

Pronostic à distance des patients admis pour douleurs thoraciques et ayant des coronaires angiographiquement saines

Long term follow -up in patients presenting with chest pain and normal coronary angiogram

Meriem Dghim Hamzaoui, Walid Jomaa, Ikram Chamtour, Wajih Abdallah, Khaldoun Ben Hamda, Faouzi Maatouk

Service de cardiologie B, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir

Résumé

Introduction : Il est bien établi que le pronostic de la maladie coronaire dépend étroitement de la sévérité des lésions objectivées à la coronarographie. Les patients se présentant pour des douleurs thoraciques angineuses peuvent cependant avoir des coronaires saines à l'exploration angiographique. Le pronostic de ce sous-groupe est peu investigué.

But : Etudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients admis pour des douleurs thoraciques dont les coronaires sont saines à l'exploration angiographique et en déterminer le pronostic à distance.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus 309 patients qui ont été hospitalisés dans notre service pendant la période comprise entre janvier 2009 et décembre 2012 pour douleurs thoraciques et ayant à la coronarographie des coronaires saines.

Résultats : Parmi 309 patients avec coronarographie normale, 41% étaient de sexe masculin avec un âge moyen de 59 ans. Les femmes étaient plus fréquemment diabétiques, hypertendues et obèses. Quant aux hommes, ils étaient plus fréquemment tabagiques. L'échocardiographie trans-thoracique a été réalisée chez 132 patients dont 21% avaient une fonction systolique ventriculaire gauche altérée. L'épreuve d'effort a été réalisée chez 80% des patients. Elle était positive chez 12% des malades et litigieuse chez 19%. Le suivi moyen était de 54 mois avec un maximum de 78 mois. Le pourcentage total d'évènements cardiovasculaire majeurs était de 12% : 32 patients ont présenté un angor d'effort (10%), une seule nouvelle coronarographie (0,3%) a été réalisée. Aucun infarctus de myocarde n'a été rapporté et 5 décès (1,6%) sont survenus à la fin du suivi. Aucun élément clinique ou paraclinique parmi ceux étudiés n'était associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires en analyse uni variée.

Conclusion : Chez les patients admis pour angor à coronaires saines, les femmes avaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires. Le critère primaire de jugement est survenu chez 12% de nos malades sans facteur prédictif clinique ou paraclinique significativement associé.

Summary

Background: It is well established that the prognosis of coronary disease depends closely on the severity of the lesions objectified to coronary angiography. Patients presenting for anginal chest pain may, however, have healthy coronary angiographic exploration. The prognosis of this subgroup is poorly investigated.

Purpose: To study the epidemiological and clinical characteristics of patients admitted for chest pain whose coronaries were normal on coronary angiography and to determine their long-term prognosis.

Methods: This is a retrospective study that included 309 patients who were hospitalized in our department during the period from January 2009 to December 2012 for chest pain with normal coronary arteries on angiographic exploration.

Results: Among 309 patients with normal coronary angiography, 41% were male with a mean age of 59 years. Women were more frequently diabetic, hypertensive and obese. As for men, they were more frequently smoking. Trans-thoracic echocardiography was performed in 132 patients, 21% of whom had impaired left ventricular systolic function. The stress test was performed in 80% of patients. It was considered positive in 12% of patients, litigious 19%. An average follow-up was 54 months with a maximum of 78 months. Overall rate of major cardiovascular events was 12%: 32 patients presented with angina (10%), and one new coronary angiography (0.3%) was performed. No myocardial infarction was reported and 5 deaths (1.6%) occurred at the end of follow-up. No clinical or paraclinical element among those studied were associated with the occurrence of cardiovascular events in uni-variate analysis.

Conclusion: Among patients admitted for angina chest pain, women had more cardiovascular risk factors. Regarding the primary endpoint, it occurred in 12% of our patients with no clinical or paraclinical predictive factor.

