

# Revue de Littérature des spécificités des facteurs de risque et prévention des maladies cardio-vasculaires chez les femmes

(Pr Jacque Boschat, juillet 2025)

## PRÉAMBULE

### 1- SPÉCIFICITÉ DES FACTEURS DE RISQUE

#### A-DIFFÉRENCES DUES AU SEXE DES FACTEURS DE RISQUE TRADITIONNELS

A1-HTA

A2-DIABETE

A3- PROFIL LIPIDIQUE ET MCV

#### B-LES FACTEURS DE RISQUE SPÉCIFIQUES

B1- MENARCHE

B2- UTILISATION DES CONTRACEPTIFS ORAUX

B3-LA GROSSESSE

B-3.1 TROUBLE HYPERTENSIF DE LA GROSSESSE

B-3.2 DIABÈTE GRAVIDIQUE

B-3.3 ISSUES DÉFAVORABLES DE LA GROSSESSE

B-3.2.1 ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ ET RISQUE CV

B-3.2.2 POIDS ET CROISSANCE DE L'ENFANT

B-3.2.3 AUTRES EFFETS INDESIRABLES

B-4 MÉNopause PRÉCOSE, INSUFFISANCE OVARIENNE

B-5 SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

B-6 MALADIES AUTO-IMMUNES

B-7 SANTÉ MENTALE DÉPRESSION, ANXIÉTÉ

B-8 TRAITEMENT HORMONAUX SUBSTITUTIFS POST-MÉNOPAUSIQUES

B-9 TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

B-10 MIGRAINE

B-11 VIOLENCES et MALADIES CARDIOVASCULAIRES

## **2- SPÉCIFICITÉS DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ LA FEMME**

### **2-1-PARTICULARITÉS ANATOMIQUES ET PARTICULIÈRES**

### **2-2-IMPACT SOCIÉTAL**

### **2-3-AUGMENTATION CHEZ LES FEMMES JEUNES**

### **2-4-INÉGALITÉ DANS LES TRAITEMENT ET LA RE-ÉDUCATION**

## **3- LIGNES DIRECTRICES ACTUELLES POUR LA STRATIFICATION DES RISQUES**

### **3-1 SCORES DE RISQUE ET STRATIFICATION**

**ACC/AHA. ET ESC.**

### **3-2 APPROCHE DE L'ÉVALUATION DU RISQUE :**

#### **3-2.1 BIOMARQUEURS**

#### **3-2.2 ÉVALUATION DU SCORE CALCIQUE**

## **4-STRATÉGIES POUR AMÉLIORER LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE**

### **4-1 STRATÉGIE D'AMÉLIORATION DE PRISE EN CHARGES DES FACTEURS DE RISQUE CHEZ LA FEMME**

#### **4-1-1 AMELIORER LES ALGORITHMES ET LES OUTILS D'EVALUATION D DES RISQUES EN FONCTION DU SEXE**

#### **4-1-2 QUESTIONNAIRES SEXOSPÉCIFIQUES**

#### **4-1-3 REPÉRAGE AUX 3 MOMENTS CLÉS DE LA FEMME**

- Contraception
- Grossesse
- Ménopause

### **4-2 MODIFICATIONS DU MODE DE VIE**

### **4-3. LES INTERVENTIONS PHARMACOLOGIQUES**

#### **4-3.1 STATINES**

#### **4-3.2 HYPOLIPÉMIANTS**

#### **4-3.3 ANTIHYPERTENSEURS**

#### **4-3.4 ASPIRINE ET PRÉVENTION PRIMAIRE**

### **4-4 STRATÉGIES SYSTÉMIQUES**

#### **4-4.1 AMÉLIORER LA SENSIBILISATION ET L'ÉDUCATION**

#### **4-4.2 AMÉLIORATION DE LA RECHERCHE SEXOSPÉCIFIQUE**

#### **4-4.3 PRÉVENTION PRIMAIRE ET CANCER**

## **5- RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR L'INFARCTUS DE LA FEMME**

## **6- QUAND ORIENTER LES FEMMES VERS UN CARDIOLOGUE**

## **7- QUAND ET COMMENT PRESCRIRE UNE RÉADAPTATION CARDIOVASCULAIRE**

## CONCLUSION

Annexes

### Abréviations et acronymes

- AP**.....Accouchement prématuré
- AVC**.....Accident vasculaire cérébral
- CIM**.....Classification internationale des maladies
- CAC**.....Score calcique coronaire
- CAM**.....Calcification artérielle mammaire
- COP** ..... Contraceptif oestroprogestatif
- CRP**..... C réactive protéine
- DG** ..... Diabète gravidique
- DM** ..... Diabète sucré
- DSC**..... Dissection spontanée coronaire
- DT2**..... Diabète de type 2
- ECR**..... Essais cliniques randomisés
- EP**..... Embolie pulmonaire
- FEVG** ..... Fraction d'éjection du ventricule gauche
- HTA** ..... Hypertension artérielle
- IC**..... Insuffisance Cardiaque
- IMC** ..... Indice de masse corporelle
- MCV** ..... Maladies cardio-vasculaires
- PA**..... Pression artérielle
- PAM**..... Pression artérielle moyenne
- PP**..... Pression pulsée
- PPR**..... Ratio participation/prévalence
- SGLT** ..... Cotransporteur sodium/glucose
- SOPK** ..... Syndrome des ovaires polykystiques

**SPRINT**.....Systolic Blood Pressure Intervention Trial

**THG** ..... Trouble hypertensif de la grossesse

**THS**..... Traitement hormonal substitutif de la ménopause

**TVP**..... Thrombose veineuse profonde

**VD** .....Violence domestique

**VMS** ..... Symptômes vasomoteurs

**WHI**..... Women Health Initiative

## Préambule

Les maladies cardiovasculaires (MCV) restent l'une des principales causes de mortalité chez les hommes et les femmes en France. Les femmes étant à l'origine de 52,6% des 137 716 décès d'origine cardiovasculaires observés en 2021. (1). Historiquement, les MCV ont surtout été perçues à travers un prisme masculin, ce qui a souvent conduit à une approche généralisée des stratégies de prévention et de traitement.(2) Cependant, il existe des variations sexospécifiques dans la physiopathologie, les symptômes et l'efficacité des traitements pour les deux sexes, ce qui justifie une approche sur mesure prenant méticuleusement en compte les facteurs de risque et les présentations cliniques uniques qui sont caractéristiques de la population féminine. Un même niveau d'HTA, de tabagisme ou de diabète entraîne un risque cardio-vasculaire supérieur chez les femmes par rapport aux hommes (3,4).

Des estimations récentes suggèrent une tendance à la baisse de la mortalité cardiovasculaire au fil du temps. Toutefois, une augmentation perceptible des facteurs de risque cardiovasculaire tels que le diabète sucré et l'obésité a été observée ces dernières années, les projections estimant que la prévalence du diabète sucré chez les femmes passera de 199 millions à 313 millions d'ici à 2040 (5). Cette trajectoire ascendante nécessite de mettre l'accent sur les stratégies de prévention primaire afin de réduire l'impact potentiel de ces facteurs de risque sur la santé cardiovasculaire des femmes (6). En effet chez la femme diabétique, la mortalité cardio-vasculaire est plus importante avec un risque relatif de maladie coronaire fatale nettement plus élevé que chez l'homme diabétique. Malgré l'importance de la prévention primaire pour atténuer le risque futur de MCV, les femmes sont sous-représentées dans les essais de thérapies préventives telles que les médicaments hypolipémiants et sont plus susceptibles d'être sous-estimées en ce qui concerne leur risque de MCV (7).

Une compréhension nuancée des considérations spécifiques au sexe, y compris les facteurs biologiques et systémiques, et la mise en œuvre de stratégies de prévention primaire sont essentielles pour aider à réduire le risque futur de MCV chez les femmes

**Tableau 1. Sous- représentation des femmes dans les essais d'hypolipémiants**

Auteur, année, référence, pays	Khan SU, 2020, JAMA Network Open. 2020;3(5): e205202 USA
Objectifs Méthode	Déterminer les tendances de la représentation des femmes et des patients plus âgés ( $\geq 65$ ans) dans les essais cliniques randomisés (ECR) sur les thérapies hypolipémiantes de 1990 à 2018. Les bases MEDLINE et ClinicalTrials.( de janvier 1990 à décembre 2018).
Population	60 ECR comptant 485 409 participants ont été inclus.  Le ratio participation/prévalence (PPR) a été utilisé pour estimer la représentation des femmes par rapport à leur part de la charge de morbidité.
Critère de jugement	
Résultats	La représentation des femmes était de 28,5 % (IC 95 %, 24,4 %-32,4 %). Le nombre de femmes inscrites a augmenté entre la période 1990-1994 (19,5 % ; IC à 95 18,4 %-20,5 %) et la période 2015-2018 (33,6 % ; IC à 95 %,33,4 %-33,8 %) (P pour tendance = 0,01).  Les femmes étaient sous-représentées par rapport à leur charge de morbidité dans les ECR sur les lipides portant sur le diabète (PPR, 0,74), l'insuffisance cardiaque (PPR, 0,27), maladie coronarienne stable (PPR, 0,48) et le syndrome coronarien aigu (PPR, 0,51).
Commentaires Niveau de preuve =	<b>Conclusions</b> Dans cette revue systématique des ECR sur les thérapies hypolipémiantes, le recrutement de Femmes a augmenté au fil du temps, mais les femmes sont restés constamment sous-représentés. Cela limite la base de données probantes sur l'efficacité et la sécurité dans ces sous-groupes.

*Les ECR retenus sont de grande envergure avec un suivi d'au moins un an, cependant, un certain degré de biais de sélection en ignorant les essais de petite taille est inévitable.*

*En outre, comme seul un nombre limité d'essais cliniques randomisés ont fait état d'analyses de sous-groupes, leurs résultats regroupés n'auraient pas eu la puissance nécessaire pour générer des informations significatives.*

## 1- SPÉCIFICITÉ DES FACTEURS DE RISQUE

### A- Différences dues au sexe des facteurs de risques traditionnels

#### A1- Hypertension

En France, 17 millions de personnes souffrent d'hypertension artérielle (HTA) et 1,6 million de Français débute un traitement chaque année.

La prévention, l'épidémiologie, l'évaluation et la prise en charge de l'hypertension présentent certains aspects spécifiques aux femmes. Les facteurs de risque communs de l'hypertension chez les femmes sont l'obésité, l'inactivité physique, l'augmentation de la consommation de sel, le diabète et une consommation d'alcool plus que modérée (c'est-à-dire plus d'une boisson alcoolisée par jour). La combinaison de ces facteurs de risque est associée à un risque plus élevé d'hypertension, et l'obésité a l'impact le plus important sur l'incidence de l'hypertension chez les femmes (8). En raison de l'augmentation des récepteurs de la rénine-angiotensine après la ménopause, la restriction de la consommation de sel est bénéfique pour réduire le risque d'hypertension. En effet, il a été démontré que la réduction de la consommation de sel réduisait la PA systolique chez les femmes souffrant ou non d'hypertension (9).

Il convient de prêter attention à la présence possible de causes secondaires d'hypertension chez les femmes préménopausées. En particulier, les femmes représentent plus de 90 % des cas de dysplasie fibromusculaire, une affection qui touche 3,3 % de la population générale (10).

Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent également entraîner une augmentation de la tension artérielle, en particulier chez les femmes ayant un diagnostic préexistant d'hypertension. Les femmes préménopausées qui ont besoin d'un traitement antihypertenseur doivent également être conseillées sur la tératogénicité potentielle des médicaments, en particulier si elles reçoivent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (11).

La prévalence de l'hypertension chez les femmes préménopausées tend à être inférieure à celle des hommes du même âge ; cependant, l'hypertension devient plus fréquente chez les femmes après la ménopause (1). Dans une récente analyse longitudinale de la tension artérielle en fonction du sexe portant sur plus de 32 000 patients, on a constaté que les femmes présentaient des augmentations plus marquées de la tension artérielle que les hommes, qui commençaient dès la troisième décennie de la vie et persistaient avec le vieillissement, même après ajustement des autres facteurs de risque. Cette constatation va à l'encontre des croyances selon lesquelles les maladies vasculaires accusent un retard de 10 ans ou plus chez les femmes par rapport aux hommes (12). Comme la PA représente mesure simple et accessible du vieillissement vasculaire et qu'elle contribue de manière significative aux futurs événements cardiovasculaires, ces résultats pourraient aider à expliquer certaines des différences de présentation des MCV entre les femmes et les hommes, comme l'insuffisance cardiaque diastolique (12,13).

**Tableau 2 : HTA au cours de la vie : Différences hommes et femmes**

Auteur, année, référence, pays	Li H,2020, JAMA Cardiol 2020;5:19-26. ,Chine,USA
Type d'étude Objectifs Méthode	<p>Mesures de la pression artérielle en série recueillies longitudinalement auprès des participants de 4 cohortes communautaires Cohorte Framingham Heart Study (FHS), Etude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, Etude CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), Etude MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).</p> <p>Mesures longitudinales de la tension artérielle évaluées en série en fonction de l'âge : tension systolique, tension diastolique, pression artérielle moyenne (PAM) et pression pulsée (PP).</p>
Population	Sur les 32 833 participants, 17 733 étaient des femmes (54%) âgés de 5 à 98 ans.
Critère de jugement	Évaluer si les schémas longitudinaux d'élévation de la pression artérielle (PA) diffèrent entre les femmes et les hommes au cours de la vie en prenant comme référence les niveaux de base de la PA.
Résultats	<p>Les femmes comparées aux hommes présentaient une augmentation plus importante de la PA qui commençait dès la troisième décennie et se poursuivait tout au long de la vie.</p> <p>Après ajustement pour de multiples facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, ces différences entre les sexes dans toutes les trajectoire de PA ont persisté (test du rapport de vraisemblance <math>\chi^2 = 314</math> pour la PA systolique ; <math>\chi^2 = 31</math> pour la PA diastolique ; <math>\chi^2 = 129</math> pour la PAM ; et <math>\chi^2 = 485</math> pour la PP ; P pour tous <math>&lt;.001</math>).</p>
Commentaires Niveau de preuve = 2	Conclusions Les analyses spécifiques au sexe indiquent que les mesures de la PA progressent en fait plus rapidement chez les femmes que chez les hommes, et ce dès le début de la vie. Ce dimorphisme sexuel précoce peut ouvrir la voie à des maladies cardiovasculaires plus tardives qui ont tendance à se manifester différemment, et pas seulement plus tard, chez les femmes que chez les hommes.

Des études ont suggéré que les femmes ménopausées sont susceptibles d'avoir un profil de PA nocturne sans chute (défini comme une réduction <10 % de la PA nocturne) (14). Ce phénomène explique probablement l'incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires attribués à la PA nocturne observée chez les femmes par rapport aux hommes (15), suggérant que les femmes pourraient tirer plus de bénéfices du contrôle de la PA en utilisant la mesure ambulatoire de la PA plutôt que la surveillance conventionnelle de la PA.

La carence estrogénique lors de la ménopause est un des nombreux facteurs (génétiques, immuno-enzymatiques, facteurs de risque confondants) pouvant expliquer la majoration significative du risque cardio-vasculaire et métabolique chez les femmes après 50 ans. Les mécanismes par lesquels la carence estrogénique augmente le risque de l'HTA incluent notamment la perte de l'effet protecteur vasodilatateur et antiprolifératif des estrogènes endogènes sur les vaisseaux et la survenue d'une hyperandrogénie relative qui contribue à l'élévation de la pression artérielle (PA) après la ménopause. Il s'en suit conjointement l'apparition d'un syndrome métabolique avec insulino-résistance qui participe à la genèse de cette hypertension artérielle

Deux analyses des différences spécifiques au sexe entre une stratégie intensive d'abaissement de la PA et une stratégie standard d'abaissement de la PA ont été menées dans SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (16,17,18). Il est intéressant de noter que les femmes participant à l'étude SPRINT présentaient un risque cardiovasculaire plus faible que les hommes. L'une d'entre elles a montré que les femmes et les hommes tirent un bénéfice similaire d'une stratégie intensive d'abaissement de la PA (17), tandis que l'autre analyse a montré que les femmes ne bénéficient pas d'une stratégie intensive d'abaissement de la PA après avoir fait correspondre les différences de base dans les deux groupes (18). Collectivement, cela suggère que la cible thérapeutique de la PA chez les femmes n'est pas encore bien établie, même après les résultats de l'essai SPRINT (19).

