lors de la prise en charge de l'IDM, plusieurs études ont rapporté un taux d'insuffisance cardiaque supérieur chez les femmes par rapport aux hommes pendant l'hospitalisation.

L'étude GRACE (52) a retrouvé un taux de SCA compliqué d'insuffisance cardiaque de 16% pour les femmes contre 11% pour les hommes, avec un hazard ratio=1,25 [1,08-1,39](56).

L'étude APEXAMI (53) a rapporté des résultats similaires et conclut que le genre féminin est un facteur prédictif d'insuffisance cardiaque lors d'un SCA ST+ : Odd ratio=1,59 [1,19-2,11] en analyse uni-variée.

Une étude récente (3) portant sur des patients atteints de SCA entre 1995 et 2014 a retrouvé là encore un taux significativement plus important d'insuffisance cardiaque au cours de l'hospitalisation pour SCA chez les femmes par rapport aux hommes respectivement 41% versus 31%, $p<0,05$ en uni-varié. Après avoir analysé les résultats en analyse multi-variée, les auteurs concluent que le genre féminin est un facteur prédictif d'insuffisance cardiaque au cours d'une hospitalisation pour un SCA, avec un Odd ratio à 1,3[1,12-1,17] mais aussi de survenue d'un choc cardiogénique lors d'un SCA ST+ avec un Odd ratio=1,31 [1,16-1,48].

Ces résultats semblent montrer que les femmes à la phase aigue d'un SCA et plus spécifiquement du SCA ST+ développeraient plus souvent une insuffisance cardiaque et un choc cardiogénique et cela y compris après ajustement sur l'âge, le traitement reçu et les comorbidités. Ceci pourrait peut-être expliquer la mortalité à 30 jours en post IDM plus importante chez les femmes que chez les hommes. Cependant les raisons d'un taux d'insuffisance cardiaque plus élevé chez les femmes restent mal connues. Pour les patients de ces études atteints d'un SCA ST+, l'analyse multi-variée ne comportait pas le temps d'ischémie alors que dans la littérature, il a été constaté un temps d'ischémie chez les femmes plus long par rapport aux hommes (voir paragraphe III. B.).

b) Insuffisance cardiaque au cours du suivi des patients

Au long cours, en post IDM, la différence de pronostic pour la survenue d'insuffisance cardiaque entre les femmes et les hommes est incertaine. Plusieurs études ont montré un taux plus élevé d'insuffisance cardiaque chez les femmes par rapport aux hommes, comme dans l'étude de Peres et al (4), qui a rapporté un taux d'insuffisance cardiaque en analyse uni-variée chez les femmes de 15% versus 10% ($p<0,05$) chez les hommes après 5ans de suivi. Cependant, lorsqu'on analyse ce résultat en ajustant à l'âge, la différence n'était plus

significative. Il est donc probable que le taux plus important d'insuffisance cardiaque durant le suivi post IDM soit lié à l'âge plus avancé des femmes qui font en moyenne leur infarctus une dizaine d'années plus tard que les hommes. De plus on observe que dans ces études, le pourcentage de femme avec antécédent HTA et de diabète est plus élevé que chez l'homme. Or l'HTA (54) et le diabète (45) sont connus pour être des facteurs prédictifs indépendants de survenue d'insuffisance cardiaque en post infarctus.

D. Les femmes bénéficient moins souvent et plus tardivement que les hommes du traitement par angioplastie

Dans le SCA ST+, la revascularisation par angioplastie première ou faisant suite à une fibrinolyse est une recommandation de la société européenne de cardiologie (ESC) de classe IA.

De nombreuses études ont retrouvé que les femmes avaient moins accès à l'angioplastie au décours d'un SCA ST+. Pourtant, il semblerait que la re-perfusion du myocarde, par angioplastie, ait des résultats au moins aussi bons en termes de réduction d'ischémie et de mortalité chez la femme. Dans le registre Suédois (3), les femmes du sous groupes SCA ST+, ont eu significativement moins accès à la coronarographie que les hommes, respectivement 75% contre 88% ($p < 0,001$). D'Onofrio (7) dans son étude multicentrique aux Etats Unis, entre 2008 et 2012, a montré que, même chez les femmes jeunes (18 à 55ans), le taux de non revascularisation, (par angioplastie ou thrombolyse) était plus important chez les femmes que chez les hommes (9% versus 4% $P < 0,05$).

Plus la revascularisation intervient rapidement plus le taux de décès diminuent. L'étude de Rathore et al (55) a relevé un taux de mortalité après un SCA ST+ de 3% pour un délai de reperfusion de 45 minutes contre 9% pour un délai de 90 min (door to balloon : temps entre la prise au urgence et la 1ère inflation du ballon en coronarographie). Dans plusieurs études (7,51), les femmes avaient un temps d'ischémie (temps entre le début de la douleur et la dé-occlusion coronaire) significativement plus long par rapport aux hommes. L'étude de Tomey de 2015 (56) sur 1118 femmes et 334 hommes prise en charge pour un SCA ST+, a constaté un temps moyen entre le début des symptômes et la 1^{er} angioplastie de 196 [139-257] minutes

pour les femmes contre 145,5 [117-199,5] minutes pour les hommes, Cette différence était significative avec un $p < 0,001$. De plus dans l'article de D'onofrio(7), il retrouvait un taux de retard à la re-perfusion au-delà des recommandations (>24heures) plus important chez la femme (41%) que chez les hommes (29%) et un délai moyen avant début de coronarographie, de 75 min chez la femme, contre 65 min chez l'homme.

Finalement, il semble donc que les femmes bénéficient moins souvent d'une stratégie de re-perfusion que l'homme et sont revascularisées plus tardivement.

L'atteinte coronaire des femmes semble aussi différente de celle des hommes avec, dans le syndrome coronarien aigu (angor instable, SCA ST-, et SCA ST+), une proportion de coronaires non occluses, plus importante (15% chez la femme contre 8% chez l'homme, $p < 0,01$) et une prévalence d'atteinte tri-tronculaire, respectivement moins importante (23% versus 26%, $p < 0,01$) (50) (Figure 7).

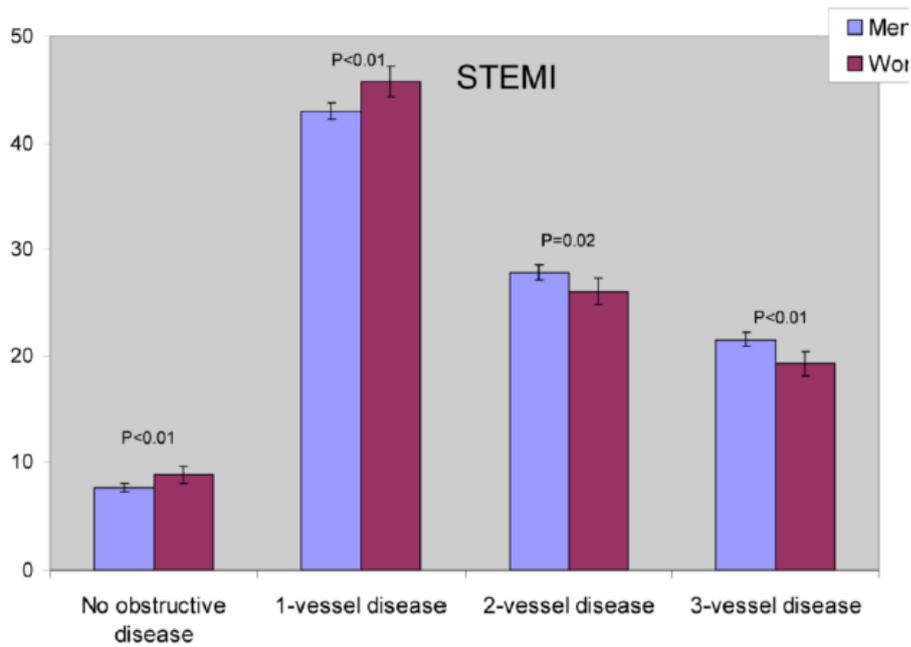
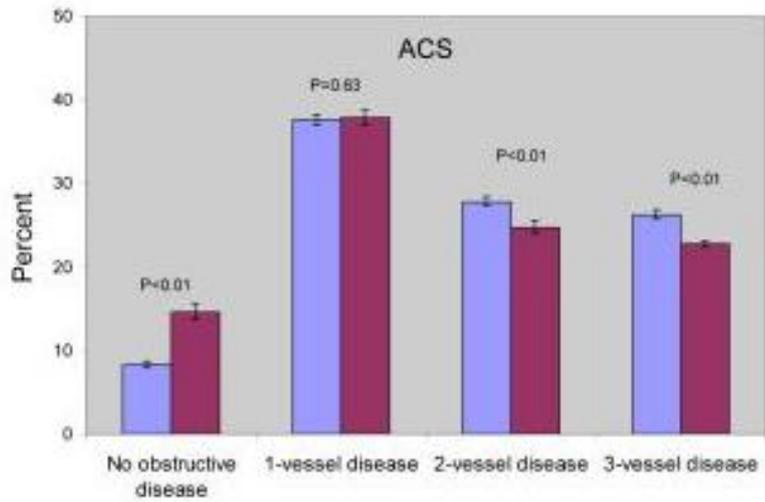


Figure 7: Données angiographiques après SCA (ACS) et les SCA ST+ (STEMI) (Berger JAMA 2009), en Foncée les femmes et en clair les hommes(50)

E. Traitements médicaux

Le traitement médical à la sortie d'hospitalisation d'un SCA ST+, recommandé par l'ESC en classe I est : la double anti-agrégation plaquettaire, les statines, les Bbloquants en cas d'insuffisance cardiaque ou dysfonction VG, les IEC ou ARAII en cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction VG, anti-aldostérone si FEVG<40% et en cas insuffisance cardiaque. Les données de la littérature sur une différence de traitement en post infarctus chez les femmes par rapport aux hommes sont contradictoires.