Mots-clés

Angor, coronarographie, pronostic

Keywords

Angina, Coronary angiography, prognosis

Correspondance

Walid Jomaa

Cardiologie B – CHU Fattouma Bourguiba

Ave. 1er Juin – 5000 Monastir, Tunisie

e-mail: jomaa_w@hotmail.fr

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires constituent une cause majeure de mortalité de par le monde (1,2). De nombreux patients se présentant aux structures de soins pour douleurs thoraciques, n'ont pas de syndrome coronaire aigu ; ces patients restent souvent mal classés sur le plan nosologique ou sont étiquetés « douleur thoracique non cardiaque » (3). Nombreuses études avaient récemment développé le cadre et les outils diagnostiques pour aboutir au fait que la maladie cardiaque ischémique ne soit pas exclusivement causée par une maladie coronarienne obstructive, mais qu'elle a aussi une origine microcirculatoire. Une entité bien particulière a été alors définie: l'angor microvasculaire (AMV) ou angor à coronaires saines (anciennement « syndrome X cardiaque (SCX) »). Elle se définit comme une douleur angineuse typique, associé à une évidence d'ischémie myocardique lors des explorations non invasives avec des coronaires angiographiquement saines. Depuis sa reconnaissance, l'AMV a été confondu avec le CSX. Ce travail se propose d'étudier la présentation clinique, le diagnostic, le traitement et le pronostic des patients se présentant pour douleurs thoraciques angineuses avec ischémie documentée ou pas et des artères coronaires angiographiquement normales.

MÉTHODES

Population de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective et observationnelle, réalisée dans le service de Cardiologie B de l'Hôpital Fattouma Bourguiba à Monastir. Depuis Janvier 2009 et jusqu'à Décembre 2012, 5351 patients ont bénéficié d'une coronarographie, parmi eux 309 (5,7%) malades se sont présentés pour des douleurs thoraciques avaient des coronaires angiographiquement saines. Les patients inclus étaient ceux qui se présentaient pour des douleurs thoraciques angineuses d'effort ou de repos, et qui ont bénéficié d'une coronarographie qui est revenue normale. Une coronarographie normale est définie par l'absence d'évidence de sténose luminale, d'athérome modéré ou d'athérome ectasiant à l'examen angiographique. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. La liste des patients a été déterminée à partir du registre des procédures de cathétérisme réalisées au service de Cardiologie B de l'hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir. Pour chaque patient, ont été recueillies les données démographiques, cliniques : l'âge, le sexe, Les facteurs de risques cardiovasculaires majeurs (diabète, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, tabagisme, antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ou d'atteinte vasculaire

périphérique tel que : une sténose des carotides, une sténose des artères rénales, une artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI). Nous avons également relevé le poids, la taille ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC) des malades. La dyspnée a été appréciée selon la classification de la New York Heart Association (NYHA).

Les paramètres biologiques recueillis sont : l'hémoglobine (une anémie a été définie par une hémoglobine inférieure à 11 g/dL), la créatinine et la clairance de la créatinine. L'insuffisance rénale chronique (IRC) a été définie, conformément aux recommandations de la société internationale de néphrologie, par un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≤ 60 mL/mn/1,73 m². L'insuffisance rénale sévère ou terminale est définie par une clairance de créatinine ≤ 30 mL/mn/1,73 m². La clairance de la créatinine est calculée par la formule de la *Modification of the Diet in Renal Disease* (MDRD) (4). Comme marqueur d'ischémie myocardique, nous avons considéré les troponines. Le seuil de positivité était à 0,07 ng/L à notre laboratoire. Les données électrocardiographiques ont été relevées. Nous avons enregistré les mensurations écho cardiographiques du ventricule gauche afin de dépister une hypertrophie ventriculaire gauche définie par une épaisseur du septum interventriculaire ou la paroi postérieure ≥ 11 mm ou une dilatation cavitaire. Nous avons étudié la fonction systolique du ventricule gauche. Elle était considérée comme altérée si elle inférieure à 55%. L'épreuve d'effort a été réalisée avec une recherche de troubles de la repolarisation à type d'ischémie. Un suivi clinique à un mois, trois mois, six mois, un an et jusqu'à Décembre 2016 a été fait chez les patients qui ont été inclus dans notre étude afin d'évaluer la survenue d'évènement cardiovasculaire majeur (ECVM). Un ECVM est défini par la survenue de décès d'origine cardiovasculaire, de syndrome coronarien aigu avec ou sans sus décalage de segment ST, la réalisation d'une coronarographie ou la récurrence angineuse. Le suivi des patients après la phase hospitalière a été assuré par les dossiers médicaux. En cas d'absence de traces dans le dossier, un contact téléphonique a été effectué afin de dépister tout évènement cardiovasculaire non mentionné.