Les données d'essais randomisés suggèrent qu'il n'y a pas de grande différence entre les femmes et les hommes en ce qui concerne les résultats cardiovasculaires en fonction du traitement antihypertenseur (20), mais il semble que les femmes pourraient subir davantage d'effets secondaires des médicaments antihypertenseurs (20,21).

Les diurétiques thiazidiques sont peut-être le seul agent clairement bénéfique chez les femmes âgées en raison de leur effet sur la réduction de l'excrétion de calcium et la prévention de l'ostéoporose (22).

**Tableau 3 : Effets du traitement hypotenseur dans chaque sexe**

Auteur, année, référence, pays	Turnbull, 2008, Eur heart J 2008;29:2669-2680
Type d'étude Objectifs Méthode	<p>L'objectif est de quantifier les effets du traitement hypotenseur dans chaque sexe et de déterminer s'il existe des différences importantes entre les hommes et les femmes.</p> <p>La cohérence des effets de chaque traitement entre les sexes a été examinée à l'aide de tests d'homogénéité x<sup>2</sup></p>
Population	Trente et un essais randomisés incluant 103 268 hommes et 87 349 femmes ont contribué à cette étude.
Critère de jugement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accidents vasculaires cérébraux non mortels ou des décès dus à une maladie cérébrovasculaire.</li> <li>- Infarctus du myocarde non mortels ou des décès dus à une coronaropathie, à l'exclusion des morts subites</li> <li>-Insuffisance cardiaque entraînant un décès ou nécessitant une hospitalisation (CIM 428) ;</li> <li>-Total des événements cardiovasculaires majeurs (accidents vasculaires cérébraux, événements dus à une coronaropathie, insuffisance cardiaque autres décès cardiovasculaires)</li> <li>-Total des décès d'origine cardiovasculaire</li> <li>-Mortalité totale.</li> </ul>
Résultats	<p>Dans l'ensemble, il y a 6586 accidents vasculaires cérébraux (2,9% chez les hommes et 3,1% chez les femmes) 9400 maladies coronariennes (6,1% versus 3,5%) et 3522 tableau d'insuffisances cardiaque (2,0%versus 1,7%).</p> <p>Le total des événements cardiovasculaires majeurs est de 11,8% chez les hommes et de 8,2% chez les femmes.</p> <p>Le taux de mortalité cardiovasculaire était de 4,4 % chez les hommes et de 3,4 % chez les femmes.</p>

Commentaires  
Niveau de  
preuve = 1

#### Conclusions

Tous les traitements hypotenseurs étudiés ont fourni une protection globalement similaire contre les événements cardiovasculaires majeurs chez les hommes et les femmes. Il est peu probable que les différences de risques cardiovasculaires entre les sexes reflètent des différences de réponse aux traitements hypotenseurs.

## A2- Diabète

On estime que le diabète sucré (DM) touche plus de 4,3 millions de personnes en France dont 1,9 millions de femmes (44,8%), la grande majorité d'entre elles étant atteintes de diabète de type 2 (23). Dans les départements et régions d'outre-mer (DROM), cette tendance s'inverse : les femmes sont davantage touchées en Guadeloupe (59 %), en Martinique (59 %), en Guyane (57 %) et à La Réunion (54 %) en 2021.

Il est intéressant de noter qu'il existe des différences dans l'incidence du diabète de type 2 au cours de la vie, les filles étant plus touchées par le diabète de type 2 pendant les 2 premières décennies alors que les hommes ont des taux plus élevés au milieu de la vie. On retrouve une incidence similaire chez les hommes et les femmes à des stades plus avancés de la vie (24).

La différence entre les sexes est peut-être due aux différences de résistance à l'insuline entre les sexes pendant l'adolescence et l'âge adulte.

La résistance à l'insuline est plus élevée chez les jeunes femmes de la petite enfance à la puberté (24). Ces résultats concernant l'apparition précoce du diabète chez les patientes, qui se traduit par une plus longue durée de la maladie tout au long de leur vie, devraient susciter de vives inquiétudes, étant donné que le Swedish Heart Registry a récemment rapporté que la mortalité due aux maladies cardiovasculaires est significativement plus élevée chez les personnes diagnostiquées avec un diabète de type 2 avant 40 ans (25).

Le diabète multiplie par deux le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) (66). En présence d'un diabète de type 2 DM, les femmes ont plus de risque de faire un AVC que les hommes dans une revue systématique et méta-analyse concernant 775385 patients et 12539 AVC (26).

La cardioprotection observée chez les femmes pré-ménopausées est diminuée de manière significative avec le diabète. Une revue systématique et une méta-analyse récentes sur l'étude de plus de 5 millions de patients a révélé que le risque relatif de mortalité par MCV chez les patients atteints d'un DM était de 2,42 chez les femmes (IC 95 % : 2,10 à 2,78) et de 1,86 (IC 95 % : 1,70 à 2,03) chez les hommes (70). Il semble également que le risque de mortalité lié aux maladies cardiovasculaires soit plus élevé chez les femmes atteintes de diabète que chez les hommes. (risque relatif : 1,30 ; IC 95 % : 1,13 à 1,49 ;  $p < 0,001$ ) (28).

Dans l'étude « UK biobank study », 468 941 patients ont été suivis pendant 9 ans, les femmes

atteintes de diabète de type 2 présentaient des taux d'incidence d'insuffisance cardiaque significativement plus élevés (HR :1,73 ; IC 95 % : 1,34 à 2,24 ; p < 0,0001) ainsi que la mortalité par insuffisance cardiaque (HR : 1,92 ; IC 95 % :1,25 à 2,94 ; p = 0,003) par rapport aux hommes (29).

Enfin, le diabète augmente le risque de cancer de 26 % chez les femmes (IC 95 % : 1,16 à 1,36) et de 29 % chez les hommes (IC 95 % : 1,18 à 1,42) (28). Il n'y a pas de différence entre les sexes pour la mortalité due au diabète ou au cancer chez les patients diabétiques (28).

Il semble que le traitement pharmacologique du diabète a une efficacité différente suivant le sexe. Par exemple, il a été rapporté que les agonistes des récepteurs du peptide-1 de type glucagon ont une meilleure efficacité glycémique chez les hommes que chez les femmes ; cependant, les femmes ont perdu plus de poids (30).

**Tableau 4 : Effet du diabète sur le risque d'AVC**

Auteur, année, référence, pays	Revue systématique dans Pub Med (entre 1 janvier 1966 et 16 décembre 2013) et méta-analyse pour estimer l'effet relatif du diabète sur le Risque d'AVC chez les femmes par rapport aux hommes.
Type d'étude Objectifs Méthode	
Population	64 études de cohorte, représentant 775385 individus et 12539 accidents vasculaires cérébraux mortels et non mortels, ont été incluses dans l'analyse.
Critère de jugement	AVC fatal ou non fatal avec risque relatif. Etude du risque relatif (RR) spécifique au sexe chez les diabétiques et les non diabétiques pour chaque étude et génération d'une estimation groupé par meta-analyse
Résultats	<p>Le RR global ajusté maximal de l'AVC associé au diabète était de 2-28 (IC à 95 % 1-93-2-69) chez les femmes et de 1-83 (1-60-2-08) chez les hommes.</p> <p>Par rapport aux hommes diabétiques, les femmes diabétiques avaient donc un risque plus élevé d'AVC - le rapport poolé des RR était de 1-27 (1-10-1-46 ; I<sup>2</sup>=0%), sans preuve de biais de publication.</p> <p>Cette différence entre les sexes a été observée de manière cohérente dans les principaux sous-types prédéfinis d'AVC, de participants et d'études.</p>

Commentaires  
Niveau de  
preuve = 1

#### Conclusions

L'excès de risque d'AVC associé au diabète est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes, indépendamment des différences de sexe dans les autres facteurs de risque cardiovasculaire majeurs

*Ces données s'ajoutent aux preuves existantes que les hommes et les femmes vivent différemment les maladies liées au diabète et suggèrent la nécessité de poursuivre les travaux pour clarifier les mécanismes biologiques, comportementaux ou sociaux impliqués*

Les thiazolidinediones semblent permettre une meilleure réduction de la glycémie chez les femmes obèses, tandis que les hommes non obèses répondent mieux aux sulfonylurées (31,32).

L'étude EMPA-REGc (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes), a montré une réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques traités par inhibiteur sélectif du transporteur SGLT2 (de type gliflozine) cependant elle n'a pas montré de différences significatives entre les sexes en ce qui concerne les taux de mortalité et de morbidité. (33).

Compte tenu du risque cardiovasculaire accru, tous les patients atteints de diabète doivent être soumis à un traitement agressif des facteurs de risque. Cependant, des études ont régulièrement montré que les femmes sont sous-diagnostiquées et sous-traitées par rapport aux hommes (34,35).

### A3- Profil lipidique et MCV

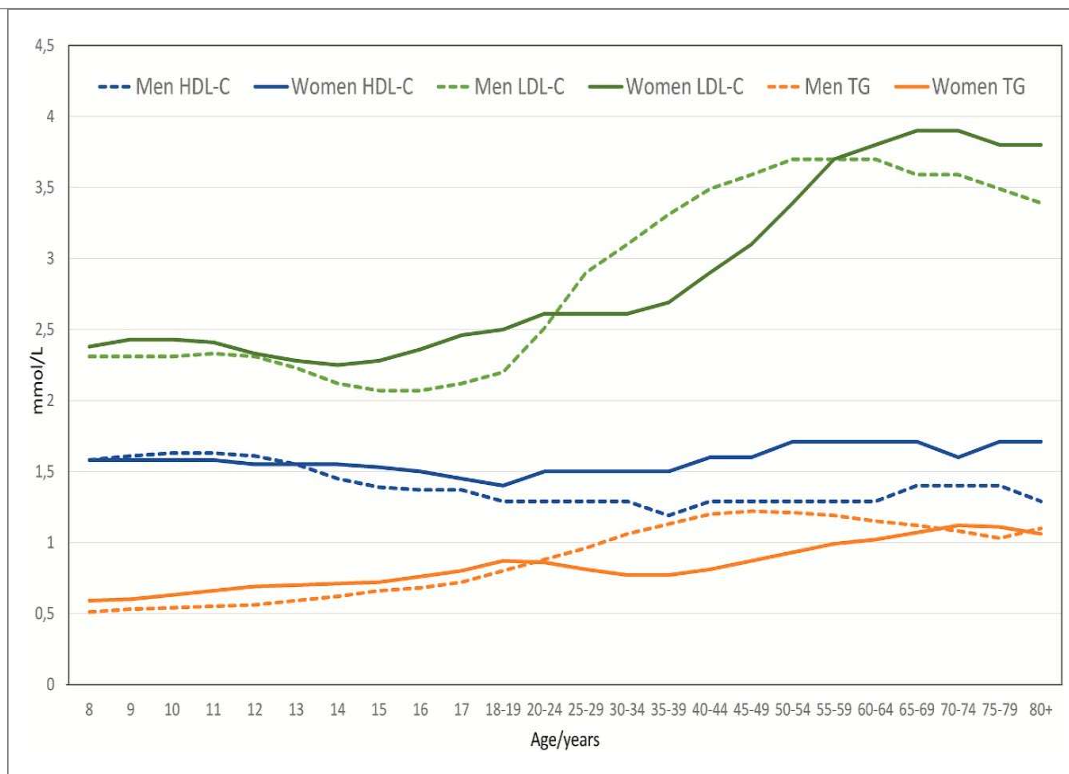
Les paramètres lipidiques augmentent chez les jeunes enfants (âgés de 1 à 9 ans) avec l'âge et sont généralement plus élevés chez les filles que chez les garçons. En revanche, la croissance physique et la maturation sexuelle (10-17 ans) sont associées à des concentrations de cholestérol plus faibles chez les deux sexes (36). Du début de l'âge adulte à l'âge moyen, les femmes ont des taux de LDL-C plus bas et de HDL-C plus élevés, alors que les taux de LDL-C augmentent et les taux de HDLC diminuent chez les hommes. Chez les personnes âgées, tous les lipides - cholestérol total, LDL-C, HDL-C et triglycérides - diminuent, mais cette diminution est plus prononcée chez les hommes (36).

**Tableau 5 : Variations des lipides au cours de la vie suivant le sexe (36)**

Auteur	LDL-C, HDL-C and triglycérides au cours de la vie
Année	chez les hommes et les femmes

Holven KB

2023



*D'après Holven KB, Roeters van Lennep J Sex differences in lipids: A life course approach. Atherosclerosis 2023;Nov:384:117270*

L'utilisation de contraceptifs oraux chez les jeunes femmes et les femmes préménopausées peut également affecter les valeurs de cholestérol. Les contraceptifs oraux combinés contenant des œstrogènes et des progestatifs augmentent généralement tous les principaux

paramètres lipidiques, y compris le cholestérol total, le LDL-C, le HDL-C et les triglycérides, d'environ 10 à 20 % (37,38). Ces changements sont considérés comme dépendants de la dose et peuvent varier considérablement en raison des propriétés différentes des nombreux composants œstrogènes et progestatifs utilisés dans les contraceptifs oraux.

Les femmes préménopausées ont des profils lipidiques favorables par rapport aux hommes, avec des valeurs globales de lipoprotéines et de lipides (cholestérol total, LDL-C, triglycérides) inférieures et un HDL-C supérieur d'environ 10 mg/dL (39). La grossesse et la transition ménopausique (MT) entraînent des changements dans les mesures lipidiques et le risque cardiovasculaire (40,41). Les paramètres lipidiques augmentent progressivement tout au long d'une grossesse normale et diminuent après l'accouchement. Des augmentations approximatives de 50 %, 35 % et 25 % ont été observées pour le cholestérol total, le LDL-C et le HDL-C, respectivement, tandis que les triglycérides sont multipliés par 2 à 3 (41,43). Les modifications du profil lipidique sont encore plus marquées chez les femmes qui développent une pré-éclampsie (42). Les changements lipidiques pendant la grossesse semblent favoriser les changements endothéliaux qui peuvent être des voies importantes dans le développement de la prééclampsie (42,44).

Le risque de MCV augmente considérablement après la MT. De même, la ménopause précoce (âge <40 ans) est un facteur qui augmente le risque de MCVS avant 60 ans (11,12). Les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides sont plus élevés, tandis que les taux de HDL-C sont plus faibles chez les femmes ménopausées que chez les femmes préménopausées (45). Il semble également y avoir des changements dans la fonction du HDL-C au cours de cette même période, affectant sa capacité à promouvoir le transport inverse du cholestérol (46,47) tandis que les particules LDL deviennent plus athérogènes, se transformant en lipoprotéines plus petites et plus denses. Les chercheurs ont constaté que le changement hormonal de la ménopause expliquait directement l'augmentation de la concentration des paramètres lipidiques athérogènes, y compris l'apolipoprotéine B, les particules LDL et les LDL-C (48). En outre, la même étude a fourni des preuves supplémentaires que le traitement hormonal substitutif (THS) inverse certains des effets lipidiques proathérogènes de la MT. Néanmoins, il n'y a pas d'indication actuelle pour le THS dans la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.

D'autres changements métaboliques importants se produisent au cours de la ménopause. La probabilité de développer un syndrome métabolique augmente avec la ménopause, tandis que la composition corporelle change également avec des gains de masse grasse et une perte de masse maigre (45).