L'étude de Otten et all, n'a pas retrouvé de différence significative de prescription entre hommes et femmes après un SCA ST+ pour les BBloquant, IEC, aspirine, statine, et PLAVIX sauf chez les femmes de moins de 65 ans à 12 mois de suivi où elles avaient plus de BBloquant et moins de IEC que les hommes respectivement 83% versus 79% et 49% versus 53% (p<0,05).

Dans le registre suédois de 2015 (3), les femmes du sous groupe SCA ST+ sortant de l'hôpital, recevaient moins de BBloquant, d'IEC ou ARAII, de statine, d'anti P2Y12 que les hommes atteint d'un SCA ST+. L'étude de TOMASEVIC et al, basée sur le registre RESCUE, a constaté que 46,8% des femmes et 40,5% des hommes étaient sous traités (manque d'au moins un traitement classe I) à la sortie de leur hospitalisation pour un SCA ST+.

F. Taille d'infarctus et remodelage ventriculaire gauche

1) Etudes fondamentales

L'étude de Bouma (57) a révélé in vivo que les femelles lapins non ovariectomisées avaient une taille d'IDM et un nombre de cardiomyocyte mort par la voie de l'apoptose inférieur aux lapins mâles et femelles ovariectomisées après une ischémie-reperfusion équivalente. Par ailleurs, il a été montré que la perfusion de 17-œstrogène (hormone féminine) diminuait la taille de l'infarctus (58) et la mort cellulaire chez la souris femelles ovariectomisées (58).

Chez la souris jeunes (15), il a été décrit que, pour une même occlusion coronaire et une taille d'infarctus équivalente, la FEVG était significativement meilleure, ainsi que le volume télé-diastolique et le volume télé-systolique plus petit chez les femelles par rapport aux mâles à 12 semaines de l'infarctus. Ces résultats suggèrent un moindre remodelage chez la femelle. De

plus, dans cette étude, le taux de rupture myocardique a été plus important chez les mâles, dans les 7 premiers jours de l'infarctus que chez les femelles. Il a été aussi observé que le taux de macrophages au niveau des zones nécrosées, était plus important chez les mâles, ainsi que l'activité des MMP (enzyme permettant la destruction de la matrice cellulaire) lors de la 1^{ère} semaine. Dans une étude similaire (16), retrouvant les mêmes résultats, il a été montré que le taux de TIMP-1 (inhibiteur des MMP) était plus important chez les femelles. Ceci pourrait être une explication de l'augmentation du remodelage ventriculaire gauche et du taux de rupture myocardique plus important chez la souris mâle que chez la souris femelle. Lorsque l'on traite les souris mâles par un inhibiteur des MMP en post-infarctus, le taux de rupture myocardique diminue significativement (16). L'inflammation au niveau de la zone de nécrose semble jouer un rôle important dans la survenue du remodelage, de la rupture myocardique et sur la différence d'évolution liée au sexe.

2) Etudes cliniques

a) Taille de l'IDM

Chez l'Homme, une étude de 2005 (59), portant sur des patients atteints d'un SCA ST+ traité par angioplastie a cherché s'il existait une différence entre les hommes et les femmes en terme de sauvetage myocardique, défini par la proportion de défaut de perfusion initial gagné grâce à la revascularisation. Les patients à leur prise en charge recevaient en plus du traitement conventionnel (aspirine, Plavix, et héparine) une injection de Technetium-99m puis bénéficiaient d'une revascularisation et d'une première scintigraphie quelques heures plus tard. Une deuxième scintigraphie était réalisée 10 jours plus tard pour évaluer le défaut de perfusion persistant. Les auteurs ont retrouvé qu'avec un défaut de perfusion initial équivalent entre les hommes et les femmes, la proportion de myocarde sauvé par l'angioplastie était supérieure chez les femmes par rapport aux hommes même après ajustement sur l'âge et les comorbidités. De plus ils ont constaté que la taille de l'infarctus à 10 jours (mesuré en pourcentage de myocarde) était significativement plus petite dans le groupe des femmes que dans celui des hommes.

Une étude de 2015 (56), a exploré par IRM la taille de l'IDM à 30 jours d'un SCAT ST+ antérieure, n'a pas relevé de différence significative de taille d'infarctus rapporté à la masse myocardique entre les hommes et les femmes.

b) Remodelage myocardique post IDM

L'étude de Canali et al (60), n'a pas retrouvé de différence significative de remodelage ventriculaire gauche à 4 mois (avec la définition de remodelage basée sur une augmentation à 4 mois de plus de 20% du VTDTV) entre les femmes et les hommes, avec respectivement 18% et 19% de remodelage VG ($p=0,804$). L'étude de Savoye et al (22), portant sur des patients ayant présenté un SCA ST+ antérieur, a rapporté que le genre féminin, était un facteur de risque de remodelage ventriculaire en post IDM (augmentation à 12 mois de plus de 20% du VTDTV) en uni-variée, mais après analyse multi-variée (ajustement sur le genre, le pic de CPK, TIMI finale < 3, pression artérielle systolique et diastolique, la FEVG et le « wall motion score index ») le résultat n'était plus significatif ($p>0,05$).

Devant ces données contradictoires, l'objectif de notre étude était de déterminer si après un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST antérieur reperfusé, les femmes évoluent différemment des hommes en termes de remodelage ventriculaire gauche et d'évènements cliniques.

ARTICLE

IV. Résumé :

Introduction : Dans la littérature, il existe des données contradictoires vis-à-vis d'une éventuelle différence de mortalité, de taux d'insuffisance cardiaque et de remodelage ventriculaire gauche entre les hommes et les femmes.

L'objectif de notre étude est de comparer, le remodelage ventriculaire gauche grâce à l'échographie cardiaque trans-thoracique et les évènements cliniques après un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST antérieur entre un groupe de femmes et un groupe d'hommes traités tous par angioplastie.

Méthode: Les patients de la cohorte de CIRCUS, atteints d'un SCA ST+ antérieur bénéficiant d'une revascularisation par angioplastie, ont été séparés en deux groupes selon leur genre et ont bénéficié d'une échographie cardiaque lors de leur hospitalisation, puis à 12 mois post infarctus. Les évènements cliniques (décès et insuffisance cardiaque) ont été enregistrés durant le suivi.

Résultats: 174 femmes et 796 hommes, ont été étudiés. L'évolution de la VTDTV à 12 mois était de 12,81 \pm 26,93% chez les femmes et 18,53 \pm 31,95% (p=0,107) chez les hommes. Le sexe masculin et l'âge étaient des facteurs prédictifs indépendants d'un plus grand remodelage ventriculaire gauche (variation en pourcentage de la VTDTV à 12 mois) avec un coefficient respectivement de 12,58 [5,84 ; 19,32] ; 0,23 [0,024 ; 0,445]. Le taux de décès à 1an était de 6,89% chez les femmes et 5,40% chez les hommes (p=0,440). Le taux d'insuffisance cardiaque à 1 an était de 25,28% chez les femmes et 16,83% chez les hommes (p=0,009) mais en analyse multi-variée, le genre féminin n'était pas un facteur de risque significatif hazard ratio à 1,03 [0,632-1,679], (P=0,905).

Conclusion: Nous avons retrouvé que le sexe féminin, en soit, n'est pas un facteur de mauvais pronostic (taux de mortalité et insuffisance cardiaque à 12 mois) et apparaît même être un facteur prédictif indépendant de moindre remodelage ventriculaire gauche.