Analyse statistique

Les données ont été saisies pour une analyse statistique par le logiciel SPSS 20. Vu la taille de la population d'étude et des sous-groupes, nous avons admis que les variables quantitatives suivaient une distribution normale. Les variables qualitatives étaient exprimées en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives étaient exprimées par des moyennes, des médianes plus ou moins des écarts types et dans certains cas nous avons relevé l'étendue (les valeurs minimales et maximales). Pour les critères de jugement, les

comparaisons des pourcentages sur des séries indépendantes étaient effectuées par le test de chi-deux de Pearson, et en cas de non-validité de ce test nous avons eu recours au test exact bilatéral de Fisher. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative. Les facteurs associés aux ECVM ont été testés en analyse univariée. Les facteurs avec $p < 0.25$ ont été regroupés dans une analyse multivariée afin de déterminer les facteurs prédictifs de ECVM.

RÉSULTATS

Notre étude a inclus 309 patients avec 180 (58,3%) femmes contre 129 (47,1%) hommes. L'âge moyen de la population était de $59,06 \pm 11,25$ ans [28 - 81]. La tranche d'âge ≥ 60 ans était à 47,57%. L'HTA a été recensée chez 165 patients (53,4%), une dyslipidémie chez 131 patients (42,5%). Le diabète a été retrouvé chez 111 patients (35,9%), avec 78 (70,3%) patients présentant un diabète type II et 33 (29,7%) un diabète type I. Un tabagisme actif a été noté chez 82 (26,5%) patients. (Tableau 1)

L'analyse des facteurs de risque cardiovasculaires combinés (HTA, diabète, dyslipidémie et tabac) a montré que 274 (85,4%) de nos patients soit présentaient au moins un seul facteur de risque cardiovasculaire. (Figure1). Les femmes étaient plus fréquemment diabétiques 79 (71,2%) ($p < 0,01$) plus fréquemment hypertendues 120 (72,2%) ($p < 0,001$) plus fréquemment obèses 76 (60%) ($p = 0,007$). Quant aux Hommes ils étaient plus fréquemment tabagiques 79 (97,5%) ($p < 0,001$). Une dyspnée d'effort à un stade supérieur ou égal à II de la NYHA était retrouvée chez 76% des patients. Une dyspnée de repos stade IV de la NYHA était retrouvée chez 10% de nos malades. Une anémie a été constatée chez 17 (5,5%) patients. Quatorze de nos malades (4,5%) avaient une insuffisance rénale chronique modérée. Aucune différence n'a été notée entre les deux sexes avec une répartition

équitable de (50%) dans chaque groupe. Aucun patient n'a présenté une insuffisance rénale sévère. Cent quinze (36,89%) de nos patients avaient une élévation des troponines. Un rythme sinusal était enregistré chez 278 (90%) de nos patients. Les troubles de rythme supraventriculaire était noté dans (10%) avec 30 cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire et 4 malades avaient un flutter ou autre troubles de rythme.

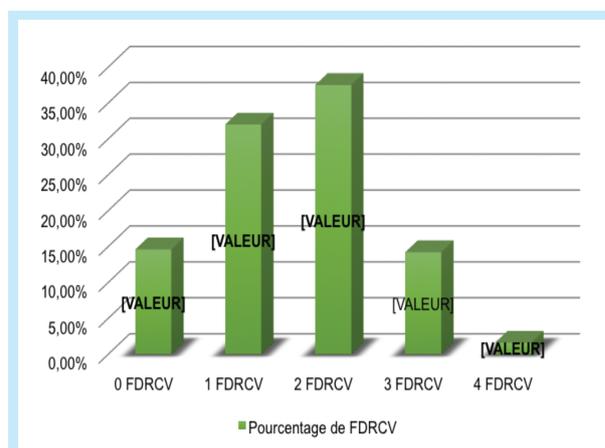


Figure 1 : Fréquence d'association de facteurs de risque cardiovasculaire dans la population d'étude