Les avantages du traitement par statines ont été largement reconnus pour la réduction des événements cardiovasculaires dans le cadre de la prévention secondaire chez les deux sexes ; cependant, le rôle du traitement par statines dans la prévention primaire chez les femmes a été débattu au cours de la dernière décennie. Cette controverse s'explique en partie par le manque de données solides sur l'efficacité des statines en prévention primaire chez les femmes, car la sous-représentation des femmes dans les essais contrôlés randomisés a fait que les études n'ont pas eu la puissance nécessaire pour analyser correctement les résultats en fonction du sexe. En outre, les premières méta-analyses sur le traitement par statines en prévention primaire ont produit des données contradictoires, certaines études ne montrant

pas de mortalité ou d'événements cardiovasculaires significatifs chez les femmes (49).

Une méta-analyse incluant plus de 40 000 femmes a démontré un bénéfice similaire du traitement par statines chez les femmes et les hommes en prévention primaire et secondaire, et ce bénéfice a été observé dans les deux sexes pour tous les niveaux de risque dans les études de prévention primaire (50,52).

**Tableau 6 : Bénéfices du traitement par statines suivant le sexe**

Auteur, année, référence, pays	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*2015, British Heart Foundation, Australian National Health and Medical Research Council Lancet 2015 Apr 11;385(9976):1397-405
Objectifs	Comparer les effets du traitement par statines chez les femmes et les hommes. dans la base de données de Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT).
Méthode	Méta-analyses sur les données de 22 essais de traitement par statines par rapport à un groupe témoin (n=134 537) et de cinq essais de traitement par statines plus intensif par rapport à un traitement moins intensif (n=39 612).
Population	46 675 (27%) des 174 149 participants assignés de manière aléatoire étaient des femmes. L'attribution d'une statine a eu des effets absolus similaires sur les concentrations de lipides à un an chez les hommes et les femmes
Critère de jugement	Les effets sur les événements vasculaires majeurs, les événements coronariens majeurs, les accidents vasculaires cérébraux, la revascularisation coronarienne et la mortalité ont été pondérés par réduction de 1-0 mmol/L du cholestérol LDL et les effets chez les hommes et les femmes ont été comparés à l'aide d'un modèle de Cox ajusté pour les différences non liées au sexe.
Résultats	<p>-Réductions proportionnelles par réduction de 1-0 mmol/L du cholestérol LDL dans l'événements vasculaires majeurs similaires pour les femmes (rapport de taux [RR] 0-84, 99% CI 0- 78-0-91) et les hommes (RR 0-78, 99% CI 0-75-0-81, valeur p ajustée pour l'hétérogénéité par sexe=0-33) et également pour les femmes et les hommes présentant un risque cardiovasculaire absolu à 5 ans prédit à moins de 10% (hétérogénéité ajustée p=0-11).</p> <p>- Ces bénéfices nets se sont traduits par une réduction de la mortalité toutes causes confondues grâce au traitement par statines, tant chez les femmes (RR 0-91, 99% CI 0-84-0-99) que chez les hommes (RR 0-90, 99% CI 0-86-0-95 ; hétérogénéité ajustée p=0-43).</p>
Commentaires Niveau de preuve = 1	Chez les hommes et les femmes présentant un risque équivalent de maladie cardiovasculaire, le traitement par statines est d'une effectivité similaire pour la prévention des événements vasculaires majeurs.

Bien que cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les sexes en ce qui concerne les effets indésirables, peu d'essais sur les statines ont fait état de réactions indésirables aux médicaments en fonction du sexe. Malgré la rareté des données issues d'essais randomisés, les déclarations de consensus internationales reconnaissent que le sexe féminin est un facteur de risque pour les symptômes musculaires associés aux statines (51,54). Chez les patients présentant des symptômes musculaires associés aux statines, un examen minutieux des médicaments concomitants et une anamnèse détaillée doivent être effectués pour comprendre les facteurs qui peuvent contribuer aux effets secondaires des statines (53,54). Le changement de statine (hydrophile vs. Lipophile) ainsi que l'administration intermittente de statines peuvent aider à surmonter certains des symptômes musculaires associés aux statines (55).

Il n'existe actuellement aucune directive spécifique au sexe pour la gestion du cholestérol sanguin par le biais d'un traitement aux statines. Les statines réduisent les événements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues, quel que soit le sexe, et devraient

être envisagées aux doses recommandées chez les femmes en prévention secondaire, en cas d'hypercholestérolémie sévère, de diabète sucré ou en prévention primaire chez les femmes âgées de 40 à 75 ans présentant un risque élevé ( $\geq 20\%$ ) et chez certaines présentant un risque intermédiaire ( $\geq 7,5\%$  à  $< 20\%$ ) ou un risque limite ( $5\%$  à  $< 7,5\%$ ) en fonction de la présence d'amplificateurs de risque, de la présence d'un score calcique coronarien élevé s'il est mesuré, et d'une discussion entre le clinicien et le patient sur le risque. (56).

## B-Facteurs de risques spécifiques

Aux facteurs traditionnels s'ajoutent des facteurs de risque hormonaux spécifiques aux femmes. Trois moments de leur vie hormonale les exposent à un surrisque cardiovasculaire : L'âge précoce ou tardif des premières règles et la prise d'une contraception hormonale, la grossesse (décompensation de cardiopathies, hypertension gravidique, prééclampsie, diabète gestationnel, issue défavorable de la grossesse) et la ménopause et l'insuffisance ovarienne prématurée sont également associés à une augmentation du risque cardiovasculaire.

D'autres facteurs de risque sont spécifiques aux femmes : le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, le cancer du sein traité par chimiothérapie ou radiothérapie, la migraine avec aura...

Enfin les femmes sont plus souvent sujettes aux maladies auto-immunes, à la dépression, au stress.

### B-1 Ménarche

La ménarche précoce, définie comme la ménarche survenant avant l'âge de 12 ans, est fortement associée à un risque accru de développer des facteurs de risque cardiovasculaires et des MCV (57,58). Bien que le mécanisme liant la ménarche précoce à l'augmentation du risque de MCV ne soit pas entièrement compris, il est supposé que compte tenu de la forte association entre l'IMC pendant l'enfance et la ménarche précoce, la ménarche précoce peut refléter des facteurs de risque génétiques (par exemple, des niveaux élevés de leptine associés à une adiposité accrue et à un IMC plus élevé) et des facteurs de risque liés au mode de vie (par exemple, une consommation excessive de calories, un poids inférieur à la naissance, une activité physique réduite) (58, 59, 60).

En ce qui concerne la mortalité toutes causes confondues, des études ont montré une réduction de 2 à 4 % de la mortalité pour chaque année de ménarche retardée, ainsi que des associations entre l'âge précoce de la ménarche et les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux (61,62).

Une méta-analyse réalisée par Charalampopoulos et al. a fait état d'une réduction de 3 % du risque relatif de mortalité toutes causes confondues pour chaque augmentation d'un an de la ménarche, et les femmes qui ont eu leur ménarche à l'âge de  $< 12$  ans par rapport à  $\geq 12$  ans présentaient un risque accru de mortalité toutes causes confondues (tableau 7) (63).

**Tableau 7 : Age de la ménarche et mortalité toutes causes**

	Charalampopoulos D,2014, Am J Epidemiol. 2014;180(1 ):29-40,Cambridge,UK
Objectifs	Objectifs : Déterminer le rapport entre Age de la ménarche et risque de décès cardiovasculaire ou toutes causes.
Méthode	Recherche dans Medline, Embase, Scopus et Web of Knowledge les articles publiés avant mars 2013 (9 articles) Meta analyse
Population	9 études de population allant de 1031 à 267 000 femmes.
Critère de jugement	Pour l'association entre l'âge de la ménarche et les résultats en matière de mortalité, les estimations de l'effet suivantes ont été incluses dans la méta-analyse, si elles étaient disponibles : 1) le rapport de risque associé à une augmentation d'une catégorie dans le groupe d'âge des premières règles (effet linéaire) 2) le rapport de risque pour la comparaison entre les premières règles (à <12 ans) et les règles « non précoces » (à >12 ans) 3) le rapport de risque comparant le groupe d'âge des premières règles
Résultats	<p>La méta-analyse a montré que chaque augmentation d'un an de l'âge des premières règles était associée à un risque relatif de décès toutes causes confondues inférieur de 3 % (rapport de risque regroupé = 0,97, intervalle de confiance à 95 % : 0,96-0,98), avec une faible hétérogénéité (<math>I^2= 32,2\%</math>).</p> <p>La méta-analyse de 2 cohortes a montré un risque plus élevé de décès toutes causes confondues pour les femmes ayant eu des ménarches précoces (à &lt;12 ans) par rapport aux ménarches « non précoces » (à &gt;12 ans) (pool hazard ratio = 1,23, intervalle de confiance à 95 % : 1,10, 1,38 ; <math>I^2= 0\%</math>).</p> <p>Une association inverse entre l'âge des premières règles et le décès par coronaropathies n'a été observée que dans les populations non fumeuses ou dans les populations à faible prévalence de tabagisme</p> <p>Aucune association entre l'âge des premières règles et les décès dus à l'ensemble des maladies cardiovasculaires ou aux accidents vasculaires cérébraux n'a été observé.</p>

**Commentaires**

Niveau de  
preuve = 1

Une ménarche précoce était systématiquement associée à un risque plus élevé de décès toutes causes confondues

D'autres études sont nécessaires pour clarifier le rôle de l'âge de la ménarche sur les résultats cardiovasculaires et pour étudier le rôle modificateur potentiel du tabagisme.

En revanche, une ménarche plus tardive a été associée au SOPK (syndrome des ovaires polykystiques), ainsi qu'à une exposition réduite aux œstrogènes tout au long de la vie, ce qui peut expliquer, du moins en partie, son association avec une augmentation des MCV (64,65).

Enfin, l'association entre l'exposition aux œstrogènes au cours de la vie et les événements cardiovasculaires n'est pas claire, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir d'autres mécanismes sous-jacents au rôle de la ménarche dans la santé cardiovasculaire (66).

## B-2 Utilisation des contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux hormonaux combinés (CO), principalement la combinaison d'œstrogènes et de progestatifs, sont largement utilisés par les femmes en âge de procréer comme contraception de choix dans le cadre de la planification familiale (67). En France, estime en 2016 que 33,4 % des femmes en âge de procréer déclarent utiliser des produits contenant des œstrogènes exogènes comme contraceptifs hormonaux. (Santé publique France, Baromètre santé 2016, Contraception).

L'utilisation très précoce des CO a été associée à un risque accru d'évènements thromboemboliques. Les manifestations les plus fréquentes sont la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Cependant, des événements thrombotiques plus rares, tels que la thrombose des membres supérieurs et la thrombose intra-abdominale, la thrombose du sinus cérébral et la thrombophlébite veineuse superficielle, ont également été observés chez les femmes qui utilisent des CO (68). Le risque de thrombose attribué à l'utilisation de CO a fait l'objet de nombreuses études (69-74).

**Tableau 8 : Contraceptif oral et thrombose veineuse**

Auteur, année, référence, pays	Stegeman BH, 2013, BMJ 2013;347:f5298 Leiden, Netherlands
Objectifs	Fournir une vue d'ensemble du risque de thrombose veineuse chez les femmes utilisant différents contraceptifs oraux combinés. Revue systématique et méta-analyse.
Méthode	Études observationnelles évaluant l'effet des contraceptifs oraux combinés sur la thrombose veineuse chez des femmes en bonne santé.

Population	<p>23 études ont été incluses dans l'analyse stratifiée par génération de progestatifs.</p> <p>14 études permettent une analyse par utilisation ou non de contraceptifs oraux et par différentes combinaison de contraceptifs</p>
Critère de jugement	<p>Le principal critère de jugement est un premier événement fatal ou non fatal de thrombose veineuse, l'accent étant mis sur la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire</p>
Résultats	<p>L'incidence de la thrombose veineuse chez les non-utilisatrices de deux cohortes incluses était de 1,9 et 3,7 pour 10 000 années-femmes, ce qui correspond aux incidences de 1 à 6 pour 10 000 années-femmes rapportées.</p> <p>L'utilisation de contraceptifs oraux combinés a augmenté le risque de thrombose veineuse par rapport à la non-utilisation (risque relatif de 3,5, intervalle de confiance à 95 % de 2,9 à 4,3).</p> <p>Le risque relatif de thrombose veineuse pour les contraceptifs oraux combinés contenant 30-35 µg d'éthinylestradiol et du gestodène, du désogestrel, de l'acétate de cyprotérone ou de la drospirénone était similaire et environ 50-80% plus élevé que pour les contraceptifs oraux combinés avec du lévonorgestrel.</p> <p>Un effet lié à la dose d'éthinylestradiol a été observé pour le gestodène, le désogestrel et le lévonorgestrel, des doses plus élevées étant associées à un risque de thrombose plus élevé.</p>
Commentaires Niveau de preuve = 1	<p>Tous les contraceptifs oraux combinés étudiés dans cette analyse ont été associés à un risque accru de thrombose veineuse. L'ampleur de l'effet dépendait à la fois du progestatif utilisé et de la dose d'éthinylestradiol.</p>

*Dans quelques études incluses seulement, la thrombose veineuse a été objectivement confirmée chez toutes les patientes. L'inclusion de patientes dont la thrombose veineuse n'a pas été objectivement confirmée conduirait à une surestimation de l'association si les utilisatrices de contraceptifs oraux étaient plus susceptibles d'être diagnostiquées que les non-utilisatrices (biais de suspicion diagnostique).*

La majorité de ces études ont examiné l'effet dose-dépendant de la teneur en œstrogènes des pilules de CO sur le développement d'une TEV. Les résultats suggèrent que le risque est doublé chez les femmes qui reçoivent des pilules contenant des doses plus élevées d'œstrogènes. Le risque de TEV est plus élevé pour les CO contenant 50 mg d'éthinylestradiol que pour ceux contenant 30 mg d'éthinylestradiol, qui sont associés à un risque plus élevé que ceux contenant 20 mg (69,73). Le risque associé aux produits contenant 20 mg d'éthinylestradiol est associé à une augmentation de 3 à 6 fois du risque d'événements thrombo emboliques. Cette augmentation reflète un faible risque absolu, estimé à 1 à 3 cas pour 10 000 années-femmes. Les femmes âgées de plus de 40 ans qui reçoivent des CO présentent un risque plus élevé que les femmes plus jeunes (72). Cette corrélation reflète probablement le fait que l'âge est un facteur pronostique fort et indépendant pour le développement d'une thrombose.

De plus, le risque de développer un événement thrombo embolique est plus élevé au cours des 6 à 12 premiers mois suivant le début du traitement, en particulier chez les personnes qui l'utilisent pour la première fois. Ce risque semble augmenter à partir du quatrième mois d'administration, reste stable pendant la période d'exposition et disparaît trois mois après l'arrêt du traitement (72,73,75).

Pour prévenir le risque de maladie cardiovasculaire chez ces femmes, il est essentiel d'adopter une approche informée et personnalisée en matière de conseil contraceptif. Les professionnels de la santé doivent mettre l'accent sur la réduction des autres facteurs de risque cardiovasculaire, tels que l'hypertension et l'obésité, et prendre en compte le profil cardiovasculaire global de la femme. Pour les femmes présentant un risque cardiovasculaire élevé, une combinaison de lévonorgestrel et de 15 microgrammes d'œstrogène, des pilules à progestatif seul ou des dispositifs intra-utérins peuvent constituer des options plus adaptées et plus sûres (76).

## B-3 La grossesse

### B-3.1. Trouble hypertensif de la grossesse

Les troubles hypertensifs de la grossesse (THG) sont des complications courantes pendant la grossesse et la période postnatale précoce. L'hypertension chronique avant la grossesse, l'hypertension gestationnelle, la pré-éclampsie et l'éclampsie sont les formes les plus courantes de THG. L'hypertension gestationnelle est définie comme une hypertension induite par la grossesse (SBP  $\geq$  140 mmHg ou DBP  $\geq$  90 mmHg) après 20 semaines de gestation sans preuve de protéinurie ou de pré-éclampsie (77,78).