V. Etude

A. Matériel et Méthode :

1) Population

L'ensemble des données des patients de notre étude sont basés sur l'étude CIRCUS (Cyclosporine ImpRove Clinical Outcome in ST elevation myocardial infarction patients), PHRC national du Pr Ovize (61). Il s'agissait d'une étude multicentrique (France, Belgique, Espagne), en double aveugle, prospective, randomisé, en intention de traiter, contre placebo. L'objectif de cette étude était de déterminer si l'injection de CYCLOSPORINE, 2,5mg/kg avant angioplastie (post conditionnement) pouvait améliorer l'évolution clinique du syndrome coronarien aigue (SCA) avec sus décalage du ST (ST+) antérieur.

Les résultats de l'étude CIRCUS sont négatifs et ont été récemment publiés en septembre 2015 (61).

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients de l'étude CIRCUS qui ont eu une échographie cardiaque en post IDM immédiat puis à 12 mois et ceux sans distinction entre les patients qui ont reçu le placebo ou la CYCLOSPORINE car l'étude CIRCUS n'a pas montré de différence significatif entre les deux groupes ni pour le critère principal ni pour les critères secondaire de jugement et aucun différence significatif entre les hommes et les femmes.

2) critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient : des patients âgés de plus de 18ans, présentant un syndrome coronarien aigue ST+ (sus décalage du segment ST>0,2mV dans deux dérivations contigües) antérieur de moins de 12 heures par rapport au début de la douleur thoracique, et présentant à la coronarographie une occlusion ou TIMI 1 au niveau de l'artère inter-ventriculaire antérieur (IVA), qui ont donné leur consentement.

3) critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des patients étaient : patients ayant perdu connaissances, en choc cardiogénique, avec une lésion coupable du SCA autre que l'IVA, existence de collatérale dans la région à risque, une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<30\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$), insuffisance hépatique, une hypertension artérielle non contrôlée (pression artérielle $>180/110\text{mmHg}$), allergie à la CYCLOSPORINE ou aux œufs, patients traités par Stiripentol ou Aliskiren ou Bosentan ou Rosuvastatine, femme enceinte, femme non ménopausée sans contraceptif et patients qui ont présenté une maladie auto-immune dans les 6 derniers mois, patient atteint d'un cancer ou d'une hémopathie maligne ou d'une hépatite ou présentant une sérologie VIH positive. L'existence de collatéralité était défini par un score de Rentrop (62) supérieur ou égale à 2 pour la zone à risque (score à 2=remplissage partiel de l'artère épicaudique par les artères collatérales du segment à risque et score à 3=remplissage complet de l'artère épicaudique par les artères collatérale). Les patients avec un score supérieur ou égal à 2 étaient exclus de l'étude lors de la coronarographie.

4) L'intervention

Les patients éligibles en salle de coronarographie, après leur consentement, étaient randomisés par ordinateur (stratification par centre) dans l'un des deux groupes.

Les patients étaient suivis cliniquement et bénéficiaient d'une échographie cardiaque (ETT) avant la sortie de l'hôpital et à 12 mois de l'infarctus. Dans l'intervalle, les patients étaient contactés par téléphone à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Avant la sortie de l'hôpital et à 12 mois de l'infarctus

Les ETT ont été relues de façon centralisée (Corelab d'échocardiographie, Hôpital Louis Pradel, Lyon). La mesure du volume télé-diastolique (VTDVG), télé-systolique (VTSVG) et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été réalisées par la technique de Simpson biplan.

Les événements cliniques (insuffisance cardiaque et décès), rapportés par les centres ayant inclus les patients, ont été ensuite approuvés par un comité expert centralisé.

L'insuffisance cardiaque était définie par l'apparition de signe clinique type : crépitation pulmonaire, prise de point rapide, œdème des membres inférieurs, ou reflux hépato-jugulaire combiné à un examen complémentaire retrouvant soit un œdème pulmonaire à la radio de

thorax, soit une augmentation significative du BNP/ nt pro-BNP par rapport à l'état basal soit altération de la FEVG avec des pressions de remplissage ventriculaire gauche augmentées. De plus l'état clinique du patient devait nécessiter l'introduction ou l'augmentation du traitement de l'insuffisance de cardiaque (diurétique intraveineux, amines, ventilation non invasive ou invasive, contre-pulsion, assistance circulatoire ou transplantation cardiaque). L'insuffisance cardiaque pouvait survenir soit après l'inclusion lors de l'hospitalisation initiale soit à distance lors d'une nouvelle hospitalisation

5) Critères de jugement

Les patients ont été séparés en 2 groupes : femmes et hommes afin de comparer leur caractéristique (âge, indice de masse corporel, facteurs de risque cardio-vasculaire, médicament utilisé en pré-hospitalier, classe Killip initiale au moment de la prise en charge, thrombolyse et le temps d'ischémie avant angioplastie). Nous avons comparé les données de la coronarographie : flux TIMI initial et final, statut coronaire, utilisation de la thrombo-aspiration, mise en place de stent, no reflow et durée total d'ischémie (début de la douleur jusqu'à reperfusion) et par catégorie (<3 heures, et >3heures). Les données de l'ETT collectés ont été : la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), le VTDVG, le VTSVG en post infarctus (J2 à J4) et à 1an

Le critère principal de jugement était: variation en pourcentage du volume télé-diastolique ventriculaire gauche VTDVG indexé à 12 mois mesuré par ETT avec la méthode du Simpson bi-plan.

Les critères secondaires étaient : la variation en pourcentage du VTSVG indexé à 12 mois mesuré par ETT avec la méthode du Simpson bi-plan, le pourcentage de remodelage VG défini par une augmentation de la VTDVG à 12 mois >15%, le taux d'insuffisance cardiaque et le taux de décès (survenus après l'inclusion et validés par un comité centrale) à 1 an.

6) Analyses statistiques

L'analyse des variables continu a été faite par le test de Student si la distribution était normale, ou par le test de Mann-Whitney si la distribution n'était pas normale. Les variables

catégorielles ont été analysées par le test du Ki-2. La valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. L'ensemble des valeurs est exprimé en moyenne +/- écart type.

La différence entre les femmes et les hommes pour le critère principal et les critères secondaires a été analysée en uni puis multi-varié ajusté aux facteurs susceptibles d'influencer ces critères (âge, temps d'ischémie, flux TIMI final, VTDVG de départ, antécédent d'hypertension artérielle, genre) grâce à la méthode d'ajustement proportionnel de Cox.

La comparaison de nos deux groupes en terme de mortalité toutes causes et d'insuffisance cardiaque a été faite grâce à une courbe de Kaplan Meier et un log rank. L'analyse uni-variée et multi-variée a été réalisée par un test de Cox. L'analyse multi-variée a été ajusté aux facteurs susceptibles d'influencer les évènements clinique (âge, temps d'ischémie, antécédent hypertension artérielle, genre). L'analyse statistique a été réalisée par des statisticiens avec le logiciel STATA.

B. Résultats :

1) Caractéristiques de la population

	Femmes	Hommes	Significativité (p)
Nombre de patient	17,94% (174)	82,06% (796)	
Age moyen (années)	65+/-14	58+/-12	P<0,001
Indice de masse corporelle(IMC)	26,06+/-5	27,04+/-4	P=0,001
Surface corporelle (m2)	1,70+/-0,18	1,96+/-0,17	P<0,001
Antécédent hypertension artérielle	52,87%(92)	33,79%(269)	P<0,001
Dyslipidémie	41,95%(73)	37,69%(300)	P=0,295
Diabète	14,37%(25)	12,31(98)	P=0,460
Tabagisme actif	35,06%(61)	43,97%(350)	P=0,031
Antécédent infarctus du myocarde	5,17%(9)	5,65%(45)	P=0,802
Antécédent de coronaropathie	4,02%(7)	7,04%(56)	P=0,144
Antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1,72%(3)	2,51%(20)	P=0,536
Antécédent insuffisance cardiaque	0%	0,75%(6)	P=0,251
Créatinémie à l'inclusion en µmol/L	67+/-15	86+/-23	P<0,001
Clairance de la créatinine MDRD (en ml/min/1,73)	87+/-27	91+/-28	P=0,100

Tableau 1: Caractéristiques de la population avant inclusion

Les caractéristiques des deux groupes sont décrites dans le tableau 1.

Au total, 174 femmes et 796 hommes ont été inclus. Les femmes étaient en moyenne significativement plus âgées que les hommes 65+/-14 ans versus 58+/-12 ans ($p<0,001$).

Le pourcentage de diabétiques et de patients avec dyslipidémie n'était pas significativement différent entre les deux groupes. En revanche, le taux d'hypertension artérielle connu est plus important chez les femmes avec 52,8% contre 33,79% chez les hommes ($p<0,001$).