Les troubles de repolarisation ischémiques à type d'ischémie ou de lésion étaient notés chez 127 malades (41,1%). Une onde Q de nécrose a été enregistrée chez 11 malades (3,6%). L'échographie transthoracique était réalisée chez 132 (42,7%) patients. Une hypertrophie ventriculaire gauche était présente chez 61 malades (19,7%). Pour l'altération de la fonction systolique du ventricule gauche 23 patients (21,1%) avaient une fonction altérée soit 11 femmes (47,8%) ($p=0,37$). L'épreuve d'effort a été réalisée chez 249 patients (80,6%). Cent quatre-vingt et un malade (72,69%) ont atteint la fréquence maximale théorique (FMT). Les symptômes décrits par nos patients au cours de

Tableau 1. Facteurs de risque cardiovasculaire de la population d'étude Et Répartition des facteurs de risque cardiovasculaires selon le sexe

	Effectif	Pourcentage	Nombre des hommes	Pourcentage des hommes	Nombre des femmes	Pourcentage des femmes	P
HTA	165	53,4%	32	24,80 %	79	43,90%	0.001
DIABETE	111	35,9%	45	35,20 %	120	66,70 %	<0.001
ADO	80	25,8%	22	17,10 %	58	32,60 %	0.002
INSULINE	33	10,6%	12	9,40 %	21	11,80 %	0.5
DYSLIPIDEMIE	131	42,5%	48	37,20 %	83	46,10 %	0.118
TABAC	82	26,5%	79	61,20 %	2	1,10 %	<0.001
OBESITE	97	42,5%	22	23,15 %	65	50,70 %	0.006
HEREDITE CORONAIRE ANTECEDANTS	10	3,2%	4	3,10 %	5	2,80 %	0.85
D'ATHEROSCLEROSE	9	2,9%	7	5,40 %	2	1,10 %	0.26
BPCO	8	2,6%	5	3,90 %	3	1,70 %	0.22

l'épreuve d'effort étaient successivement : 20 cas d'angor (6,5%) et 3 cas de dyspnée (1%). Sur le plan électrique nous avons noté 8 cas (2,6%) de troubles de l'excitabilité ventriculaire, 34 malades ont présenté une lésion sous endocardique (11%). L'épreuve d'effort était arrêtée pour épuisement musculaire chez 15 malades (4,9%). L'épreuve d'effort était considérée positive chez 37 malades (12%) et litigieuse chez 60 malades (19,4%). Tous nos patients ont bénéficié d'une coronarographie. La voie d'abord utilisée était la voie fémorale chez 181 malades (58,6%) et la voie radiale chez 129 malades (41,4%) (p=0,45). La dominance coronaire était répartie ainsi : droite dans 281 des cas (90,9%), gauche dans 20 cas (6,5%) et équilibrée chez 8 malades (2,6%) (p=0,01). Parmi nos malades 257 patient ont été mis sous traitement médical à leur sortie (83.7%). (Tableau 2).

Tableau 2. Traitement de sortie chez la population d'étude

Traitement	Effectifs/Pourcentage	
	(n)	(%)
Statine	110	41,7%
β-bloquant	120	38,3%
Acide acétylsalicylique	170	55%
Clopidogrel	19	6,1%
Inhibiteurs calciques	65	21%
Antidiabétiques oraux	80	25,9%
Diurétiques	70	22,7%
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	177	57,3%
Dinitrate d'isosorbide	44	14,2%
Inhibiteur de la pompe à proton (IPP)	187	60,51%

Cent quatre-vingt-cinq malades (59,9 %) de notre série ont été suivis avec évaluation de la survenue d'ECVM. Un suivi moyen est de 54,75 mois ±15.14 (Figure 2).