Des études rétrospectives et prospectives ont identifié les THG comme un facteur de risque spécifique significatif pour les MCV maternelles à court et à long terme (tableau 9) (79-83).

**Tableau 9 : HTA au cours de la grossesse et risque ultérieur**

Facteur de risque Spécifique au sexe	Etudes	Conception de l'étude	Population	Résultats de l'étude/estimation de l'effet (ic 95%)
HTA au cours de la grossesse	Behrens et al (79)	Cohorte rétrospective	1,02 million	- HTA au cours de la première année post- partum : - 20-29 ans [HR 11.6 (10.4- 12.8)] - 40-49 ans [HR 24,5 (21,8- 27,6)].
	Grandi et al (82)	Cohorte rétrospective	146 748	- MCV [HR 2.2 (1.7-2.7)] - HTA [HR 5.6 (5.1-6.3)]
	Riise et al (80)	Cohorte rétrospective	20 075	- MCV [HR 1,5 (1,2-1,8)]
	Honigberg et al (81)	Cohorte rétrospective	220 024	- CAD [HR 1.8 (1.3-2.6)] - IC [HR 1,7 (1,04-2,6)] - RAO [HR 2.9 (1.5-5.4)] - IM [HR 5.0 (1.5-17.1)]

(MCV :maladies cardiovasculaires, CAD : coronaropathie, IC : insuffisance cardiaque, RAO : rétrécissement aortique, IM : insuffisance mitrale)

Les femmes ayant des antécédents de THG présentent des risques significativement plus élevés d'hypertension chronique plus tard dans la vie (79,80, 83,85), d'accident vasculaire cérébral d'infarctus du myocarde (83) et de cardiomyopathie (83) par rapport aux femmes sans antécédents de THG.

Les femmes ayant des antécédents de THG peuvent présenter aussi des cardiopathies valvulaires plus précoces, notamment une sténose aortique et une régurgitation mitrale, ce qui suggère une association entre les THG et un vieillissement cardiovasculaire accéléré (81, 84-86). En outre, les femmes souffrant de THG sont plus exposées à la morbidité et à la mortalité dans les années qui suivent la grossesse que les femmes qui n'en souffrent pas, y compris au développement de facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension, le diabète et l'hyperlipidémie (81,82,84).

Parmi les principaux types de THG, la prééclampsie présente le plus grand risque de morbidité

et de mortalité et touche 5 à 10 % de l'ensemble des femmes enceintes (88). La prééclampsie est un état dans lequel une hypertension préexistante ou nouvelle se complique d'une protéinurie et/ou d'autres caractéristiques de dysfonctionnement des organes terminaux après la 20e semaine de gestation (88). De nombreuses études suggèrent que les antécédents de prééclampsie sont indépendamment associés à un risque accru de MCV, de coronaropathie, d'AVC et d'hypertension chronique au cours de la vie (tableau 1) (80,81,85). Par exemple, une méta-analyse de Wu et al. portant sur 6,4 millions de femmes a mis en évidence un risque 4 fois plus élevé d'ischémie myocardique et 2 fois plus élevé d'IC chez les femmes étudiées présentant une pré-éclampsie par rapport à celles qui n'en présentaient pas.

Il convient de noter que les femmes souffrant de prééclampsie récurrente, par rapport aux femmes ayant connu un épisode isolé de prééclampsie, présentent un risque nettement plus élevé de MCV (80, 87), d'hypertension et d'ischémie myocardique (85, 88).

Il semble y avoir une forte contribution génétique au risque de prééclampsie. Les femmes dont les parents au premier degré ont souffert de prééclampsie ont un risque de 2 à 3,5 fois plus élevé de développer une prééclampsie (89,90).

### B-3.2. Diabète gravidique

Le diabète gravidique (DG) est un trouble de la tolérance au glucose pendant la grossesse qui se développe le plus souvent au cours des deuxième et troisième trimestre et due à une résistance à l'insuline (88). Parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité, le diabète gestationnel est devenu de plus en plus fréquent, et on estime aujourd'hui qu'il touche 6 à 9 % de toutes les femmes enceintes aux États-Unis (88,89). Le DG résulte d'une réponse inadéquate des cellules bêta du pancréas à la résistance à l'insuline physiologique qui se produit pendant la grossesse (87).

Plusieurs méta-analyses ont montré que les femmes atteintes de DG courent un risque accru de développer des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment le diabète de type 2 (DT2), l'hypertension et l'hyperlipidémie, entraînant une MCV précoce, des événements cardiovasculaires futurs et une ischémie myocardique fatale (tableau 1) (82,91,92).

**Tableau 10 : Diabète gravidique et risque cardio-vasculaire**

Facteur de risque spécifique au sexe	Etudes	Conception de l'étude	Population	Résultat de l'étude/estimation de l'effet (IC 95 %)
Diabète gravidique	Bellamy et al) (91)	Meta-analyse	675 455/20 études	- DT2 [RR 7,43 (4,79-11,51)]
	Vounzoulaki et al (92)	Meta-analyse	1,33 million/20 études	- DT2 [RR 9,51 (7,14-12,67)]
	Kramer et al (93)	Meta-analyse	5,39 millions/9 études	-Événements CV futurs globaux [RR 1,98 (1,57-2,5)]  -Événements CV futurs limités aux femmes atteintes de diabète gestationnel qui n'ont pas développé de diabète de type 2 [RR 1,56 (1,04-2,32)].  -Événements CV futurs au cours de la première décennie du post-partum [RR 2,31 (1,57-3,39)].
	Grandi et al (82)	Meta-analyse	28,99 millions/84 études	- MCV [OR 1,68 (1,11-2,52)]

Les femmes souffrant de diabète gestationnel ont un risque huit fois plus élevé de développer un diabète sucré de type 2 (DT2) après la grossesse que les femmes normoglycémiques (91).

En fait, les femmes atteintes de DG ont un risque 7 à 10 fois plus élevé de développer un DT2 (87,88, 91) et un risque presque 2 fois plus élevé de développer une hypertension et une hyperlipidémie (Tableau 10) (88,92).

Ce risque relatif de MCV futures est resté statistiquement significatif même après avoir limité l'analyse de sensibilité aux femmes atteintes de DG qui n'ont pas développé de DM2 par la suite (tableau 11) (93).

**Tableau 11 : Risque du diabète gravidique**

Auteur, année, référence, pays	Kramer 2019, Diabetologia 2019 ; 62:905-914 ,Canada
Type d'étude Objectifs Méthode	Meta-analyse Recherche sur EMBASE et PubMed 1950-2018. Revue systématique et une méta-analyse pour évaluer l'impact du diabète gravidique sur le risque futur de MCV 15 Etudes retenues sur 1723 examinées
Population	Une analyse groupée a permis d'obtenir des données sur 5 390 591 femmes 101 424 événements cardiovasculaires).
Critère de jugement	Obtenir une quantification solide du risque futur de maladie cardiovasculaire chez les femmes atteintes de diabète gravidique Déterminer le rôle des diabètes de type 2 à cet égard.
Résultats	Les femmes atteintes de diabète gravidique présentaient un risque deux fois plus élevé d'événements cardiovasculaires futurs (RR 1,98 [IC à 95 % 1,57, 2,50]). L'analyse de méta-régression a montré que les taux de diabète de type 2 incident dans les études n'affectaient pas ce risque (p= 0,34). En outre, si l'on se limite aux femmes qui n'ont pas développé de diabète de type 2, le diabète gravidique reste associé à un risque 56 % plus élevé d'événements cardiovasculaires futurs (RR 1,56 [IC à 95 % 1,04, 2,32]). Le diabète gravidique a multiplié par 2,3 le risque d'événements cardio vasculaires au cours de la première décennie post-partum (RR 2,31 [IC à 95 % 1,57, 3,39]).

Commentaires  
Niveau de  
preuve = 1

**Conclusions** Le diagnostic de diabète gravidique permet d'identifier les jeunes femmes qui présentent un risque deux fois plus élevé d'événements cardiovasculaires post-partum par rapport à leurs pairs. Ce risque ne dépend pas d'un diabète de type 2 intercurrent et se manifeste au cours de la première décennie suivant la grossesse.

*L'absence de données sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans les études incluses dans cette analyse a empêché l'évaluation directe de leur impact. Les études futures devraient donc inclure une caractérisation longitudinale dans le temps des facteurs de risque cardiovasculaire et de la fonction vasculaire chez les femmes ayant récemment subi un DG.*

Les mécanismes proposés pour expliquer l'association entre le DG et les MCV précoces comprennent l'épigénétique, des marqueurs inflammatoires élevés, notamment la CRP et l'IL-6, associés à une athérosclérose précoce, et un dysfonctionnement endothélial conduisant à une augmentation ultérieure de l'épaisseur de l'artère carotide (88). Certains chercheurs suggèrent une relation dose-dépendante entre le degré d'altération de la glycémie pendant la grossesse et le risque de MCV ultérieures (87, 94).

Ces résultats suggèrent une association indépendante entre le développement d'un diabète gestationnel et le risque futur de MCV (93). On pense que les femmes qui présentent une dysglycémie ont un phénotype cardiométabolique sous-jacent qui les prédispose au diabète gestationnel et aux MCV. Le dépistage de la glycémie pendant la grossesse pourrait permettre d'identifier les femmes présentant un risque de MCV

Néanmoins, il est crucial de documenter les antécédents obstétricaux de DG chez les femmes étant donné ces associations avec les MCV qui ont été démontrées de manière cohérente dans toutes les études (87, 94).

## B-3.2. Issues défavorables de la grossesse

### B-3.2.1 Accouchement prématuré et risque de maladie cardiovasculaire

L'association entre l'accouchement prématuré (AP) et le risque futur de MCV chez la mère est bien connue.

Les mécanismes sous-jacents restent cependant peu clairs. L'AP est largement définie comme une naissance avant 37 semaines de gestation, puis délimitée en fonction de l'âge gestationnel, de prématuré tardif [semaines 34-36], modérément prématuré [semaines 32-36] et très prématuré [semaines <32]).

Le fait que l'accouchement prématuré survienne spontanément ou qu'il soit due à une nécessité médicale a un impact sur le risque futur de MCV.

Par rapport à l'accouchement spontané à terme, l'accouchement médicalement indiqué est associé à un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire (95).

La prééclampsie, cependant, n'explique cependant qu'environ 25% des événements cardiovasculaires ultérieurs après un accouchement prématuré (96).

### **B-3.2.2 Poids du nourrisson à la naissance, croissance du fœtus et maladies cardiovasculaires**

Le poids du nourrisson à la naissance a été associé de manière indépendante au risque de maladie cardiovasculaire chez la mère.

Dans le cadre de la Women's Health Initiative (WHI), l'accouchement d'un enfant de faible poids à la naissance était associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires chez la mère après ajustement pour les facteurs de risque conventionnels. (OR ajusté 1,25) (97).

Il a également été suggéré que le poids de l'enfant à la naissance est un facteur de risque prédire la durée de vie de la mère.

**Tableau 12 : Poids/taille de l'enfant et risque cardio-vasculaire maternel (101)**

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	Horn J,2020 The HUNT Study: Sci Rep. 2020 Jun 26;10(1):10436 Norvège
<b>Objectifs</b>	Evaluer l'évolution des facteurs de risque tout au long de la vie de la mère en fonction du poids et/ de la taille de l'enfant à sa naissance. Etude de cohorte de l'étude HUNT basée sur la population (1984-2008) et du registre médical des naissances de Norvège (1967-2012) pour 22 460 femmes.
<b>Méthode</b>	
<b>Population</b>	Parmi 22 460 femmes, 3085 (13,7%) avaient des enfants de petite taille pour l'âge gestationnel (PT) et 1380 (6,1%) étaient de grande taille (GT). 17995 femmes avaient des enfants de taille normale pour l'âge gestationnel et représente le groupe témoin.
<b>Critère de jugement</b>	Evolution des facteurs de risque dans le temps en fonction des groupes PT et GT

<p>Résultats</p>	<p><b>Dans le groupe PT</b> la pression artérielle systolique et diastolique semble être légèrement plus élevée que dans le groupe témoin et ce de 20 à 60 ans.</p> <p>Ces différences de pression artérielle ne se sont cependant pas traduites par un risque d'hypertension statistiquement plus élevé, sauf aux âges de 40 et 50 ans</p> <p><b>Dans le groupe GT</b> Les femmes présentaient des mesures d'adiposité plus élevées tout au long de leur vie par rapport au groupe témoin ( <math>p &lt; 0,0001</math>). À l'âge de 60 ans, la différence moyenne était de 1,4 kg/m<sup>2</sup> (IC 95 % : 1,0, 1,9) pour l'IMC, de 3,3 cm (IC 95 % : 1,9, 4,8) pour le tour de taille . La prévalence du diabète était plus élevée chez les femmes ayant une descendance GT tout au long de leur vie, avec une prévalence plus élevée de 1,9 % (IC à 95 % : -1,5, 5,4) à l'âge de 60 ans, de 1,2% à l'âge de 60 ans et de 1,2 % à l'âge de 60 ans.</p> <p>Les femmes du groupe GT présentaient également des trajectoires lipidiques et glycémiques moins favorables à partir de l'âge de 30 ans ( <math>p = 0,01</math> pour le cholestérol non HDL ; <math>p = 0,02</math> pour les triglycérides et <math>p &lt; 0.0001</math> pour le glucose non à jeun).</p>
<p>Conclusions Niveau de preuve =3</p>	<p>Ces résultats indiquent des profils de risque cardiovasculaire différents chez les mères d'enfants PT et GT, où le fait de donner naissance à des enfants PT pourrait principalement refléter une santé vasculaire maternelle défavorable, tandis que les enfants GT pourraient être le reflet de la santé métabolique de la mère.</p>

La croissance du fœtus a été corrélée avec des marqueurs subcliniques des MCV, notamment la rigidité artérielle et le dysfonctionnement endothélial (98).

Dans une cohorte retrospective Bonamy et al ont observé un risque de maladies cardiovasculaires maternelles multiplié par 3 chez les femmes ayant accouché d'un enfant prématuré en tenant compte des facteurs socio-économiques, du tabagisme et des complications liées à la grossesse (99).

Ainsi, l'accouchement d'un enfant prématuré de petite taille peut révéler un dysfonctionnement vasculaire préexistant chez la mère, ce qui peut entraîner une prédisposition accrue aux maladies cardiovasculaires.

### B-3.2.3 Autres effets indésirables de la grossesse et risque de maladie cardiovasculaire

Le décollement du placenta a été associé aux facteurs de risque cardiovasculaire et à des maladies cardiovasculaires (102).

Dans une étude rétrospective néerlandaise, le décollement était fortement associé avec un IMC élevé, un cholestérol total et une glycémie à jeun plus élevés chez les femmes (102).

Une vaste étude de cohorte rétrospective a de même constaté un risque de MCV multiplié par 1,7 (HR 1,7, IC à 95 % 1,3-2,2) chez les femmes ayant subi un décollement du placenta (100).

Les grossesses avec des fœtus de grande taille pour l'âge gestationnel sont également associées à des risques accrus de MCV, probablement médié par des associations avec un IMC élevé et le diabète (101).

Bien qu'il existe de nombreux facteurs de risque communs entre la fausse couche et les maladies cardiovasculaires, notamment l'obésité et le tabagisme, les données montrent que la fausse couche est associée de manière indépendante aux maladies coronariennes et à l'infarctus après ajustement des facteurs de risque conventionnels (103).

Un grand nombre de fausses couches semble être associé à un risque de MCV progressivement plus élevé (104).

Une étude de cohorte a observé un risque de MCV >3 fois supérieur associé à  $\geq 3$  fausses couches (HR 3,18, IC 95 % 1,76-5,78) (104).