Les deux groupes étaient similaires en termes d'antécédents d'infarctus du myocarde, de coronaropathie, et d'insuffisance cardiaque préexistante ($p=0,251$).

2) Caractéristiques des patients à la prise en charge en coronarographie de leur SCA ST+

Les caractéristiques des patients à la prise en charge de leur syndrome coronarien aigue et celles de la coronarographie sont présentées dans le tableau 2.

		Femmes	Hommes	Significativité (p)
Temps d'ischémie en minute		290+/-171	259+/-163	P=0,005
Pourcentage de temps d'ischémie <3heures		26,44%	35,30%	P=0,025
Pourcentage de temps d'ischémie >3heures		73,56%	64,70%	
Pression artériel systolique		134+/-25	134+/-23	P=0,900
Fréquence cardiaque		79+/-16	78+/-16	P=0,503
Arrêt cardio-respiratoire avant inclusion		2,87%(5)	2,64%(21)	P=0,862
Classe killip à l'inclusion. Killip 4	1	78,71%(122)	89,20%(628)	P<0,001
	2	15,48%(24)	8,81%(62)	
	3	5,81%(9)	0,99%(7)	
	4	2,89%(5)	5,16%(43)	
Flux TIMI initiale de la coronaie gauche	0-1	92,21%(154)	93,18%(810)	P=0,596
	2-3	7,79%(13)	6,83%(52)	
Nombre de coronaires atteintes	1	64,37%(112)	62,69(499)	P=0,350
	2	27,59%(48)	25,25%(201)	
	3	7,47%(13)	11,81%(94)	
	4	0,57%(1)	0,25%(2)	
Segment de la sténose dans l'interventriculaire antérieur(IVA)	proximal	50,57%(88)	54,40%(433)	P=0,580
	moyen	50,57%(88)	47,49%(378)	P=0,545
Thrombo-aspiration		71,84%(125)	76,88%(612)	P=0,158
Anti-GP2B3A		47,70%(83)	45,60%(363)	P=0,615
Stenting lors de la 1^{er} coronarographie		85,63%(149)	88,94%(708)	P=0,217
No-reflow		5,75%(10)	5,67%(45)	P=0,961
Flux TIMI final	0-1	3,48%(6)	2,18%(17)	P=0,313
	2-3	96,51%(166)	97,83%(765)	

Tableau 2: Caractéristique de la population à la prise en charge de l'infarctus

Le temps d'ischémie (temps entre le début de la douleur et la désocclusion de la coronaire) était significativement plus important dans le groupe des femmes avec en moyenne 290+/-171 versus 259+/-163 minutes chez les hommes, ($p=0,005$). Le pourcentage de femme avec un temps d'ischémie inférieur à 3 heures était significativement plus bas à 26,44% contre 35,50% chez les hommes ($p=0,025$).

Le taux d'arrêt cardiaque à la prise en charge n'était significativement pas différent entre les femmes et les hommes respectivement 2,87% et 2,64% ($p=0,862$).

En revanche la classe KILLIP était significativement différent entre les femmes et les hommes, avec plus de KILLIP 2 et 3 chez les femmes par rapport aux hommes. En revanche il y avait plus de KILLIP 4 chez les hommes par rapport aux femmes.

La localisation du segment coupable (en angiographie) de l'IVA n'était pas différente entre les deux groupes avec respectivement pour les femmes et les hommes, 50,57% versus 54,40% ($p=0,580$) au niveau proximal et 50,57% versus 47,49% ($p=0,545$) au niveau moyen. Le statut coronaire n'était pas différents entre les femmes et les hommes ($p=0,350$) de même pour le flux TIMI initial ; TIMI 0-1 respectivement 92,21% versus 93,18% ; TIMI 2-3 respectivement 7,79% versus 6,83% ($p=0,596$).

Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du traitement interventionnelle entre les deux groupes du point de vue de la thrombo-aspiration, utilisation de anti-GP2B3A, stenting ni de survenue de no-reflow ($p>0,05$). Le flux TIMI final n'était pas différent chez les femmes et chez les hommes respectivement TIMI 0-1 : 3,48% versus 2,18% et TMI 2-3: 96,51% versus 97,83% ($p=0,313$). A la sortie d'hospitalisation, le traitement reçu par les deux groupes n'était pas significativement différent (tableau 3) sauf pour les statines qui étaient davantage prescrites chez les hommes que chez les femmes, respectivement, 96,57% contre 91,67% chez les femmes.

	Femmes	Hommes	significativité
PLAVIX/PRASUGREL/TICAGRELOR	94,05%	94,28%	P=0,906
ASPIRINE	97,62%	97,84%	P=0,859
IEC	86,90%	87,29%	P=0,891
ARA2	5,36%	2,03%	P=0,014
BBLOQUANT	93,45%	91,87%	P=0,498
STATINE	91,67%	96,57%	P=0,004
ALDACTONE	25%	24,08%	P=0,760
AVK	8,39%	8,48%	P=0,319

Tableau 3: Traitement à la sortie de l'hospitalisation pour SCA

3) Résultats initiaux en termes de taille d'IDM, régression du segment ST et de données échographiques

Le tableau 4 regroupait les données échographiques de la 1^{er} ETT et la taille de l'IDM exploré avec le pic de CPK.

		Femmes	Hommes	Significativité(p)
Pic de CPK (UI/L)		3637+/- 2423	4325+/- 2755	P=0,008
Pourcentage de résolution du segment ST après angioplastie	<30%	18,39%(32)	23,37%(186)	P=0,154
	30-70%	42,53%(74)	44,47%(354)	
	>70%	39,08%(68)	32,16%(256)	
FEVG (1 ^{er} ETT)		47%+/-10	47%+/-10	P=0,846
VTVDG (1 ^{er} ETT) en ml/m2		50+/-15	56+/-14	P<0,001
VTSVG (1 ^{er} ETT) en ml/m2		27+/-14	29+/-11	P=0,008

Tableau 4: Pic de CPK, régression du ST et données échographiques à J2-J4 (1^{er} ETT)

Le pic de troponine est significativement moins élevé chez les femmes que chez les hommes, respectivement 3637+/-2423 UI/L contre 4325+/-2755 UI/L (p=0,008).

Lors de la 1^{er} ETT, la FEVG n'est pas significativement différente entre les deux groupes 47+/-10 versus 47+/-10% (p=0,846). Le volume télé-diastolique ventriculaire gauche (VTVDG) est significativement plus faible chez les femmes avec 50+/-15 ml/m2 contre 56+/-14 ml/m2 chez les hommes (p<0,001). Le volume télé-systolique ventriculaire gauche

(VTSVG) est significativement plus faible chez les femmes avec 27+/-14 ml/m2 contre 29+/-11ml/m2 chez les hommes (p<0,001).

Les pourcentages de résolution du segment ST entre les deux groupes après la coronarographie n'étaient pas différents (p>0,05).

4) Résultats à 12 mois en termes de données échographiques

	Femmes	Hommes	Significativité
FEVG (2ème ETT)	52+/-12	52+/-10	P=0,143
VTDVG (2ème ETT) en ml/m2	56+/-20	65+/-20	P<0,001
VTSVG (2ème ETT) en ml/m2	29+/-18	33+/-16	P<0,001
Evolution du VTDVG à 12mois (ml/m2)	6+/-15	9+/-17	p=0,09
Evolution du VTSVG à 12mois (ml/m2)	2+/-13	4+/-12	P=0,23
Evolution FEVG à 12mois	4+/-10%	3+/-9%	P=0,247
Remodelage VG à 12mois (VTDVG augmentent de plus de 15%)	62,07%(108)	65,08%(626)	P=0,453
Evolution du VTDVG en pourcentage	12,81%+/-26,93	18,53%+/-31,95	P=0,107

Tableau 5: Données échographiques à 12mois

Après 12 mois de suivi, l'évolution de la VTDVG en pourcentage a été de 12,81+/-26,93% pour les femmes et 18,53+/-31,95% pour les hommes. Cette tendance en faveur des femmes était non significative (p=0,107).. L'augmentation de la VTDVG était : chez les femmes 6+/-15 ml/m2 et 9+/-17ml/m2 chez les hommes, résultat non significatif (p=0,09). L'augmentation de la VTSVG n'était pas différente entre les deux groupes : chez les femmes 4+/-21mL et 7+/-24mL chez les hommes (p=0,099). L'augmentation de la FEVG n'était pas non plus différente entre les deux groupes ; chez la femme 4+/-10% et 3+/-9% chez les hommes (p=0,247). Le taux de remodelage ventriculaire gauche définit par l'augmentation du

VTDBG de plus de 15%, a été de 62,07% chez la femme versus 65,08% chez l'homme (p=0,453).