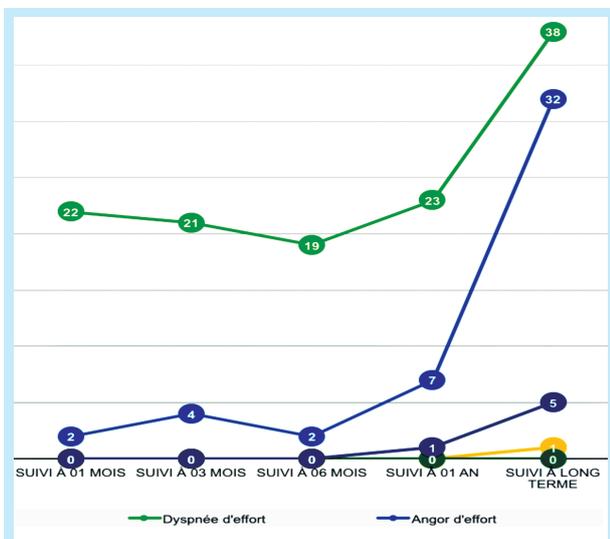


Figure 2 : Courbe de suivi et de survenue des événements cardiovasculaires majeurs dans la population de l'étude

Le nombre total d'ECVM était de 38 soit 12,3%, 32 malades ont présenté un angor d'effort (10,4%), une seule nouvelle coronarographie (0,3%) a été réalisée, aucun infarctus de myocarde, 5 décès (1,6%) et 24 malades ont présenté une dyspnée d'effort (7.7%). Les facteurs associés à la survenue d'ECVM ont été étudiés en analyse univariée. Aucun parmi les éléments testés n'était significativement corrélé à la survenue d'ECVM. Aucun parmi les facteurs ayant un p<0,25 (tableau 3) regroupés dans un modèle multivarié n'a atteint le seuil de significativité.

Tableau 3. Facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires majeurs.

	ECVM -	ECVM +	P
Sexe masculin	120 (43%)	9 (30%)	0,17
HTA	148 (53,2%)	17 (56,7%)	0,72
Diabète	98 (36,6%)	13 (30%)	0,87
Dyslipidémie	115 (41,2%)	16 (53,3%)	0,20
Tabac	74 (26,6%)	7 (23,3%)	0,69
Obésité	88 (42,9%)	9 (39,1%)	0,72
Hérédité Coronaire	8 (2,9%)	1 (3,3%)	0,93
BPCO	7 (2,5%)	1 (3,3%)	0,18
Angor	231(82,8%)	22(73,3%)	0,20
Dyspnée	140(50,2%)	16(53,3%)	0,74
Insuffisance rénale modérée	42 (15,1%)	6 (20%)	0,13
Rythme sinusal	252 (90,3%)	26 (86,7%)	0,52
ACFA	26 (9,3%)	4 (13,3%)	0,48
HVG	39 (14%)	4 (13,3%)	0,92
Troubles de la repolarisation	145 (52%)	15 (50%)	0,83
Nécrose	10 (3,6%)	1 (3,3%)	0,94
FEVG altérée	22 (22%)	1 (11,1%)	0,44
Angor EE	18 (36%)	2 (33,3%)	0,89
EE positive	33 (64,7%)	4 (66,7%)	0,92
Sous décalage du segment ST EE	30 (62,5%)	4 (66,7%)	0,84
Traitement de sortie	235 (84,2%)	22 (73,3%)	0,13
Dérivés nitrés	40 (16,5%)	4 (18,2%)	0,84
Aspirine	159 (65,7%)	11 (50%)	0,14
Clopidogrel	18 (7,4%)	1 (4,5%)	0,61
Bétabloquant	111 (45,7%)	9 (40,9%)	0,66
Inhibiteurs calciques	62 (25,5%)	3 (13,6%)	0,21
Statine	102 (26%)	8 (31,8%)	0,59
IEC / ARA2	161 (66,5%)	16 (72,7%)	0,55

DISCUSSION

Les données provenant de grands registres de syndrome coronarien aigu suggèrent une prévalence de l'AMV entre 5 et 25%, (5-8) mais la plus récente étude, dans une cohorte contemporaine de patients, a rapporté une prévalence de 8,8% (9), ce qui concorde bien avec les données de notre série (5.5%). Notre étude a inclus 309 patients avec une prédominance féminine ; 180 (58,3%) femmes contre 129 (47,1%) hommes. Selon Bugiadrini et al. la coronaropathie normale ou non obstructive à