Les mécanismes reliant les fausses couches aux MCV ne sont pas clairs, bien que des facteurs vasculaires, génétiques et immunologiques communs aient été proposés.

#### B-4 Ménopause précoce, Insuffisance ovarienne

La ménopause prématurée est communément définie comme l'arrêt définitif des règles avant l'âge de 40 ans et est souvent attribuée à une insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

Les femmes sont ménopausées à un âge médian de 50,0 ans (intervalle interquartile : 48,0-53,0 ans). Cependant, 7,3 % des femmes sont ménopausées entre 40 et 45 ans (ménopause précoce) et 1,9 % avant 40 ans (ménopause prématurée) (105).

La IOP, qui se caractérise par un hypogonadisme hypergonadotrope, présente des symptômes d'hypoestrogénie, notamment l'aménorrhée, les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale. Une durée de vie reproductive plus courte et un âge plus précoce de la transition vers la ménopause (MT) médiés par l'hypo-œstrogénisme ont été observés dans le monde entier et ont fait l'objet de nombreuses études en tant que facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires (57,106). Les œstrogènes contribuent à la régulation du flux sanguin et à la relaxation des vaisseaux sanguins et, associés à une perte précoce de la fonction ovarienne, peuvent entraîner une activation à long terme du système rénine-angiotensine-aldostérone, une inflammation chronique et des lésions vasculaires (57). L'hypo-œstrogénie entraîne également un dysfonctionnement du métabolisme du cholestérol et à un rapport testostérone/œstradiol élevé conduisant à la formation de plaques d'athérome. Ces facteurs peuvent augmenter le risque ultérieur de MCV et d'IC (57,107).

Des augmentations du cholestérol total, du LDL-C et des niveaux d'apolipoprotéines B se produisent entre un an avant et un an après la ménopause, indépendamment du vieillissement

chronologique (108).

Ainsi, un rapport scientifique récent de l'AHA a identifié la MT comme une période particulièrement impactante nécessitant une approche agressive basée sur la prévention pour les femmes afin de prévenir l'accélération du risque de MCV et les futurs événements cardiovasculaires (45, 58).

Les symptômes vasomoteurs (VMS), incluant sueurs nocturnes, sensation de chaleur et d'inconfort peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie (109). Des études récentes montrent un risque accru d'IMC élevé, de cholestérol total et d'hypertension (110).

Les données de l'étude Framingham Heart Study ont montré qu'un profil de facteurs de risque cardiovasculaire plus défavorable avant la ménopause est associé à une ménopause plus précoce, indépendamment des facteurs connus pour influencer le moment de la ménopause (111).

La ménopause précoce est associée à un risque plus élevé de survenue d'un diabète de type 2 dans une étude de cohorte récente réalisée en Corée (tableau ci-dessous).

**Tableau 13 : Ménopause précoce: un risque accru de diabète de type 2**

Auteur, année, référence, pays	Byung-Joon Ko, 2025, JAMA Netw Open. 2025;8(1): e2455388. Corée
Objectifs Méthode	Étudier si l'âge de la ménopause et la ménopause prématurée sont associés à l'incidence du DT2 chez les femmes coréennes ménopausées.  Etude de cohorte basée sur la population menée auprès d'un échantillon national représentatif de la base de données du Service national coréen d'assurance maladie de  Le suivi médian était de 8,4 (8,1-8,7) ans. Les données ont été analysées
Population	1 125 378 femmes ménopausées sans DT2 qui se sont inscrites en 2009. 10,1% des femmes de la cohorte ont reçu un diagnostic de diabète de type 2 au moins un an après l'inclusion.
Critère de jugement	Le critère principal était le DT2 incident. Une analyse multivariée a été utilisée pour estimer les rapports de risque (RR) et les IC à 95 % pour le DT2 incident en fonction de l'âge à la ménopause, en tenant compte des facteurs de confusion potentiels.

<p>Résultats</p>	<p>Les femmes dont la ménopause était survenue précocement (avant 40 ans) avaient un risque supérieur (HR 1,13 ; 1,08-1,18) de DT2 par rapport à celles ménopausées à l'âge de 50 ans ou plus. Et les femmes ménopausées à 40 - 44 ans avaient également un très léger sur-risque (HR 1,03 ; 1,00-1,06) de DT2.</p> <p>Après ajustement sur des facteurs sociodémographiques, cardiométaboliques, reproductifs, psychiatriques, ou encore de mode de vie, un âge plus jeune à la ménopause a bel et bien été associé à un risque accru de développer un DT2 par la suite (P &lt; 0,001). Le risque était paradoxalement accru chez les femmes présentant un faible IMC à</p>
<p>Commentaires Niveau de preuve = 2</p>	<p>Dans cette étude, la ménopause précoce et prématurée a été associée à un risque plus élevé de DT2, soulignant la nécessité de stratégies de prévention ciblées visant à prévenir ou à retarder le DT2 chez les femmes ménopausées</p>

La ménopause prématurée et la IOP ont été systématiquement associées à un risque accru de MCV et de mortalité maternelle dans les études de haute qualité dans le tableau (58,66,112). Par exemple, une méta-analyse de Muka a évalué la relation entre la ménopause prématurée et les MCV chez 190 588 femmes, démontrant un risque accru de MCV et de mortalité par MCV (66).

L'ensemble de ces résultats suggèrent que des antécédents de ménopause prématurée peuvent aider à identifier les personnes devant faire l'objet d'un dépistage et d'une surveillance rapprochée afin d'orienter la prévention ciblée des maladies cardiovasculaires.

## B-5. Syndromes des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques est la cause la plus fréquente d'infertilité chez les femmes et se manifeste souvent pendant l'adolescence

C'est le trouble endocrinien le plus répandu chez les femmes en âge de procréer, touchant environ 5 à 20 % des femmes dans le monde [113]. Cette maladie se caractérise par des ovaires polykystiques à l'échographie, des menstruations irrégulières et un hyperandrogénisme.

Les femmes atteintes du SOPK sont plus susceptibles de présenter des facteurs de risque classiques de MCV, notamment l'hypertension, la résistance à l'insuline, le syndrome métabolique, un IMC élevé et la dyslipidémie

Les anomalies lipidiques les plus courantes chez les femmes atteintes du SOPK sont des taux élevés de triglycérides (TG), de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C), de cholestérol à lipoprotéines de très basse densité (VLDL-C) et de faibles taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C)

Une méta-analyse de 30 études qui a apparié les femmes en fonction de leur poids a montré que les femmes atteintes de SOPK avaient un taux de LDL-C plus élevé de 12,6 mg/dL (IC 95 % 9,5-15,7), des taux de TG plus élevés de 26,4 mg/dL (17,2-35,5) et des taux de HDL-C plus faibles de 6,4 mg/dL (3,7-9,1) par rapport aux femmes appariées en fonction de l'âge qui n'avaient pas de SOPK [13]. Lorsqu'elles sont appariées en fonction de l'IMC, les femmes atteintes de SOPK ont des taux de LDL-C et de non-HDL-C plus élevés de 9,2 mg/dL (6,1-12,4) et de 16,3 mg/dL (13,7-18,9) que les femmes non atteintes de SOPK (114).

Des données contradictoires ont été recueillies sur la question de savoir si le SOPK augmente indéfiniment le risque d'événements cliniques liés aux maladies cardiovasculaires. Une méta-analyse de 2017 portant sur huit études réalisées auprès de 128 977 femmes âgées de 36 à 71 ans, avec une durée de suivi moyenne de 10 à 40 ans, a suggéré que le SOPK était associé à une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral [OR 1,36 (IC à 95 % 1,09-1,70) ; p= 0,007] [115].

Une méta-analyse récente de Zhang et al. a démontré que le risque regroupé d'événements cardiovasculaires était plus élevé chez les femmes atteintes de SOPK que chez les autres, y compris un risque accru d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (tableau 1) (116).

De même, une méta-analyse d'Okoth et al. a révélé que le SOPK était associé à un risque 30 % plus élevé de MCV globale, y compris de risque d'IC et d'AVC (tableau 1) (117.)

Ces associations notables peuvent s'expliquer par la relation entre le SOPK et l'épaisseur de l'intima-média de la carotide (EIMC) et le calcium de l'artère coronaire (CAC) (118). Les femmes atteintes de SOPK ont en effet une EIMC et une CAC plus importantes, même après ajustement de l'IMC, par rapport aux femmes non atteintes de SOPK (77, 87,).

Bien qu'il existe une hétérogénéité entre les études, des études prospectives ont également constaté que le SOPK entraînait un excès de risque d'environ 20 à 40 % pour les événements cardiovasculaires incidents après ajustement des facteurs confondants [113,119].

## B-6. Maladies auto-immunes

Les maladies inflammatoires et auto-immunes systémiques, telles que lupus érythémateux disséminé (LED), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le psoriasis, sont plus fréquentes chez les femmes et ont montré une association évidente avec un risque accru d'infarctus et de mortalité par MCV (120,121). Par exemple, une méta-analyse réalisée par Li et al. a mis en évidence un risque élevé de MCV pour les deux sexes en cas d'antécédents de LED, bien que ce risque soit disproportionnellement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (120).

En outre, l'analyse de l'étude Framingham Offspring suggère que les femmes en âge de procréer atteintes de LED sont 50 fois plus susceptibles d'avoir un infarctus du myocarde par rapport aux individus de la même tranche d'âge (122).

Le risque de mortalité par MCV est 50 % plus élevé chez les personnes atteintes de PR que dans la population générale (82). Les personnes atteintes de PR sont également deux fois plus susceptibles de développer une MCV, avec un taux de mortalité de 50 % supérieur à celui des personnes non atteintes de PR (85). C'est pourquoi les recommandations de prévention de l'ESC suggère de multiplier le risque estimé de MCV par un facteur de 1,5 pour les patients atteints de PR (123).

On a émis l'hypothèse que le lien entre les troubles inflammatoires systémiques et les MCV était dû au rôle pathologique que joue l'inflammation dans la progression de l'athérosclérose

Les niveaux plus élevés d'inflammation systémique observée dans les maladies auto-immunes favorise en effet le dysfonctionnement endothélial, la rigidité artérielle, l'athérosclérose prématurée, le dysfonctionnement microvasculaire coronarien et l'instabilité avancée de la plaque (124)

Le traitement par des agents anti-inflammatoires tels que les statines, le canakinumab, antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 $\beta$ , et la colchicine améliore les résultats en matière de MCV dans diverses cohortes (125,126). Les statines atténuent en effet la production de cytokines et chémokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF) et engendrent une diminution de l'expression de molécules impliquées dans l'adhésion (VCAM-1).

Les recommandations de prévention de l'ESC de 2021 et de l'ACC/AHA de 2019 discutent toutes deux de la nécessité de prendre en compte les conditions inflammatoires chroniques lorsqu'il s'agit de décider s'il convient d'entreprendre des interventions préventives pour réduire le risque de MCV (56,123,127).

Une meilleure prise en charge du risque CV est indiquée chez les patients souffrant de maladies systémiques inflammatoires, si l'on veut améliorer l'espérance de vie de cette population. Au vu des évidences à disposition actuellement, il paraît raisonnable : 1) de viser un contrôle rapide de l'activité inflammatoire par des thérapies adéquates et 2) de suivre des stratégies préventives ayant fait leurs preuves dans d'autres populations. En raison du risque accru de complications CV dans cette population, il est conseillé de considérer la présence

d'une maladie auto-immune comme un FRCV indépendant supplémentaire, que l'on devrait intégrer dans l'estimation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires (128).

## B-7. Santé mentale, dépression, anxiété

De nombreux facteurs psychosociaux, comportementaux et liés au mode de vie ont également été étudiés ; ils affectent les femmes de manière disproportionnée et constituent des facteurs de risque importants pour les maladies cardiovasculaires précoces (128).

La dépression, par exemple, est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et constitue un facteur de risque reconnu d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiaque, une étude faisant état d'un risque attribuable d'infarctus du myocarde aigu de 9 % dû à la dépression (128-131).

Une étude prospective a démontré que la dépression est un facteur de risque indépendant de MCV chez les femmes et, en outre, certaines données suggèrent que la force de l'association entre la dépression et la maladie coronarienne est plus importante que celle conférée par les facteurs de risque traditionnels (132).

Une autre étude portant sur des personnes atteintes de coronaropathie a montré qu'une détresse psychologique plus importante était associée au développement des MCV chez les femmes uniquement, et non chez les hommes (133).

Les recherches sur d'autres facteurs psychosociaux auxquels les femmes sont plus exposées, notamment les antécédents d'abus sexuels et physiques, le stress psychologique et l'état de stress post-traumatique, ont également été postulés comme des facteurs de risque importants de MCV (128,134).

## B-8. Traitements hormonaux substitutifs post-ménopausiques

Le retard dans l'apparition des MCV chez les femmes par rapport aux hommes semble dû aux effets cardioprotecteurs des œstrogènes endogènes, les femmes présentant deux phases de risque cardiovasculaire au cours de leur vie. Avant la ménopause, les femmes sont protégées des manifestations cliniques des MCV par rapport aux hommes, alors qu'après la ménopause, les complications des MCV dépassent celles des hommes. Bien que l'incidence des MCV augmente avec l'âge chez les femmes comme chez les hommes, l'incidence des MCV en fonction de l'âge est deux à six fois plus élevée chez les femmes ménopausées que chez les femmes préménopausées dans la tranche d'âge <40-54 ans (135)

Toutes les données actuellement publiées indiquent que les effets du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) sont déterminés par le moment où il est instauré, en fonction de l'âge et/ou du temps écoulé depuis la ménopause, de la santé sous-jacente du tissu cible et de la durée du traitement.

Ce moment a été élaborée sur la base de l'"hypothèse de l'endothélium sain", qui rend compte de la dualité des effets des œstrogènes sur la progression naturelle de l'athérosclérose. Selon cette hypothèse, les œstrogènes exercent les effets bénéfiques précoces du THS sur l'endothélium sain, mais des effets néfastes sur les plaques établies (135).

Peu après la publication des premiers résultats de l'essai WHI (Women's Health Initiative) (136), dont les résultats n'ont pas confirmé de manière concluante les avantages cardiovasculaires des THS pour la ménopause, on a reconnu que la discordance entre l'association du THS et l'évolution des maladies cardiovasculaires dans les essais contrôlés randomisés (ECR) et les études d'observation était probablement due aux différences considérables entre les populations de femmes étudiées dans les deux modèles d'étude (135).

**Tableau 14: Women's Health Initiative Study**

Auteur, année, référence, pays	Rossouw JE, Women's Health Initiative randomized controlled trial, JAMA 2002;288(3):321-33
Objectifs Méthode	Évaluer les principaux avantages et risques du traitement hormonal substitutif (THS) le plus couramment utilisée aux États-Unis. (œstrogènes équins 0,625 mg/ +acétate de médroxyprogestérone, 2,5 mg/j = 1cp/j) Essai de prévention primaire contrôlé randomisé (durée prévue : 8,5 ans)
Population	16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans et dont l'utérus était intact au départ . Groupe A : 8506 (Estrogen+Progestin) et groupe B : 8102 (Placebo) 33% ont entre 50et 59 ans,45% entre 60et 69 ans, et 21% entre 70 et 79 ans dans les 2 groupes.
Critère de jugement	Le critère principal est maladie coronarienne (infarctus du myocarde non fatal et décès par maladie coronarienne). Le cancer du sein invasif étant le principal résultat indésirable. Un indice global résumant l'équilibre entre les risques et les bénéfices incluait les deux résultats primaires plus l'AVC, l'embolie pulmonaire (EP), le cancer endométrial, le cancer colorectal, la fracture de la hanche et le décès dû à d'autres causes.
Résultats	Arrêt prématuré de l'étude à 5,2 ans car l'indice global révélait que les risques dépassaient les bénéfices. Les rapports de risque estimés (RR) (IC à 95 %) étaient les suivants : 1,22 (1,09-1,36) pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires (maladies artérielles et veineuses) ;1,29 (1,02-1,63) pour les coronaropathies ; 1,03 (0,90-1,17) pour l'ensemble des cancers ;0,76 (0,69-0,85) pour l'ensemble des fractures ; 0,98 (0,82-1,18) pour la mortalité totale ;1,15 (1,03-1,28) pour l'indice global.