En analyse multi-variée intégrant le genre, âge, HTA, VTDBG initial, le pic de CPK, le TIMI final, le temps ischémie, les facteurs prédictifs indépendants d'une augmentation du VTDBG en pourcentage étaient : le genre masculin, l'âge, le VTDBG initial et le pic de CPK (tableau 6).

	Coefficient	Intervalle de confiance	Significativité
Genre masculin	12,58	5,839; 19,320	P<0,001
Age	0,23	0,024; 0,445	P=0,029
HTA	2,83	-2,380; 8,038	P=0,287
VTVG à la 1^{er} ETT	-0,39	-0,49 ; -0,304	P<0,001
Pic de CPK	0,006	0 ,005; 0,007	P<0,001
Flux TIMI final	-2,49	-8,223 ; 3,243	P=0,394
Temps d'ischémie	0,004	-0,011 ; 0,019	P=0,929

Tableau 6: Facteurs influençant le remodelage ventriculaire, (variation en pourcentage de la VTDBG à 12 mois), en analyse multi-variée (âge, genre, HTA, flux TIMI final, VTDBG à la 1er ETT, temps d'ischémie, pic de CPK)

5) Evénements cliniques

a) la mortalité

La figure 8 montre la survie à 1 an des deux groupes.

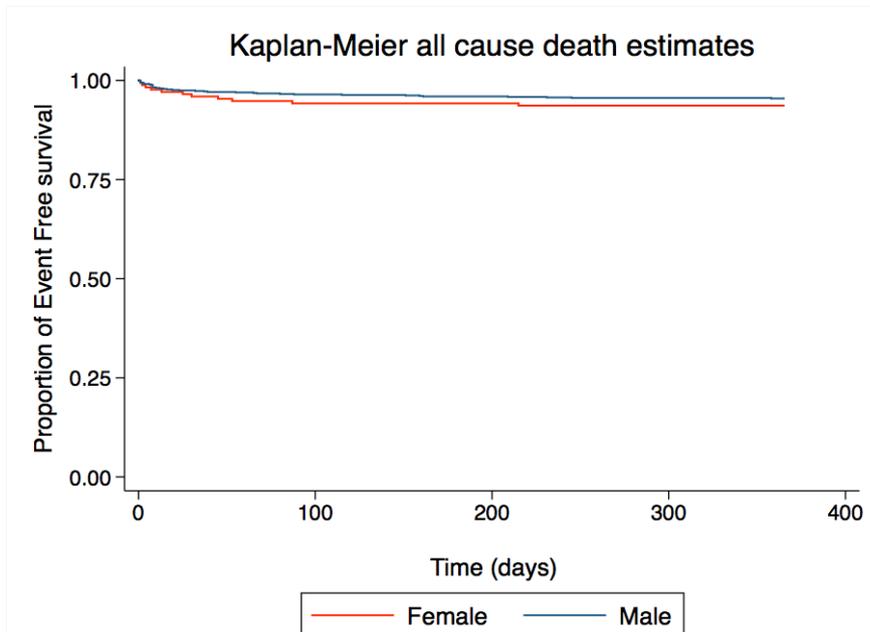


Figure 8: Kaplan Meyer, survie à 1an, dans le groupe des femmes (rouge) et le groupe des hommes (bleu).

Le tableau.7 montre le pourcentage de décès toutes causes et l'insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi. Le taux de décès à 1 an chez les femmes n'était pas significativement différents des hommes, respectivement : 6,89 versus 5,40% (p=0,440).

	Femmes	Hommes	Significativité
Décès à 12 mois	6,89%(12)	5,40%(43)	P=0,440
Insuffisance cardiaque lors des 12 mois de suivi	25,28%(44)	16,83%(134)	P=0,009

Tableau 7: Pourcentage de décès et d'insuffisance cardiaque après 12 mois de suivi

Après ajustement, le genre féminin, l'antécédent HTA n'étaient pas des facteurs prédictifs de mortalité indépendants. A contrario, l'âge et le temps d'ischémie sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité (tableau 8).

	Hazard ratio	Intervalle de confiance à 95%	Significativité
Genre féminin en uni-variée	1,340	[0,685 -1,262]	P=0,391
Genre féminin en multi-variée,	0,820	[0,405 -1,656]	P=0,579
Temps d'ischémie	1,002	[1,000-1,003]	P=0,020
Age	1,075	[1,047-1,103]	P<0,001
HTA	1,172	[0,641-2,142]	P=0,605

Tableau 8: Hazard ratio avec la méthode proportionnelle de Cox, facteurs prédictifs de mortalité à 12 mois, analyse uni et multi-variée

b) Insuffisance cardiaque

La figure 9 représente la survie sans insuffisance cardiaque dans les deux groupes.

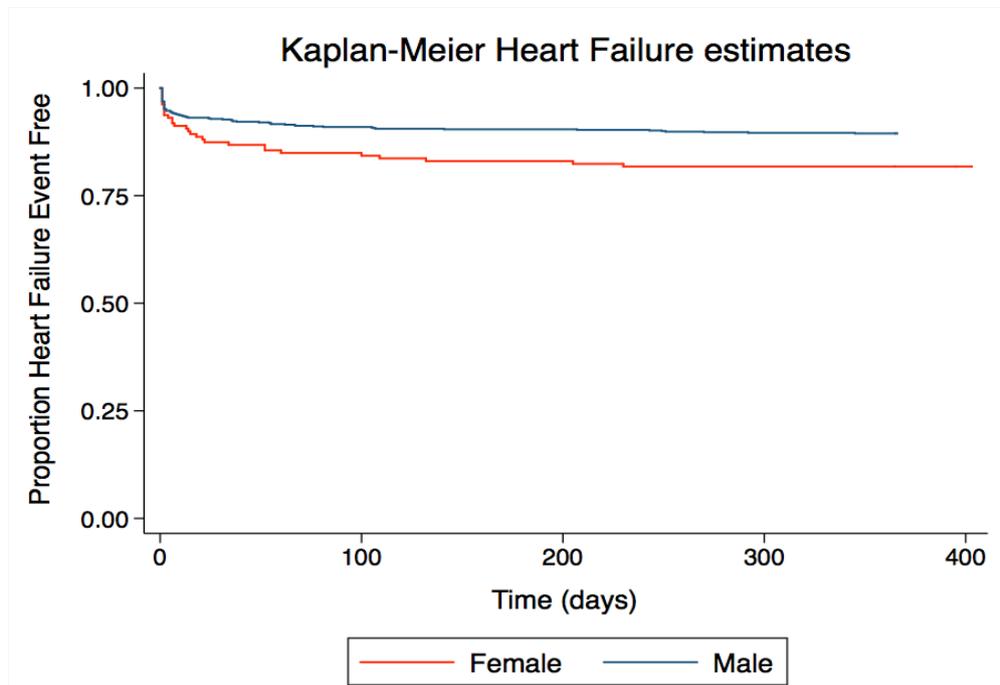


Figure 9: Kaplan Meier, survie sans insuffisance cardiaque dans le groupe des femmes (rouge) et le groupe des hommes (bleu) sur 1an

Le pourcentage d'insuffisance cardiaque était significativement plus important chez les femmes à 25,28% contre 16,83% dans le groupe homme ($p=0,009$) (tableau.5). En revanche lorsqu'on faisait l'analyse en multi-varié de survenue d'insuffisance cardiaque à 12mois, le genre féminin n'est plus un facteur prédictif indépendant avec un hazard ratio à 1,03 [0,632-1,679], ($p=0,905$). L'âge était un facteur indépendant et augmentait le risque d'insuffisance cardiaque à 12 mois avec un hazard ratio en multi-varié à 1,06 [1,04-1,08] en multi-variée ainsi que l'antécédent HTA avec un hazard ratio à 1, 85 [1,19-2,89] (tableau 9).

En analyse multi-varié comportant l'âge, le genre, antécédent d'HTA, temps d'ischémie, l'augmentation de la VTDVG était un facteur prédictif indépendant de la survenue d'insuffisance cardiaque.

	Hazard ratio	Intervalle de confiance à 95%	Significativité
Genre féminin en uni-variée	1,785	[1,162-2,702]	P=0,008
Age, en uni-variée	1,066	[1,049-1,083]	P<0,001
Genre féminin en multi-variée	1,03	[0,632-1,679]	P=0,905
Age en multi-variée	1,061	[1,041-1,080]	P<0,001
Temps d'ischémie	1,000	[0,999-1,001]	P=0,586
HTA	1,849	[1,187-2,878]	P=0,007

Tableau 9: Hazard ratio avec la méthode proportionnelle de Cox, facteurs prédictifs d'insuffisance cardiaque à 12 mois, analyse uni et multi-variée

C. Discussion :

Dans la cohorte CIRCUS, nous avons comparé l'évolution échographique et clinique des hommes et des femmes après un SCA ST+ antérieur traité par angioplastie-à la phase aigüe. Nous avons retrouvé que le sexe féminin, en soit, n'est pas un facteur de mauvais pronostic (taux de mortalité et insuffisance cardiaque à 12 mois) et apparait même être un facteur prédictif indépendant de moindre remodelage ventriculaire gauche.