l'angiographie n'est pas rare et survient chez 10% des femmes présentant un syndrome coronarien aigu, comparativement à 6% chez les hommes. Les patients présentant des signes d'ischémie myocardique et une athérosclérose non obstructive des artères coronaires sont plus susceptibles d'être des femmes et des non-blancs (6). Ceci concorde bien avec les résultats de Sedlak T et al. (10) qui ont pu mettre évidence qu'un diagnostic des artères coronaires normales chez les femmes est 5 fois plus fréquent que chez les hommes. En effet, il est connu est que le SXC est relativement plus fréquent chez les femmes. L'âge moyen de la population est de $59,06 \pm 11,25$ ans [28 - 81]. La tranche d'âge ≥ 60 ans est de (47,57 %) soit 147 patients âgés Vs (52,43%) d'âge < 60 ans soit 162 patients. Sachin Jadhav T et al. (11) dans leur étude portant sur l'évaluation biologique de la fonction microvasculaire, en rapport avec le syndrome métabolique, et les facteurs de risque cardiovasculaire chez les femmes atteintes de AMV ont retrouvé un âge moyen de $55,6 \pm 2,07$ ans, ce qui est en harmonie avec nos résultats. En effet, les personnes atteintes d'AMV ont une plus forte probabilité de présenter des caractéristiques du syndrome métabolique en l'occurrence : l'HTA, la dyslipidémie et la résistance à l'insuline que la population générale (30% Vs. 8%, respectivement) (11). Nous avons noté une obésité chez 42,5% de nos patients soit un $IMC \geq 30$ kg/m². En effet, dans une étude tunisienne portant sur les facteurs de risque de l'athérosclérose en Tunisie (TUNFAS) chez un échantillon représentatif de la population du Grand Tunis, la prévalence de l'obésité était de (34%) avec une nette prédominance féminine (46% chez les femmes contre 19% chez les hommes avec $p < 0,001$). Le diabète est retrouvé chez 111 patients soit (35,9%), avec 78(70,3%) patients présentant un diabète type II et 33 (29,7%) patient ont un diabète type I. Une étude de Chhabra et kowlgi (12) montre que l'incidence du diabète varie de 7 à 12 % chez leur population d'étude souffrant d'AMV. De surcroît, cette même fréquence était rapportée par l'équipe de Sara JD (13). La morbidité des patients souffrant de SXC demeure élevée, elle présente dans (10-30%) des patients subissant une angiographie. Cette maladie est fréquemment associée à des épisodes continus d'angine de poitrine et réadmission à l'hôpital (14,15). Comme beaucoup de patients souffrant d'insuffisance coronarienne ces malades ont des facteurs de risque athéroscléreux, il n'est pas surprenant que la maladie coronarienne athérosclérotique épicaudique peut devenir ultérieurement une vraie maladie coronaire (16). Selon les recommandations de l'ESC 2013 de l'angor stable (17) dans des études antérieures portant sur de petites séries de patients ayant un angor microvasculaire, le résultat a été jugé bon à l'exception des patients réadmis pour angine de poitrine (18), dans une récente étude de grande envergure, le taux

d'événements en terme d'événements cardiovasculaire majeurs indésirables combinés (Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale ou insuffisance cardiaque et mortalité toutes causes confondues) chez les patients atteints d'angor stable et d'artères coronaires normales [Hazard ratio OR à 1,52 ou une atteinte coronaire diffuse non obstructive OR à 1,85 en comparant à une population de référence sans maladie coronaire (un taux d'événement de 5 ans de (2%) pour les femmes (0,4% par an) et de (6%) pour les hommes (1,2% par an). Gulati et al. suggèrent que les femmes présentant des symptômes et des signes évocateurs d'ischémie mais sans atteinte coronaire obstructive présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires par rapport aux femmes asymptomatiques (19). Même si le angor microvasculaire a un bon pronostic, (20 à 30%) des patients aggravent leur symptômes, avec une altération significative de leur qualité de vie (20). Dans notre étude 38 événements cardiovasculaires majeurs (12.3%) ont été enregistrés. La prise en charge de ces patients est souvent difficile pour le cardiologue. Il y a peu de preuves pour des stratégies de traitement actuelles pour l'angor à coronaires saines. Les médicaments anti-ischémiques sont toujours la thérapie de première ligne (17). Bien que des essais contrôlés définitifs ne soient pas disponibles, les bêta-bloquants utilisés chez (13,6%) de nos malades semblent être les plus efficaces pour réduire l'incidence et la sévérité de l'angor et à améliorer la tolérance à l'exercice (21-23). Plusieurs thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques ont été proposées pour les patients qui, en dépit d'une thérapie anti-ischémique optimale, ont des symptômes persistants (24-28).