**Commentaires**  
Niveau de  
preuve = 1

Les risques globaux ont dépassé les bénéfices de l'utilisation de l'association œstroprogestative pendant un suivi moyen de 5,2 ans chez les femmes ménopausées et en bonne santé. La mortalité toutes causes confondues n'a pas été affectée au cours de l'essai. Les résultats indiquent que ce régime ne devrait pas être instauré ou poursuivi pour la prévention primaire des maladies coronariennes.

*Cette étude a cependant été réalisée chez des femmes majoritairement à distance de la ménopause (plus de 10 ans), d'âge moyen de 63 ans et dont 2/3 étaient en surpoids, dont 1/3 d'obèses, expliquant notamment la plus grande fréquence des accidents cardio-vasculaires chez les femmes traitées par rapport à celles ayant reçu le placebo. De plus, les doses d'hormones administrées étaient importantes pour cet âge.*

Dans deux méta-analyses, Salpeter et al. ont montré que, par rapport au placebo, le THS réduisait significativement la mortalité toutes causes confondues de 39 % (intervalle de confiance (IC) à 95 %, 5 %-61 %) dans 30 ECR et réduit les maladies cardiovasculaires de 32 % (IC à 95 %, 4 %-52 %) dans 23 ECR lorsqu'il est administré à des femmes âgées de moins de 60 ans et/ou à des femmes âgées de plus de 60 ans. <10 ans depuis la ménopause (137,138).

Le DOPS est le seul essai clinique randomisé à reproduire fidèlement les populations de femmes dans les études d'observation (139). Les femmes de l'étude DOPS en moyenne 50 ans et 7 mois après la ménopause, avec un IMC moyen de 25,2 kg/m<sup>2</sup> lorsqu'elles ont été randomisées pour recevoir un THS ou ne pas en recevoir. En outre, l'étude DOPS offre la plus longue durée de THS randomisée que toute autre étude de ce ECR à ce jour. Les MCV ont été réduites de 52 % (rapport de risque (HR), 0,48 ; IC à 95 %, 0,27-0,89) après 10 ans de THS randomisé par rapport à l'absence de THS et réduites de 39 % (HR, 0,61 ; IC à 95 %, 0,39-0,94) après 16 ans de suivi total (10 ans de traitement randomisé et 6 ans de suivi post-intervention)

Par contre l'analyse de la base de données Cochrane de 2015 a montré que l'utilisation d'un THS post-ménopausique était associée à un risque accru de 24 % d'accident vasculaire cérébral, de thrombo-embolie veineuse (RR 1,92, IC à 95 %, 1,36-2,69) et d'embolie pulmonaire (RR 1,81, IC à 95 %, 1,32-2,48). Cependant celles qui ont commencé l'hormonothérapie moins de 10 ans après la ménopause présentaient un taux de mortalité (RR :0,70, IC 95 % 0,52 à 0,95, preuves de qualité modérée) et de maladie coronarienne (composite de décès de cause cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non mortel) plus faible (RR : 0,52, IC à 95 % 0,29 à 0,96 )(140).

**Tableau 15 : Cochrane 2015**

Boardman HM,2015, Cochrane Database Syst Rev. 2015  
Mar10;2015(3):Cd002229 0;2015(3):Cd002229

<p>Objectifs</p> <p>Méthode</p>	<p>Évaluer les effets du THS pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez les femmes ménopausées et déterminer s'il existe des effets différents selon qu'elle est utilisée en prévention primaire ou secondaire.</p> <p>Les objectifs secondaires étaient d'entreprendre des analyses pour évaluer l'impact du temps écoulé depuis la ménopause avant le début du traitement (<math>\geq 10</math> ans contre <math>&lt; 10</math> ans), et lorsque ces données n'étaient pas disponibles, utiliser l'âge des participants à l'essai au départ comme indicateur (<math>\geq 60</math> ans contre <math>&lt; 60</math> ans) ; et évaluer les effets de l'ancienneté d traitement.</p> <p>Méta-analyse avec calcul du rapport de risque (RR) et intervalle de confiance (IC) à 95% pour chaque résultat</p>
<p>Population</p>	<p>L'analyse comprend 19 essais portant sur un total de 40 410 femmes ménopausées.</p> <p>Groupe A : THS 20 517 pts et Groupe B : Placebo 19 893 pts.</p> <p>L'âge moyen est de 64 ans</p>
<p>Critère de jugement</p>	<p>Critères primaires : Décès toutes causes, décès cardiovasculaires, infarctus non fatal, AVC, Angor</p> <p>Critères secondaires : Thrombo embolie veineuse (Veine et embolie pulmonaire),revascularisation (pontage ou angioplastie).</p>
<p>Résultats</p>	<p>le risque d'AVC est plus élevé dans le groupe A en prévention primaire et secondaire combinée (RR 1,24, IC à 95 % 1,10 à 1,41). Les événements thromboemboliques veineux ont augmenté (RR 1,92, IC à 95 % 1,36 à 2,69), de même que les embolies pulmonaires (RR 1,81, IC à 95 % 1,32 à 2,48). Par contre au global peu effet protecteur pour la mortalité toutes causes, mortalité cardiovasculaire, infarctus ou revascularisation.</p> <p>Le sous-groupe qui a commencé l'hormonothérapie moins de 10 ans après la ménopause présentent un taux de mortalité (RR 0,70, IC 95 % 0,52 à 0,95) et de maladie coronarienne (composite de décès de cause cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non mortel) plus faible (RR 0.52, IC à 95 % 0,29 à 0,96), bien qu'ils soient toujours exposés à un risque accru de thrombo-embolie veineuse (RR 1,74, IC à 95 % 1,11 à 2,73) par rapport au placebo ou à l'absence de traitement.</p> <p>Chez celles qui ont commencé le traitement plus de 10 ans après la ménopause il n'y a pas d'effet sur la mortalité ou les maladies coronariennes entre les groupes, mais il y a un risque accru d'AVC (RR 1,21, 95 % CI 1,06 à 1,38) et de thrombo-embolie veineuse (RR 1,96, 95 % CI 1,37 à 2,80).</p>

Commentaires  
Niveau de  
preuve = 1

Ces résultats semblent donc indiquer que le traitement par hormonothérapie chez les femmes ménopausées en général, que ce soit pour la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires, n'apporte que peu ou pas de bénéfices et entraîne une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et d'événements thromboemboliques veineux

Au total, chez les femmes âgées de moins de 60 ans et/ou ménopausées ou proches de la ménopause, le THS réduit donc de manière significative les troubles vasomoteurs et a un impact qui reste modéré et nuancé sur la mortalité toutes causes confondues et les maladies cardiovasculaires (MCV).

Par contre le THS doit être évité chez les femmes présentant une MCV connue, un trouble de la coagulation, un cancer du sein ou si le score de risque à 10 ans est élevé. La prudence est de mise lors de la prescription d'un THS à des femmes présentant des facteurs de risque connus de MCV.

#### Tableau 17 : Bénéfices et risques du THS (141)

	<p>Bénéfices et risques de l'hormonothérapie de la ménopause (HM) pour les femmes dont l'âge de la ménopause est supérieur à 45 ans et du traitement hormonal substitutif pour les femmes en ménopause précoce (&lt;45 ans) et les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP, &lt;40 ans).</p> <p>Consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists</p> <p>European Heart Journal (2021) 42, 967–984</p>
--	---

## Avantages

L'HM est le traitement le plus efficace des symptômes de la ménopause

L'HM systémique et topique (vaginale) est efficace pour le syndrome génito-urinaire de la ménopause .

L'HM prévient la perte osseuse postménopausique.

L'HM peut contribuer à la prise en charge des troubles de l'humeur résultant de la ménopause.

L'HM peut réduire les maladies cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues chez les femmes âgées de moins de 60 ans et dans les 10 ans suivant la ménopause.

L'instauration précoce de l'HM après la ménopause est la plus bénéfique pour la santé cardiovasculaire.

Chez les femmes souffrant d'une IOP, l'utilisation d'un THS jusqu'à l'âge moyen de la ménopause est recommandée pour les symptômes de la ménopause, les MCV, l'ostéoporose et le déclin cognitif.

Le THS à court terme (jusqu'à 4 ans) chez les femmes ayant subi une salpingo-ovariectomie réduisant les risques (SO) n'augmente pas le risque de cancer du sein et réduit les effets à long terme de la ménopause précoce.

## Risques

L'HM à base d'œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre. L'HM par voie orale, mais non par voie transdermique, augmente le risque de TEV.

Le risque d'accident vasculaire cérébral associé à l'HM est légèrement élevé, le risque étant moindre avec les préparations transdermiques qu'avec la thérapie orale.

L'HM, en particulier lorsqu'elle contient des progestatifs, peut être associée à un risque accru de cancer du sein. Ce risque dépend du type de progestatif et semble se dissiper à l'arrêt de l'HM.

L'utilisation de l'HM chez les personnes âgées de plus de 65 ans peut entraîner une détérioration des fonctions cognitives.

L'HM n'est pas recommandée chez les femmes présentant un risque cardiovasculaire élevé et après un événement cardiovasculaire antérieur.

## B-9 Traitement du cancer du sein

Les antécédents de cancer du sein et les traitements associés peuvent laisser présager l'apparition plus précoce de MCV. L'irradiation du sein gauche est associée en effet à un risque accru de coronaropathie voire de fibrose myocardique ou de péricardite constrictive et le traitement par des agents thérapeutiques tels que les anthracyclines et le trastuzumab augmente le risque de cardiomyopathie et d'insuffisance cardiaque (77,142). Le trastuzumab, principalement utilisé dans le traitement des cancers du sein HER2-positifs, contribue au dysfonctionnement cardiaque, en particulier lorsqu'il est administré en même temps que les anthracyclines (143,144). Des études suggèrent même qu'une réduction modérée mais continue de 4% de la FEVG persiste trois ans après le traitement par anthracycline (145).

Compte tenu de plusieurs facteurs de risque communs au cancer et aux maladies cardiovasculaires, tels que le tabagisme, l'obésité, l'hypertension et le stress oxydatif, il est possible d'élaborer des stratégies préventives communes afin de réduire le risque de

morbidity et de mortalité lié à ces deux maladies (146).

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein se doit maintenant d'être globale, et non plus organo-centrée sur le sein. Plusieurs phénomènes s'associent (facteurs de risque cardiovasculaire commun aux facteurs de risque de cancer existant en pré traitement et se majorant au décours du traitement, cancer lui-même, traitement du cancer) pour majorer le risque CV de ces patientes. Leur prise en charge doit donc inclure la modification en profondeur de leur mode de vie et la surveillance CV au long court

Un meta analyse de 33 études comptant 3285 patients a révélé un effet cardioprotecteur avec une meilleur amélioration de la FEVG chez les patients sous spironolactone, énalapril, nebivolol et statines par rapport un groupe témoin (147).

Les résultats d'une méta-analyse incluant sept études observationnelles (N = 2 262 patientes atteintes d'un cancer) sur l'utilisation de statines chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ont démontré une réduction significative du risque de cardiotoxicité (RR= 0,46, IC à 95 % (0,31-0,67); p<0,01). défini comme l'incidence d'une insuffisance cardiaque ou d'une diminution  $\geq 10$  % de la FEVG par rapport à la valeur de base jusqu'à une valeur absolue de < 55 %) (148).

**Tableau 16 : Traitements cardio-protecteurs des chimiothérapies anti-cancéreuses**

Auteur, année, référence, pays	Mir A,2023, Cardiooncology. 2023; 9: 10-44. USA
Objectifs Méthode	Examiner le rôle des traitements cardio-protecteurs chez les patients Sous chimiothérapie anti cancéreuse. Meta-analyse d'essais randomisés contrôlés
Population	33 études pour un total de 3285 patients recevant un traitement par chimiothérapie cardio toxique (antracycline et cancer du sein majoritaire). Traitement cardioprotecteurs étudiés : Spironolactone,Enalapril,Beta bloquants,
Critère de jugement	Variation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), Insuffisance cardiaque,BNP, Troponine

<p>Résultats</p>	<p>1- FEVG : la meilleure protection est obtenu par la spironolacone (MD=12,8,95% CI (7,9-17,7)) suivi par Enalapril ( MD = 7.62, 95% CI [5.31; 9.94]), Nebivolol (MD = 7.30, 95% CI [2.39; 12.21]), Statine (MD = 6.72, 95% CI [3.58; 9.85]).</p> <p>2- IC: l' Enalapril montre le meilleur effet protecteur pour l'IC (RR = 0.05, 95% CI [0.00; 0.75]), followed by Enalapril and Carvedilol (RR = 0.24 95% C [0.07; 0.8]), Compare au groupe control. (p = 0.1577, I2 = 45.9%).</p> <p>3-BNP : l'analyse montre que la baisse la plus importante est obtenue avec l'Enalapril (MD=-49.00, 95% CI [-68.89;-29.11]), suivi par spironolactone (MD=-16.00, 95% CI [-23.9;-8.10]).</p> <p>4-Troponine : la reduction la plus significative est due à la spironolactone(MD = - 0.01, 95% CI [- 0.02; - 0.01]).</p>
<p>Conclusion Niveau de preuve = 2</p>	<p>Cette analyse affirme que les IEC, les antagonistes de l'aldostérone, les statines, et les bêtabloquants peuvent atténuer de manière significative la cardiotoxicité induite par la chimiothérapie. La spironolactone a montré l'amélioration la plus marquée de la FEVG, ce qui plaide en faveur de son utilisation dans cette population.</p>

*Ces résultats justifie de futures études cliniques examinant les effets cardioprotecteurs de la thérapie de remodelage cardiaque chez les patients cancéreux traités par des agents chimiothérapeutiques.*

La surveillance cardiaque des patients traités par trastuzumab (Herceptin) et antracycline est essentielle, car ces médicaments, utilisé principalement dans le traitement du cancer du sein peuvent avoir donc des effets néfastes sur la fonction cardiaque.

Il est recommandé que la gestion de ces patients soit effectuée par une équipe

pluridisciplinaire, incluant oncologues et cardiologues, pour optimiser le traitement tout en minimisant les risques cardiovasculaires.

## **B-10 Migraine**

Les migraines sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes et, plus précisément, la prévalence des migraines avec aura visuelle est présente chez 2 à 10 % des femmes contre 1 à 4 % des hommes.

Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique est au moins deux fois plus élevé chez les femmes souffrant de migraines avec aura visuelle, ce qui a été bien établi dans la littérature (149). L'aura migraineuse est due à une onde cérébrale appelée dépression corticale envahissante, qui se propage lentement le long du cortex cérébral. Elle survient car le cortex cérébral des sujets migraineux avec aura est plus excitable. Elle est peut être déclenchée par une ischémie microvasculaire, des altérations du flux sanguin cérébral, une vasoréactivité et un dysfonctionnement vasculaire (150).

La migraine avec aura augmente le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde, surtout chez les femmes jeunes, même si ce risque reste très faible. (151).

Toutefois, il peut être encore augmenté en cas de tabagisme et de contraception oestroprogestative. Ceci explique pourquoi il est important de ne pas fumer et pourquoi la contraception comportant des œstrogènes est contre indiquée dans la migraine avec aura. (123). Bien qu'étant donné l'âge moyen plus jeune des patients souffrant de migraines, le risque absolu de contribution de la migraine aux maladies cardiovasculaires soit faible au niveau individuel, les recommandations de l'ESC concernant la prévention en fait un élément pertinent à prendre en compte lors de l'examen de la prévention cardiovasculaire au niveau de la population (123).