1) Notre population

Dans notre étude, la population est composée en grande majorité d'homme à 82,06% pour 17,96% de femmes. La prévalence du SCA ST+ est moins élevée chez la femme que chez l'homme. Ainsi, le registre suédois, a rapporté que le sous-groupe des SCA ST+, comprenait 67% d'hommes et 33% de femmes. Par rapport à ces données, dans notre étude, les femmes apparaissent donc sous-représentées. Par contre, si on compare nos chiffres aux autres études prospectives portant sur le SCA ST+, on retrouve des proportions hommes/femmes relativement proches. Par exemple : l'étude de Barthélémy et al (63), de 2015, réalisée en France, a inclus de manière prospective, des patients atteints de SCA ST+ revascularisés afin d'évaluer l'influence du genre sur le pronostic à 12 mois. Cette étude comportait 775 patients dont 23,5% de femmes.

Cette sous-représentation des femmes dans les études cliniques, est probablement liée à un délai de prise en charge du SCA ST+ chez les femmes plus tardif, atteignant plus fréquemment un délai supérieur à 24 heures du début de la douleur, que chez les hommes comme dans l'étude de D'onofrio (7). Ceci peut expliquer en partie pourquoi les femmes sont moins incluses dans les études prospectives qui ont souvent comme critère d'exclusion une durée d'ischémie supérieure à 12 heures. De plus les études de registre retrouvent le plus souvent que les femmes bénéficient moins d'une stratégie de reperfusion, ce qui diminue d'autant leur recrutement dans des études étudiant les SCA ST+ revascularisés.

Dans notre population, les caractéristiques initiales qui différencient hommes et femmes sont: l'âge moyen plus élevé chez les femmes (65+/-14 ans contre 58+/-12ans chez les hommes), l'existence plus fréquente d'une hypertension chez les femmes, une surface corporelle plus faible chez la femme et un tabagisme plus important chez les hommes. Ces différences sont

fréquemment rapportées dans les articles traitant du SCA ST+. En revanche les études de Berger (50) et d'Otten (51), ont rapporté également que les femmes atteintes d'un SCA ST+ avaient plus d'antécédent de diabète et une tendance non significative à plus de dyslipidémie. Ces deux articles étaient des études de registres. Cependant, dans l'étude prospective de Tomey (56), les femmes n'étaient pas significativement plus diabétiques ou dyslipidémiques que les hommes.

Lors de la prise en charge, on note dans notre étude, un délai de prise en charge (temps d'ischémie) plus élevé chez la femme. Cette différence a été décrite dans l'étude prospective de Tomey (56), 196 (139.0-257.0) versus 145.5 (117.0-199.5) ; et par le registre d'Otten (51), pour les moins de 65 ans 218 (160-339) versus 200 (148-296), pour les plus de 65 ans 237 (178-364) versus 220 (164-315) avec un temps d'ischémie respectivement plus long pour les femmes que pour les hommes.

2) Taille de l'infarctus du myocarde

Dans les deux groupes le niveau des lésions coronaires, le traitement médical et le flux TIMI final n'étaient pas différents entre les femmes et les hommes (sauf pour les statines, moins prescrites chez les femmes). Par contre, le temps d'ischémie était plus long chez les femmes (30 minutes en moyenne). Pour explorer la taille de l'IDM, la seule donnée à notre disposition était le pic de CPK qui est reconnu pour être proportionnelle à la taille de l'infarctus. Dans notre étude le pic de CPK était significativement plus bas chez les femmes que chez les hommes (respectivement 3637+/- 2423 et 4325+/-2755 ; p<0,05). Ceci sous-entendrait que la taille de l'IDM serait moins importante chez les femmes par rapport aux hommes. Cependant il existe un facteur confondant qui est la masse ventriculaire gauche probablement plus importante chez les hommes que chez les femmes, qui pourrait expliquer un pic de CPK plus élevé. C'est pour cette raison que nous ne pouvons pas préjuger de la différence de taille de l'IDM dans notre article.

Dans la littérature, l'étude de Mehilli (59) a retrouvé en scintigraphie myocardique, à J7 post-infarctus antérieur reperfusé, des tailles d'infarctus (% du VG) plus faibles chez les femmes que chez les hommes, alors que les zones à risque initiales étaient équivalentes.

Par contre dans l'étude récente INFUSE -AMI (56), recherchant une différence de taille d'IDM entre les deux sexes à 30 jours d'un SCA ST+ antérieur, la taille de l'IDM explorée

par IRM et exprimée en pourcentage par rapport à la masse du VG n'était pas différente entre les femmes et les hommes (respectivement 17% versus 17,3% ; $p=0,70$). Il faut cependant mentionner que, dans cette étude, les femmes avaient un temps d'ischémie beaucoup plus important que les hommes (50 minutes en moyenne) et que cet article ne rapporte pas d'analyse multivariée incluant le sexe et la durée d'ischémie

3) Remodelage ventriculaire gauche

a) Femme et remodelage ventriculaire gauche

Dans notre étude, afin d'explorer le rôle du sexe sur le remodelage ventriculaire gauche, indépendamment de la taille de l'infarctus, nous avons inclus dans l'analyse multivariée le taux de CPK et la durée de l'ischémie myocardique. Nous avons également inclus dans cette analyse multi-variée les facteurs connus comme pouvant potentiellement influencer le remodelage (âge, HTA).

Nous avons retrouvé que le genre masculin est un facteur prédictif indépendant de dilatation ventriculaire gauche en post-infarctus, avec un coefficient de 12,58 [5,839; 19,320] par rapport aux femmes.

Cette association positive entre femmes et remodelage coïncide avec plusieurs études chez la souris, qui avaient rapporté pour une même occlusion coronaire, une dilatation VG significativement moins importante chez les femelles (15,57).

Au niveau clinique, la plupart des études s'intéressant à l'effet du sexe sur le remodelage, ont utilisé des définitions de remodelage avec des seuils élevés de variation de VTDVG et n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les hommes et les femmes. L'étude de Savoye (22) comportant 266 patients (25% de femmes) et recherchant des facteurs prédictifs en post-SCA ST+ antérieur de remodelage VG à 12 mois (augmentation de plus de 20% de la VTDVG), n'a pas constaté que le sexe était un facteur indépendant de remodelage VG.

Cependant, nous avons choisis de baser nos analyses de remodelage ventriculaire gauche sur la variation en pourcentage de la VTDVG à 12 mois. Il est à noter que notre choix paraît judicieux puisque dans notre étude, cette variation était associée à la survenue d'insuffisance cardiaque à 12 mois (données non montrées !)

b) Age et remodelage

Nous avons retrouvé que l'âge était un facteur prédictif significatif de remodelage VG à 12 mois post-IDM avec un coefficient=0,23 [0,024; 0,445] avec un p=0,029.

Or, plusieurs études traitant de ce sujet n'ont pas constaté association significative entre âge et remodelage VG. L'étude de Ennezat (44), avait pour objectif de rechercher un lien entre âge et remodelage VG, défini par une augmentation de plus de 20% de la VTDVG à 12 mois après un IDM antérieur. Il n'avait pas retrouvé que l'âge était un facteur indépendant de remodelage. Carraba (41), dans son étude portant sur des patients atteints d'un SCA traité par angioplastie, avait défini le remodelage de la même façon, mis à part un suivi limité à 6 mois. Il n'avait pas réussi non plus à trouver une association significative entre âge et remodelage. Notre résultat discordant avec ces deux études, est probablement lié au fait que nous n'avons pas utilisé la même définition de remodelage VG.

4) Taux de mortalité post infarctus à 12 mois

Nous avons constaté dans notre population un taux de mortalité toutes causes à 12 mois post IDM antérieur de 6,89% chez les femmes et 5,40% chez les hommes. Cette différence n'était pas significative (p=0,440) en uni et multi-varié avec un Hazard ratio=1,340 [0,685 -1,262]. Ce taux de mortalité est plus faible que dans le registre d'Otten, (population de SCA ST+ revascularisé) qui a relevé un taux de mortalité chez la femme de 9,5% et 6,3% chez les hommes. On peut expliquer une partie de la différence par le fait que cette base de données a été constituée entre 1998 et 2008. Or on sait que le taux de mortalité en France des SCA ST+ à 12 mois, est passé de 14,2% à 8,2% durant cette période. De plus, dans notre étude, les patients en choc cardiogénique à l'inclusion étaient exclus, donc ceci a pu diminuer le taux global de mortalité dans nos deux groupes.