CONCLUSION

Les patients souffrant de douleurs thoraciques avec artères coronaires angiographiquement normales sont principalement des femmes et beaucoup ont un pronostic moins bénin qu'on ne le pense généralement. L'évaluation de la fonction endothéliale peut aider à identifier les patients à risque d'événements cardiaques futurs. Le traitement doit être axé sur le soulagement des symptômes et un traitement par statines, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine doit être appliqués lorsque des facteurs de risque sont présents ou que le risque cardiovasculaire est élevé. Des essais randomisés à grande échelle doivent être menés pour déterminer les meilleurs moyens de prévenir les événements cliniques.

REFERENCES

1. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol.* 30 sept 2013;168(2):934-45.
2. Nowbar AN, Howard JP, Finegold JA, Asaria P, Francis DP. 2014 global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol.* 15 juin 2014;174(2):293-8.
3. Titterington JS, Hung OY, Wenger NK. Microvascular angina: an update on diagnosis and treatment. *Future Cardiol.* mars 2015;11(2):229-42.
4. Ngoie SM, Mulenga P, Mukuku O, Kakisingi CN, Sangwa CM, Nawej PT, et al. [Chronic kidney disease: associated factors, etiologies, clinical and biological parameters at Lubumbashi city in Democratic Republic of Congo]. *Pan Afr Med J.* 2017;28:41.
5. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med.* 10 juill 2006;166(13):1391-5.
6. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with « normal » coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 26 janv 2005;293(4):477-84.
7. Crea F, Camici PG, De Caterina R, Lanza GA. Chronic Ischaemic Heart Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, éditeurs. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* [Internet]. Oxford University Press; 2009 [cité 27 juill 2018]. p. 597-664. Disponible sur: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199566990.001.0001/med-9780199566990-chapter-17>
8. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* oct 2009;158(4):688-94.
9. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv.* juin 2014;7(3):285-93.
10. Sedlak T, Izadnegahdar M, Humphries KH, Bairey Merz CN. Sex-specific factors in microvascular angina. *Can J Cardiol.* juill 2014;30(7):747-55.
11. Jadhav ST, Ferrell WR, Petrie JR, Scherbakova O, Greer IA, Cobbe SM, et al. Microvascular function, metabolic syndrome, and novel risk factor status in women with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol.* 15 juin 2006;97(12):1727-31.
12. Chhabra L, Kowlgi NG. Low Incidence of Diabetes Mellitus in Coronary Microvascular Dysfunction: An Intriguing Association. *JACC Cardiovasc Interv.* 22 févr 2016;9(4):395-6.
13. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* sept 2015;8(11):1445-53.
14. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, Shaw LJ, Sharaf BL, Pohost GM, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J.* août 2003;24(16):1506-14.
15. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging.* févr 2015;8(2):210-20.
16. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 1 juin 2004;109(21):2518-23.
17. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* oct 2013;34(38):2949-3003.
18. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol.* 2 nov 1995;76(13):35D-42D.
19. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 11 mai 2009;169(9):843-50.
20. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, Sgueglia GA, Di Monaco A, Barone L, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol.* 15 avr 2010;140(2):197-9.
21. Madaric J, Bartunek J, Verhamme K, Penicka M, Van Schuerbeeck E, Nellens P, et al. Hyperdynamic myocardial response to beta-adrenergic stimulation in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 4 oct 2005;46(7):1270-5.
22. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol.* 1 oct 1999;84(7):854-6, A8.
23. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, Rossetti E, Carlino M, Gerosa S, et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart Br Card Soc.* janv 1997;77(1):32-9.
24. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 1994;23(3):652-7.
25. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J.* nov 2003;24(22):1999-2005.
26. Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K, Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart Br Card Soc.* juin 1997;77(6):523-6.
27. Collins P, Rosano GM, Sarrel PM, Ulrich L, Adamopoulos S, Beale CM, et al. 17 beta-Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation.* 1 juill 1995;92(1):24-30.
28. Sgueglia GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart Br Card Soc.* mai 2007;93(5):591-7.