## **B-11 VIOLENCES et MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

Les femmes ayant subi des violences physiques ou psychiques ont une augmentation significative de maladie cardiovasculaire (152-154). La violence domestique (VD) à l'égard des femmes est un problème majeur de santé publique. La prévalence de l'exposition à la VD au cours de la vie dans la population féminine est estimée à 27,1 % (152). Elle n'est que 3% dans une population masculine (155).

En France, selon les données de l'Observatoire National des Violences faites aux Femmes, environ 1 femme sur 6 a déjà subi des VD physiques ou sexuelles au cours de sa vie (156).

Une cohorte rétrospective a rapporté des résultats à propos de 18547 femmes exposées à des

VD comparées à 72 231 femmes non exposées d'âge et de mode de vie identiques. Il en résulte une plus grande fréquence des maladies cardiovasculaires (RR :1.31 ;95% CI, 1.11–1.55; P=0.001), de diabète de type 2 (RR : 1.51; 95% CI, 1.30–1.76 ; p<0,001) et de mortalité toutes causes (RR: 1.44; 95% CI, 1.24–1.67 ; P<0.001). Ce résultat n'apparaît pas pour l'hypertension (RR: 0,99 ; IC à 95 %, 0,88-1,12 ; P= 0,873) (152).

Le lien physiopathologique entre la VD et les maladies cardiovasculaires est complexe et peu clair. On pense que la réaction de stress élevée, aiguë et soutenue, déclenchée par les VD peut compromettre les systèmes neuroendocrinien et immunitaire et induire des changements dans la structure cérébrale, entraînant un risque accru de divers troubles physiques et psychologiques. Le stress chronique lié à la violence physique peut déclencher une inflammation systémique persistante, un facteur de risque clé pour le développement de l'athérosclérose et d'autres maladies cardiovasculaires. À l'instar des survivants d'abus dans l'enfance, les femmes ayant subi des VD semblent présenter des niveaux élevés de CRP (protéine C-réactive) dans leur plasma et leurs glandes salivaires, qui peuvent être associés au développement de maladies cardiométaboliques ; toutefois, peu de recherches sur ce sujet ont été menées dans une population exposée à la VD. Un consensus récent sur l'association entre l'adversité dans l'enfance et le développement cardiométabolique ultérieur a considéré que la relation peut être liée à trois voies qui peuvent se produire à la suite d'un abus : l'adoption de mauvais comportements de style de vie (inactivité physique, mauvaise alimentation, sommeil perturbé, abus de substances et tabagisme) ; la mauvaise santé mentale ; et l'altération des systèmes immunitaire, métabolique, neuroendocrinien et nerveux autonome.(157).

L'existence de ces violences physiques doit donc être considérée comme un facteur de risque supplémentaire à rechercher à l'interrogatoire comme les autres facteurs de risque.

## 2- SPÉCIFICITÉ DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE CHEZ LA FEMME

Les maladies cardiovasculaires constituent la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité en France mais elles restent la première cause chez les femmes, loin devant le cancer du sein. Des registres nationaux ont démontré une inégalité dans la prise en charge de l'infarctus chez la femme entraînant une surmortalité (158-159).

Lorsqu'un infarctus du myocarde survient, les registres français ont montré un retard de 30 min dans la prise en charge de la femme par rapport à l'homme (158). Ce délai correspond principalement au temps écoulé entre le début d'apparition des symptômes et le contact médical, dit « délai patient ». Le délai relatif à la prise en charge médicale, dit "*doors-to-balloon*", est également impacté, avec + 7 minutes, mais cette différence ne persiste pas de manière constante après ajustement sur les différences notables liées à l'âge et aux différentes comorbidités.

Par ailleurs, 20% des femmes vont aller dans un service d'accueil des urgences ou chez leur généraliste car l'appel aux services d'urgences n'a pas été suivi d'effet (160).

On constate en outre que le délai entre cette prise en charge et la revascularisation coronaire est plus long chez la femme que chez l'homme (159,161).

Les femmes bénéficient également de moins d'approche invasive que les hommes, malgré la preuve du bénéfice semblable de l'angioplastie chez les femmes.

Enfin, la mortalité hospitalière globale est de 9.6% chez la femme contre 3.9% chez l'homme ( $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, le sexe est un facteur prédictif de mortalité au même titre que l'âge et le diabète (159).

La différence de mortalité entre hommes et femmes en post IDM fait l'objet d'un débat : est-ce imputable à leur âge plus avancé, leurs comorbidités plus nombreuses, ou serait-ce lié à des facteurs biologiques intrinsèques au sexe féminin, à l'origine de complications hémorragiques plus fréquentes et des réponses aux thérapeutiques différentes

**Tableau 17 : Meta registre Français 2005-2012**

Auteur, année, référence, pays	Manzo-Silberman 2018 Int J Cardiol.2018;262:1-8. France
Objectifs Méthode	Déterminer si le sexe a un impact sur les délais de prise en charge de l'IDM et sur la mortalité hospitalière Mise en place d'un registre spécifique concernant les données démographiques, les délais de prise en charge, les traitements et la mortalité hospitalière à partir de 7 registres français entre janvier 2005 et décembre 2012
Population	Tous les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST ont été inclus dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes et le premier contact médical avec une unité mobile de soins intensifs ou un service d'urgence d'un hôpital disposant d'un service d'intervention coronarienne percutanée. 16 733 patients ont été inclus, dont 4021 femmes (24 %).
Critère de jugement	<b>Critères primaires</b> : délais début des symptômes et appel au service d'urgence, délais entre hospitalisation et revascularisation, temps global d'ischémie. L'influence du sexe sur ces délais est effectuée avant et après ajustement à l'âge et aux facteurs de risque. <b>Critères secondaires</b> : mortalité hospitalière avec influence du sexe, des facteurs de risque, de la thérapeutique et des délais.

<b>Résultats</b>	<p>Les femmes étaient significativement plus âgées (âge moyen 70,6 vs 60,6), avec des taux plus élevés de diabète (19,6% vs 15,4%) et d'hypertension (58,7% vs 38,8%).</p> <p>Le délai d'appel initial est plus long chez les femmes quelque soit l'âge avec une différence moyenne ajustée de 14,4 min (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Le délai hospitalisation-revascularisation est indentique dans les 2 sexes. Par contre il y a moins de revascularisation chez les femmes (11,6% vs 18,3%).</p> <p>La mortalité hospitalière est 2,4 fois plus élevée chez les femmes (9,6% vs 3,9%). Ce désavantage a persisté après ajustement pour l'âge, la stratégie thérapeutique et le délai, avec un rapport de risque ajusté de 1,85 (1,32-2,61).</p>
<b>Commentaires</b> Niveau de preuve = 1	<p>Ce registre de 16 733 patients consécutifs en vie réelle ayant subi un IDM dans des registres prospectifs sur une longue période indique clairement des divergences liées au sexe, mettant en évidence des retards cliniquement significatifs dans la prise en charge.</p> <p>La mortalité hospitalière plus élevée n'a pas totalement expliquée par les caractéristiques cliniques ou les retards. Des études dédiées aux mécanismes spécifiques qui sous-tendent ce désavantage féminin sont obligatoires pour réduire cet écart entre les sexes.</p>

Ainsi la disparité de prise en charge se manifeste par un retard de l'appel de la femme aux services d'urgences, un retard de diagnostic des services d'urgences, un traitement non optimal post infarctus et une réadaptation peu utilisée. Une étude qualitative a montré que les femmes, et en particulier les plus jeunes, n'évaluaient pas correctement leur risque cardiovasculaire, ce qui contribue à retarder l'identification des symptômes de l'infarctus et a donc un impact sur leur prise en charge (162-163).

**Tableau 18 : Meta registre Français 2005-2012**

Prise en charge IDM	Hommes (n=12712)	Femmes (n=4021)	p
Utilisation d'un n° d'appel d'urgence (%)	68,7	63,5	<0.001
Aspirine pré-hospitalière (%)	94,9	93,4	0.018
P2Y12 pré-hospitalière (%)	87,7	85,0	0.004

GPIIb/IIIa inh. pré-hospitalière (%)	33,5	28,3	<0.001
--------------------------------------	------	------	--------

<b>Reperfusion</b>				<0.001
Fibrinolyse	6,2	4,4		
ATC Primaire	67,6	66,7		
ATC sauvetage	14,6	10,6		
<b>Pas de reperfusion</b>	<b>11,6</b>	<b>18,3</b>		

*Dans le méta registre français (158), on objective l'augmentation des délais dans la prise en charge de l'infarctus chez la femme ainsi qu'une différence dans le traitement initial, avec significativement moins de reperfusion*

## 2A. Spécificités Anatomiques de l'infarctus chez les femmes

Les artères coronaires des femmes sont généralement plus petites et plus sinueuses que celles des hommes. Ces différences anatomiques peuvent rendre les procédures d'angioplastie coronaire en urgence plus difficiles et augmenter le taux de complication per et post-procédure (164) En outre, entre 7 % et 32 % des femmes souffrant d'un infarctus n'ont pas de maladie coronarienne obstructive démontrable à l'angiographie (sténose > 50 %) (165). Leur infarctus peut être dû à la rupture et à l'ulcération d'une plaque, à un vasospasme et à une embolie (166-167).

## 2B. Causes particulières de l'infarctus chez les femmes

Certaines causes de l'infarctus sont plus fréquentes chez les femmes, ce qui nécessite une attention spéciale :

- Le syndrome de Takotsubo ou syndrome du cœur brisé) est une maladie cardiaque aiguë dont la présentation clinique ressemble à celle d'un syndrome coronarien aigu. Il se caractérise par une dysfonction temporaire du muscle cardiaque. Le syndrome touche principalement les femmes ménopausées et est souvent précédé d'un stress émotionnel ou physique. Les patients présentant des facteurs prédisposants tels qu'une tumeur maligne ou d'autres comorbidités chroniques sont plus susceptibles de souffrir du syndrome de takotsubo. La pathogénie du syndrome de takotsubo reste discuté. Plusieurs mécanismes physiopathologiques impliquant l'ischémie myocardique (spasme des artères coronaires, dysfonctionnement microvasculaire, toxicité des catécholamines) ont été proposés. Le syndrome est généralement réversible rapidement dans la majorité des cas. Dans de rares cas les patients peuvent développer des complications graves telles que des arythmies, une insuffisance cardiaque. Le traitement consiste le plus souvent en une surveillance en soins intensif sans avoir recours à une revascularisation car le réseau coronaire n'est pas en cause (168).

- La dissection coronaire spontanée (DCS) est rare et se produit lorsqu'un hématome se développe au sein de la média de la paroi des artères coronaires. On observe alors la séparation de la média ou de l'intima-média dont la conséquence est la compression de la lumière de cette artère coronaire. L'infarctus survient lorsque cette compression est complète. La majorité des cas de dissection coronaire spontanée survient chez des femmes, ce qui suggère une prédisposition potentielle. Leur diagnostic et leur traitement sont

plus complexes (169). En particulier la réalisation d'une angioplastie coronaire en urgence doit être proposée uniquement si l'occlusion est complète en raison du risque de diffusion de la dissection lors de l'introduction de matériel dans l'artère coronaire. Devant cette complexité une stratégie la plus conservatrice possible est préconisée si le flux coronaire est suffisant. La Mayo Clinic dispose de la plus grande série de patients atteints de DCS et a rapporté un taux de récurrence élevé de 17 % (survenant uniquement chez les femmes), un taux de mortalité à 10 ans de 7,7 % et un taux élevé d'évènements (décès, récurrence de DCS, IDM et IC) de 47,4 % (170).

**Tableau 19 : Dissection spontanée des coronaires**

Auteur, année, référence, pays	Tweet MS. Circulation 2012 Jul 31;126(5):579-88. (Mayo Clinic) USA
Objectifs Méthode	<p>Connaitre l'incidence, les caractéristiques, les modalités de traitement et les résultats à court et long terme de la dissection spontanée des coronaires (DSC).</p> <p>Etude de cohorte monocentrique</p>
Population	<p>87 patients présentant une DSC confirmée par angiographie. L'âge moyen était de 42,6 ans. 82 % des patients sont des femmes</p>
Résultats	<p>Le mode de découverte est un IDM avec sus-décalage du segment ST dans 49 % d cas.</p> <p>Dans 23% des cas la DSC touche plusieurs vaisseaux coronaires. La prise en charge conservatrice initiale (31 sur 87) et le pontage aorto-coronarien (7 sur 87) ont été associés à une évolution hospitalière sans complication, tandis une angioplastie ransluminale percutanée a été compliquée par un échec technique chez 15 des 43 patientes (35 %) et a entraîné un décès.</p> <p>Au cours d'un suivi médian de 47 mois (intervalle interquartile, 18-106 mois), la DSC est réapparue chez 15 patients, toutes des femmes. Le taux estimé à 10 ans d'évènements cardiaques indésirables majeurs (décès, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde et récurrence de la DSC) était de 47 %.</p> <p>Une dysplasie fibromusculaire de l'artère iliaque a été identifiée de manière fortuite dans 8 des 16 angiographies fémorales (50 %) réalisées avant la pose du dispositif de fermeture et dans les artères carotides de 2 autres personnes présentant une dissection carotidienne.</p>

## Conclusion

La DSC affecte une population jeune, principalement féminine, et se présente fréquemment sous la forme d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Bien que la mortalité hospitalière soit faible quel que soit le traitement initial, l'intervention coronarienne percutanée est associée à des taux élevés de complications. Les risques de récurrence de la DSC et d'événements cardiaques indésirables majeurs à long terme soulignent la nécessité d'un suivi étroit. La dysplasie fibromusculaire est une nouvelle association et un facteur potentiellement causal.

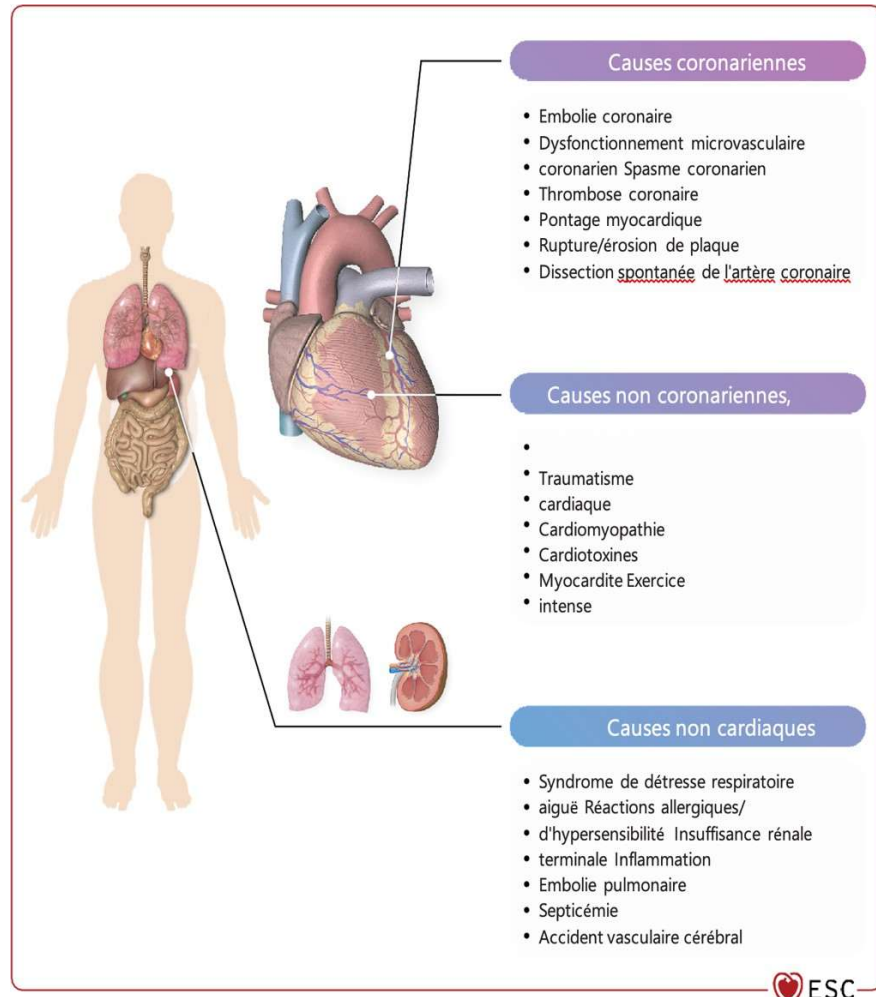
- Infarctus sans obstruction coronaire (MINOCA des Anglo saxons), pouvant être liée à différentes étiologies. (tableau ci-dessous) Cette situation est 2 à 5 fois plus fréquente chez les femmes et représente jusqu'à 8 à 14% % de l'ensemble des infarctus (171,172). La mortalité à 1 et 12 mois est identique aux IDM avec lésions coronaires significatives dans l'étude VIRGO (173). Seule une démarche diagnostique précise associant imagerie endo-coronaire et imagerie en coupe permet de préciser le diagnostic assurant ainsi un traitement adapté.