Une méta-analyse de Pancholy (14) portant sur 32 études, traitant de la différence de survie en post-IDM entre les deux sexes, rapporte que dans la majorité des études, les femmes avaient un taux de mortalité supérieur aux hommes et concluaient à un risque relatif de mortalité chez la femme à 12 mois en post-SCAST+ de 1,58[1,36-1,84] en non ajusté. Après analyse multi-variée, dans la majorité de ces études la différence devient non significative puisque les femmes avaient un âge plus avancé et une revascularisation par angioplastie moins fréquente que les hommes. Nous n'avons pas retrouvé de différence de mortalité en analyse uni-variée.

Cela vient probablement du fait que nos patients avaient des traitements médicamenteux équivalents (mis à part les statines légèrement moins prescrit chez les femmes (tableau 3)) et étaient tous revascularisés (tableau2) malgré un temps d'ischémie un peu plus long chez les femmes que les hommes.

Dans notre étude, l'âge était un facteur de risque significatif de mortalité post IDM à 12 mois, Hazard ratio= 1,074[1,047-1,09] en analyse multi-variée. Ce résultat est logique et concordant avec l'étude de Alexander (10) qui retrouvait lui aussi un lien significatif entre âge et décès post-IDM à 12 mois.

5) Taux d'insuffisance cardiaque à 12 mois

Nous avons observé un taux de survenue d'insuffisance cardiaque sur 12 mois de 25,28 chez les femmes et 16,83% chez les hommes. Cette différence est significative en uni-varié. Après ajustement, le genre féminin n'est plus associé à un sur-risque d'insuffisance cardiaque avec un hazard ratio= 1,030 [0,632-1,679]. Par contre, notre étude retrouve que l'âge et l'HTA sont des facteurs prédictifs indépendants d'insuffisance cardiaque à 12 mois post-SCA ST+, avec respectivement un Haz ratio= 1,06 [1,041-1,080] et un Hazard ratio=1,849 [1,187-2,878]. Ces deux caractéristiques sont justement ce qui différencie nos deux groupes car les femmes étaient plus âgées et avaient plus d'antécédent d'hypertension artérielle. La différence significative en analyse uni-variée est donc liée à ces deux facteurs.

6) limitations

La première limitation de notre étude est que celle-ci porte sur l'analyse de la cohorte de l'étude CIRCUS et n'a donc pas été construite dans le but de notre objectif principal actuel.

De plus, notre population est très majoritairement composée d'hommes (82,06% vs. 17,94% de femmes) ce qui a pu diminuer la puissance statistique de notre travail.

D. Conclusion de l'article:

Dans la cohorte CIRCUS, nous avons comparé l'évolution échographique et clinique des hommes et des femmes après un SCA ST+ antérieur traité par angioplastie-à la phase aigüe. Nous avons retrouvé que le sexe féminin, en soit, n'est pas un facteur de mauvais pronostic (taux de mortalité et insuffisance cardiaque à 12 mois) et apparait même être un facteur prédictif indépendant de moindre remodelage ventriculaire gauche.

VI. CONCLUSION GENERALE :



Nom, prénom du candidat : Monsec, Thierry

CONCLUSIONS

Le nombre d'infarctus du myocarde en France est d'environ 120 000 par an. Cette pathologie touche principalement les hommes avec une prévalence de 120 pour 100 000 hommes contre 43 pour 100 000 femmes. De nombreuses études ont retrouvé un taux de mortalité et une évolution vers l'insuffisance cardiaque plus importante chez les femmes que chez les hommes. Cependant dans la plupart des études cliniques portant sur l'infarctus du myocarde, les femmes sont sous-représentées, sont plus âgées, prises en charge plus tardivement et moins bien traitées que les hommes. Finalement, il semble que les différences liées au genre en terme d'évolution post-infarctus ne soient plus significatives si l'on tient compte de la différence d'âge, des comorbidités et des traitements reçus. Ainsi les scientifiques actuelles en terme de pronostic post infarctus et de remodelage ventriculaire gauche ne permettaient pas de conclure s'il existait ou non une différence entre homme et femme.

L'objectif de notre étude, basée sur la cohorte CIRCUS (Cyclosporine ImpRove Clinical oUtcome in ST elevation myocardial infarction patients ; PHRC national du Pr Ovize), était de déterminer, si après un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST reperfusé par angioplastie, les femmes évoluaient différemment des hommes, en terme de remodelage ventriculaire gauche et d'événements cliniques (décès et insuffisance cardiaque).

174 femmes et 796 hommes ont été inclus. Les femmes étaient significativement plus âgées, prises en charge plus tardivement et moins bien traitées que les hommes.

L'analyse des données échographiques à la phase aigüe et à douze mois montrent que douze mois après l'infarctus, le volume ventriculaire gauche des femmes a tendance à moins augmenter que celui des hommes (variation du volume télé-diastolique ventriculaire gauche (VTDVG) de $13 \pm 27\%$ pour les femmes et $19 \pm 32\%$ pour les hommes, $p=0.10$). En analyse multivariée intégrant le genre, l'âge, l'hypertension artérielle, le VTDVG initial, la taille de l'infarctus exploré par le pic de CPK, le flux TIMI post-angioplastie et le temps ischémie, le genre masculin est un facteur prédictif indépendant d'une augmentation du VTDVG en pourcentage (coefficient de 12,6 [5,8; 19,3]).

Le taux de décès à 1 an chez les femmes n'est pas significativement différent de celui des hommes, respectivement : 6,89 versus 5,40% ($p=0,440$). La survenue d'insuffisance cardiaque est plus fréquente chez les femmes (25%) que chez les hommes (17% ; $p=0,009$). Cependant en analyse multivariée, le

genre féminin n'est pas un facteur prédictif indépendant de survenue d'insuffisance cardiaque avec un Hazard ratio à 1,03 [0,632-1,679], (P=0,905). L'âge est par contre un facteur prédictif indépendant de la survenue d'insuffisance cardiaque

En conclusion, dans la cohorte de l'étude CIRCUS, nous avons comparé l'évolution échographique et clinique des hommes et des femmes dans l'année suivant la survenue d'un SCA ST+ antérieur traités par angioplastie. Nous avons retrouvé que le genre féminin est un facteur prédictif indépendant de moindre remodelage ventriculaire gauche et n'est pas un facteur de mauvais pronostic en terme de décès et d'insuffisance cardiaque.

Le Président de la thèse,

Pr Hélène Thibault

Signature

18/09/2015



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 25 SEP. 2015

VU :

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :

Pour Le Président de l'Université

Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur François-Noël GILLY



VII. BIBLIOGRAPHIE :

1. BEH n°41/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 20 août 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-41-2012>
2. Puymirat E. Evolution de la prise en charge et du pronostic des syndromes coronariens aigus en France entre 1995 et 2010 [Internet] [phdthesis]. Université René Descartes - Paris V; 2013 [cité 28 sept 2015]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00926886/document>
3. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Dworeck C, et al. Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc.* 28 juill 2015;4(7):e001995.
4. 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.
5. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 4 juin 2002;105(22):2605-10.
6. Schiele F, Meneveau N, Seronde M-F, Descotes-Genon V, Chopard R, Janin S, et al. Propensity score-matched analysis of effects of clinical characteristics and treatment on gender difference in outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 15 sept 2011;108(6):789-98.
7. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the VIRGO Study. *Circulation.* 19 mars 2015;
8. 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.
9. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, Das S, Karavite D, Tsai T, et al. Acute myocardial infarction in the young--The University of Michigan experience. *Am Heart J.* janv 2002;143(1):56-62.
10. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 15 mai 2007;115(19):2570-89.
11. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* nov 1977;56(5):786-94.

12. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med.* 20 mars 2001;134(6):451-8.
13. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol.* 19 oct 2004;44(8):1533-42.
14. Pancholy SB, Shantha GPS, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* nov 2014;174(11):1822-30.
15. Cavasin MA, Tao Z, Menon S, Yang X-P. Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Life Sci.* 17 sept 2004;75(18):2181-92.
16. Wang F, Keimig T, He Q, Ding J, Zhang Z, Pourabdollah-Nejad S, et al. Augmented healing process in female mice with acute myocardial infarction. *Genet Med.* sept 2007;4(3):230-47.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* oct 2012;33(20):2551-67.
18. Members AF, Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 29 août 2015;ehv320.
19. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 2000;35(3):569-82.
20. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet.* 28 janv 2006;367(9507):356-67.
21. Ferrari R, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 27 mars 2006;166(6):659-66.
22. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nogue O, Segrestin B, Sautière K, et al. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol.* 1 nov 2006;98(9):1144-9.
23. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation.* 29 oct 2002;106(18):2351-7.
24. Ning XH, Zhang J, Liu J, Ye Y, Chen SH, From AH, et al. Signaling and expression for mitochondrial membrane proteins during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* juill 2000;36(1):282-7.

25. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol.* juill 1960;70:68-78.
26. Mewton N, Bochaton T, Ovize M. Postconditioning the heart of ST-elevation myocardial infarction patients. *Circ J.* 2013;77(5):1123-30.
27. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation.* 4 oct 2005;112(14):2143-8.
28. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, et al. Long-Term Benefit of Postconditioning. *Circulation.* 26 févr 2008;117(8):1037-44.
29. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 31 juill 2008;359(5):473-81.
30. Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 12 juin 2012;59(24):2175-81.
31. Kenchaiah S, Pfeffer MA, St John Sutton M, Plappert T, Rouleau J-L, Lamas GA, et al. Effect of antecedent systemic hypertension on subsequent left ventricular dilation after acute myocardial infarction (from the Survival and Ventricular Enlargement trial). *Am J Cardiol.* 1 juill 2004;94(1):1-8.
32. Parodi G, Carrabba N, Santoro GM, Memisha G, Valenti R, Buonamici P, et al. Heart failure and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction in patients with hypertension. *Hypertension.* avr 2006;47(4):706-10.
33. Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C, Cigola E, Ricci R, Maestri R, et al. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Cardioscience.* juin 1995;6(2):101-6.
34. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 11 avr 2000;97(8):4239-44.
35. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation.* oct 1986;74(4):693-702.
36. Rumberger JA, Behrenbeck T, Breen JR, Reed JE, Gersh BJ. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 1993;21(3):673-82.
37. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in Ventricular Size and Function in Patients Treated With Valsartan, Captopril, or Both After Myocardial Infarction. *Circulation.* 28 juin 2005;111(25):3411-9.
38. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* sept 2008;1(5):582-91.

39. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 4 janv 1990;81(4):1161-72.
40. Orn S, Manhenke C, Anand IS, Squire I, Nagel E, Edvardsen T, et al. Effect of left ventricular scar size, location, and transmuralty on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 15 avr 2007;99(8):1109-14.
41. Carrabba N, Parodi G, Valenti R, Migliorini A, Antoniucci D. Comparison of effects of primary coronary angioplasty on left ventricular remodeling and heart failure in patients <70 versus > or =70 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1 oct 2009;104(7):926-31.
42. Ovize M, Thibault H, Przyklenk K. Myocardial Conditioning Opportunities for Clinical Translation. *Circulation Research*. 8 févr 2013;113(4):439-50.
43. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. janv 1994;89(1):68-75.
44. Ennezat PV, Lamblin N, Mouquet F, Tricot O, Quandalle P, Aumégeat V, et al. The effect of ageing on cardiac remodelling and hospitalization for heart failure after an inaugural anterior myocardial infarction. *Eur Heart J*. août 2008;29(16):1992-9.
45. Carrabba N, Valenti R, Parodi G, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling and heart failure in diabetic patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 5 oct 2004;110(14):1974-9.
46. Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, Plappert T, Rouleau JL, Skali H, et al. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation*. 3 sept 2002;106(10):1251-5.
47. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, Kloosterman A, van 't Hof AW, Dambrink JHE, et al. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. déc 2013;2(4):334-41.
48. White RE. Estrogen and vascular function. *Vascul Pharmacol*. févr 2002;38(2):73-80.
49. InVS | BEH n°20-21 (31 mai 2011). Numéro thématique – Journée mondiale sans tabac, 31 mai 2011 [Internet]. [cité 23 août 2015]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2011/20_21/
50. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*. juill 2003;68(1):11-7.
51. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 26 août 2009;302(8):874-82.
52. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont M-C, López-Sendón J, et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2 mars 2004;109(4):494-9.

53. French JK, Armstrong PW, Cohen E, Kleiman NS, O'Connor CM, Hellkamp AS, et al. Cardiogenic shock and heart failure post-percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: observations from « Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction ». *Am Heart J.* juill 2011;162(1):89-97.
54. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, Lainchbury JG, Elliott J, Frampton C, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 3 avr 2002;39(7):1182-8.
55. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BMJ.* 2009;338:b1807.
56. Tomey MI, Mehran R, Brener SJ, Maehara A, Witzensbichler B, Dizon JM, et al. Sex, adverse cardiac events, and infarct size in anterior myocardial infarction: an analysis of intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction (INFUSE-AMI). *Am Heart J.* janv 2015;169(1):86-93.
57. Bouma W, Noma M, Kanemoto S, Matsubara M, Leshnower BG, Hinmon R, et al. Sex-related resistance to myocardial ischemia-reperfusion injury is associated with high constitutive ARC expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* mai 2010;298(5):H1510-7.
58. van Eickels M, Patten RD, Aronovitz MJ, Alsheikh-Ali A, Gostyla K, Celestin F, et al. 17-beta-estradiol increases cardiac remodeling and mortality in mice with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 4 juin 2003;41(11):2084-92.
59. Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, Nekolla SG, Markwardt C, Bollwein H, et al. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 15 mars 2005;45(6):828-31.
60. Canali E, Masci P, Bogaert J, Ducci CB, Francone M, McAlindon E, et al. Impact of gender differences on myocardial salvage and post-ischaemic left ventricular remodelling after primary coronary angioplasty: new insights from cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 1 nov 2012;13(11):948-53.
61. Cung T-T, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 30 août 2015;
62. Koerselman J, de Jaegere PPT, Verhaar MC, Grobbee DE, der Graaf Y van, SMART Study Group. Cardiac ischemic score determines the presence of coronary collateral circulation. *Cardiovasc Drugs Ther.* août 2005;19(4):283-9.
63. Barthélémy O, Degrell P, Berman E, Kerneis M, Petroni T, Silvain J, et al. Sex-related differences after contemporary primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis.* sept 2015;108(8-9):428-36.

Thierry Monsec: REMODELAGE VENTRICULAIRE GAUCHE ET PRONOSTIC DES FEMMES A 12 MOIS D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU AVEC SUS-DECALAGE DU ST ANTERIEUR

Th. Méd : Lyon 2015 279

21 pages, 2 figures, 8 tableaux.

Résumé :

Introduction : Dans la littérature, il existe des données contradictoires vis-à-vis d'une éventuelle différence de mortalité, de taux d'insuffisance cardiaque et de remodelage ventriculaire gauche entre les hommes et les femmes.

L'objectif de notre étude est de comparer le remodelage ventriculaire gauche grâce à l'échographie cardiaque trans-thoracique et les événements cliniques après un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST antérieur entre un groupe de femmes et un groupe d'hommes traités tous par angioplastie.

Méthode et Résultats:: Les patients de la cohorte de CIRCUS, atteints d'un SCA ST+ antérieur bénéficiant d'une revascularisation par angioplastie, ont été séparés en deux groupes selon leur genre et ont bénéficié d'une échographie cardiaque lors de leur hospitalisation, puis à 12 mois post infarctus. Les événements cliniques (décès et insuffisance cardiaque) ont été enregistrés durant le suivi. 174 femmes et 796 hommes, ont été étudiés.. L'évolution de la VTDVG en pourcentage à 12 mois était de 12,81+/-26,93% chez les femmes et 18,53+/-31,95% (p=0,107) chez les hommes. Le sexe masculin et l'âge, étaient des facteurs prédictifs indépendants d'un plus grand remodelage ventriculaire gauche (variation en pourcentage de la VTDVG à 12 mois) avec un coefficient respectivement de 12,58 [5,84 ; 19,32] ; 0,23 [0,024 ; 0,445] .Le taux de décès à 1an était de 6,89% chez les femmes et 5,40% chez les hommes (p=0,440). Le taux d'insuffisance cardiaque à 1 an était de 25,28% chez les femmes et 16,83% chez les hommes (p=0,009), en analyse multi-variée, le genre féminin n'était pas un facteur de risque significatif hazard ratio à 1,03 [0,632-1,679], (P=0,905).

Conclusion: Nous avons retrouvé que le sexe féminin, en soit, n'est pas un facteur de mauvais pronostic (taux de mortalité et insuffisance cardiaque à 12 mois) et apparait même être un facteur prédictif indépendant de moindre remodelage ventriculaire gauche

MOTS CLEFS: Myocardial infarction, women, myocardial infarction, remodeling

Jury:

Président: Madame le Professeur Hélène Thibault

Membres : Monsieur le Professeur Michel Ovize
Monsieur le Professeur Eric Bonnefoy
Monsieur le Professeur Gilles Rioufol
Monsieur le Docteur Guy Durand de Gevigney

Date de soutenance : 22 octobre 2015

Adresse de l'auteur : tmonsec@gmail.com