## Tableau 20 : Étude VIRGO (173)

Auteur, année, référence, pays	Safdar B 2018. Résultats de l'étude VIRGO. J Am Heart Assoc 2018 ;7:e009174
Objectifs Méthode	Comparaison des caractéristiques cliniques et du suivi de patients jeunes atteints d'IDM avec artères coronaires non obstructives (MINOCA) par rapport à un groupe avec atteinte coronaire significative [IM- CAD]) .  Pour les patients atteints de MINOCA fréquence selon le sexe.
Population	Entre 2008 et 2012, l'étude VIRGO (Variation in Recovery : Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients) a recruté de manière prospective des patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde et âgés de 18 à 55 dans 103 hôpitaux, avec un ratio femmes/hommes de 2:1.  Sur les 2 690 patients ayant subi une angiographie, 2 374 (88,4 %) présentaient un infarctus du myocarde (âge moyen 48 ans), 299 (11,1 %) un MINOCA (âge moyen 46 ans) et 17 (0,6 %) n'ont pas été classés.

<p>Résultats</p>	<p>Les femmes avaient cinq fois plus de chances d'avoir un MINOCA que les hommes (14,9 % contre 3,5 % ; OR: 4,84 ; intervalle de confiance à 95 %, 3,29-7,13).</p> <p>Les patients atteints de MINOCA étaient plus susceptibles de ne pas présenter de facteurs de risque cardiaque traditionnels (8,7 % contre 1,3 % ; <math>P &lt; 0,001</math>) mais plus prédisposés à des états hypercoagulables que les patients atteints d'IM-CAD (3,0 % contre 1,3 % ; <math>P = 0,036</math>).</p> <p>Les femmes atteintes d'IDM-AC étaient plus susceptibles que celles atteintes de MINOCA d'être ménopausées (55,2 % contre 41,2 % ; <math>P &lt; 0,001</math>) ou d'avoir des antécédents de diabète sucré gestationnel (16,8 % contre 11,0 % ; <math>P = 0,028</math>).</p> <p>La mortalité à un et 12 mois avec MINOCA et MI-CAD était similaire (1 mois : 1,1 % et 1,7 % [<math>P = 0,43</math>] ; 12 mois : 0,6 % et 2,3 % [<math>P = 0,68</math>], respectivement), tout comme la qualité de vie SAQ ajustée à 12 mois (76,5 contre 73,5, respectivement ; <math>P = 0,06</math>).</p>
<p>Conclusion</p>	<p>Les patients atteints de MINOCA sont plus souvent des femmes, et ont des évolutions cliniques comparables aux patients atteints d'IM-CAD.</p>

<p>ESC 2023</p>	<p>Causes sous-jacentes chez les patients ayant un diagnostic d'infarctus du myocarde sans obstruction coronaire (MINOCA)</p>
-----------------	---



Byrne R, Rossello X, Coughlan JJ et al 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2023; 44 :3720–3826 (174)

Ces causes particulières de l'infarctus nécessitent une reconnaissance précoce et une approche adaptée. Il est essentiel que les personnels soignants soient informés de ces aspects afin d'améliorer la prise en charge. Ces particularités ont en effet un impact sur la revascularisation à la phase aiguë. En effet, les particularités anatomiques peuvent rendre plus difficile la réouverture de l'artère occluse responsable de l'infarctus. Les causes particulières tel que les dissections spontanées vont modifier la façon de réaliser l'angioplastie, les MINOCA ne nécessiteront aucune angioplastie mais un suivi adapté.

## 2C. Impact sociétal

L'impact sociétal sur l'inégalité de prise en charge de l'infarctus chez les femmes est significatif. Plusieurs facteurs sociétaux contribuent à cette inégalité :

**2C-1 Une perception différente des douleurs** : Les femmes sont susceptibles de ressentir des douleurs qui sont dites « normales » (dysménorrhées, douleur de l'accouchement...) à différents moments de leur vie en raison de facteurs hormonaux et d'autres conditions médicales. Cela peut entraîner une sous-estimation des symptômes liés à l'infarctus. C'est pourquoi les patientes victimes d'un infarctus vont minimiser les douleurs thoraciques bien que celles-ci soient présentes dans 92% des cas comme chez l'homme et avec la même intensité. Elles insisteront plutôt sur les signes d'accompagnement comme la dyspnée, la fatigue, les nausées qui sont aussi présents chez l'homme. Cette attitude diffère de celle de l'homme qui va décrire en premier lieu la survenue d'une douleur thoracique, et seulement secondairement les autres signes. Il est donc important que les services SAMU et d'urgence recherchent cette douleur chez la femme par un interrogatoire précis.

En ce qui concerne les symptômes atypiques, leur fréquence augmente avec l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme.

**2C-2 Perception de l'infarctus comme maladie de l'homme** : L'infarctus a longtemps été perçu comme une maladie principalement masculine et non féminine surtout chez la femme jeune non ménopausée. Cette perception erronée peut influencer la manière dont les femmes victimes d'un infarctus du myocarde sont diagnostiquées et traitées entraînant des retards dans la prise en charge. C'est ainsi que les femmes vont faire appel aux services médicaux d'urgence plus tardivement que les hommes, avec souvent l'idée préconçue de ne pas être exposées au risque de faire un infarctus (158,159).

**2C-3 Réseaux de prise en charge** : Il est essentiel d'intégrer une sensibilisation spécifique au genre dans les réseaux de prise en charge médicale, tels que le SAMU et les services médicaux d'urgences pour améliorer la prise en charge. Ces services ne tiennent pas toujours compte des particularités de la présentation clinique de l'infarctus chez les femmes. Ils ne recherchent pas les facteurs de risques spécifiques aux femmes et ne pensent pas à la possibilité qu'une femme non ménopausée puisse être victime d'un infarctus.

Fabien Coisy et al (175), ont réalisé auprès d'un échantillon européen et francophone d'urgentistes une étude analysant la décision de soins d'urgence chez des patients avec un contexte clinique de syndrome coronaire aigu mais représentés seulement par des photos. Cette étude a montré que la décision de réaliser une prise en charge en urgence était significativement moins importante chez la femme.

**Tableau 21 : Perception de prise en charge en fonction du sexe. (175)**

Auteur, année, référence, pays	Montrer si le fait de visualiser une image avec des personnages d'apparence ethnique ou de sexe différents modifie la décision de priorisation dans la zone de triage d'urgence.
Objectifs	les intervenants se sont vu proposer un cas clinique standardisé dans une zone de triage d'urgence. L'image associée a été randomisée parmi huit images standardisées de personnes présentant des douleurs thoraciques et différant par leur sexe et leur apparence ethnique (apparence blanche, noire, nord-africaine et sud-asiatique).
Méthode	Chaque personne a été invitée à répondre à un seul cas clinique, dans lequel le niveau de priorité [de 1 (nécessitant un traitement immédiat) à 5 (pouvant attendre jusqu'à 2 h)] était évalué visuellement. Les classes de priorité 1 et 2 pour les urgences vitales et les classes 3 à 5 pour les urgences non vitales ont été regroupées pour l'analyse.
Population et Critères de jugement	<p>Sur les 1 563 répondants [âge moyen : 36 ± 10 ans ; 867 (55 %) femmes], 777 (50 %) étaient des urgentistes, 180 (11 %) des internes en médecine d'urgence et 606 (39 %) des infirmiers.</p> <p>Les niveaux de priorité pour toutes les réponses étaient de 1 à 5 : 180 (11 %), 686 (44 %), 539 (34 %), 131 (9 %) et 27 (2 %). La priorité déclarée était plus élevée chez les hommes que chez les femmes [62 % contre 49 %, différence de 13 % (intervalle de confiance à 95 % ; IC 8-18 %)].</p> <p>Par rapport aux personnes de race blanche, les patients noirs simulés ont été jugés moins prioritaires [47 % contre 58 %, différence de -11 % (IC à 95 % : -18 % à -4 %)] mais pas les personnes d'apparence sud-asiatique [55 % contre 58 %, différence de -3 % (IC à 95 % : -10 % à -5 %)] et nord-africaine [61 % contre 58 %, différence de 3 % (IC à 95 % : -4 % à -10 %)]. 58 %, différence de -3 % (IC à 95 % : -10 à 5 %) et d'apparence nord-africaine [61 % contre 58 %, différence de 3 % (IC à 95 % : -4 à 10 %)].</p>
Résultats	
Conclusion	Dans cette étude, la visualisation de patients simulés présentant des caractéristiques différentes a modifié la décision de priorisation. Par rapport a hommes les femmes étaient moins susceptibles de recevoir un traitement d'urgence.

## 2D. Augmentation chez la femme jeune

La femme est normalement moins exposée à la survenue d'un infarctus avant la ménopause du fait de la protection hormonale. En conséquence, les femmes qui font un infarctus sont plus âgées que les hommes (73 vs 64 ans  $p < 0,001$ ) et ont plus de facteurs de risque. Dans 46%, les femmes qui font un infarctus ont plus de 4 facteurs de risque contre 19% chez l'homme (176)

Des données récentes sur les patients de moins de 65 ans victimes d'un IDM montrent que le taux brut de réadmission à l'hôpital dans les 30 jours est presque deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes du même âge, même après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion (177).

Ces dernières années, une préoccupation majeure est l'augmentation de 25% de l'incidence de l'infarctus chez les femmes jeunes non ménopausées en France (178), surtout dans la tranche d'âge de 45-64 ans. On retrouve la même tendance dans le registre des AVC de Dijon (179).

Cette tendance est également observée dans d'autres pays (180,181) et soulève des questions sur les facteurs de risque spécifiques ou les changements de mode de vie qui peuvent contribuer à cette hausse.

Des profils de facteurs de risque plus défavorables sont rapportés ainsi qu'une mortalité plus élevée chez les femmes jeunes par rapport aux femmes plus âgées, avec une surmortalité hospitalière, précoce et tardive par rapport aux hommes (167,182).

On constate une augmentation chez la femme jeune du tabagisme, de l'obésité. Les femmes de moins de 55 ans qui font un infarctus présentent au moins 3 facteurs de risque dans 44 à 54% des cas et 2 ou plus dans 70 à 80% (183).

Dans l'étude WAMIF, 75% de femmes présentant un infarctus avant l'âge de 50 ans sont fumeuses, 46% sont en situation de précarité, l'obésité est retrouvée dans 28% des cas (184). Mais d'autres causes peuvent être incriminées et seule une recherche dédiée pourra permettre d'y répondre.

### Tableau 22 : Étude WAMIF

Auteur, année, référence, pays	Manzo-Silberman 2023. Ann Cardiol Angeiol. 2023;72:101691.
Objectifs Méthode	Meilleure compréhension des causes et facteurs prédisposants à la survenue d'un IDM chez des femmes de moins de 50 ans pour ensuite envisager des stratégies diagnostiques et préventives et identifier des groupes plus à risque. Étude prospective, multicentrique et observationnelle
Population	De mai 2017 à juin 2019, 314 patientes ont été incluses dans 30 centres de cardiologie interventionnelle publics ou privés en France. Différents endotypes d'IDM recensés :hématome,dissection,spasme.
Critère de jugement	Critère composite (NACE), comprenant les décès toutes causes confondues, les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde récurrents, la thrombose du stent, tout accident vasculaire cérébral ou hémorragie majeure survenus pendant l'hospitalisation. Les NACE sont recensé de la sortie de l'hopital à 12 mois.
Résultats	<p>75% des patientes sont fumeuses,28% ont une obésité. La précarité touche 46% des femmes. Une complication de la grossesse est observée dans 30% des cas soit 10 points &gt; à la population générale. 87% des femmes sous contraception orale combiné avaient au moins une contre-indication à cette association.</p> <p>Sur 314 patientes on note 191 STEMI et 123 NSTEMI. Plus de 9 patientes sur 10 (91,6%) ont une douleur thoracique. Des symptômes associés sont souvent présents (59,7%). 14,1 % d'entre elles signalent un lien avec un stress émotionnel.</p> <p>Un MINOCA a été retrouvé 34 chez (17,8 %) des STEMI et 15 (12,2 %) des NSTEMI, un réseau « normal » dans seulement 10 cas.</p> <p>28 (14,6 %) des STEMI et 20 (16,3 %) des NSTEMI ont une dissection coronaire Spontanée. Une angioplastie a été réalisée chez 81,1% des STEMI et 67,5% des NSTEMI.</p>
Commentaires	Ces résultats permettent de mieux appréhender les particularités des maladies cardiovasculaires chez les femmes et ainsi de développer des stratégies ciblées de prévention et d'amélioration de leur prise en charge.

## 2F. Inégalité dans les traitements et la rééducation

### 2F-1 Inégalité dans le traitement médicamenteux

L'inégalité dans le traitement médicamenteux après un infarctus du myocarde peut se manifester de plusieurs manières, notamment :

*Prescription de médicaments* : Les études ont montré que les femmes ont moins de chances que les hommes de se voir prescrire certains médicaments essentiels après un infarctus, tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les statines. Cette sous-prescription peut être liée à des préjugés de genre, à des différences de symptômes, ou à un manque de sensibilisation des professionnels de santé (160,185-188)

Les enquêtes EUROASPIRE III et IV ont en effet démontré que malgré la présence plus élevée de comorbidités au moment de la survenue de l'IDM, les femmes sont moins susceptibles de recevoir les traitements médicamenteux recommandés et donc moins susceptibles d'atteindre les objectifs de prévention secondaire pour l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, l'activité physique ou l'indice de masse corporelle. Cela peut entraîner une efficacité réduite du traitement et un risque accru de complications cardiovasculaires (160).

*Adhérence au traitement* : Les femmes peuvent également être moins susceptibles de respecter un traitement médicamenteux recommandé en raison de divers facteurs, y compris des préoccupations liées à la sécurité, des effets secondaires perçus, et des contraintes sociales.

### 2F-1 Inégalité dans la rééducation post infarctus

La rééducation cardiaque post-infarctus est une composante cruciale du traitement, visant à favoriser la récupération, la prévention des récives et l'amélioration de la qualité de vie. Cependant, les femmes peuvent également être désavantagées dans ce domaine (160, 189-190.)

*Accès limité* : Les femmes ont souvent un accès limité aux programmes de rééducation cardiaque en raison de facteurs tels que le manque de temps, les responsabilités familiales, ou le manque de références médicales. Cela peut entraîner un sous-usage de ces programmes bénéfiques.

*Adaptation inadéquate* : Les programmes de rééducation cardiaque ne sont parfois pas suffisamment adaptés aux besoins spécifiques des femmes. Les différences de condition physique, de préoccupations psychosociales et de sensibilité aux facteurs de risque nécessitent une approche personnalisée. En effet, les femmes sont plus âgées et ont d'avantage de comorbidités. Il faut donc adapter les objectifs de la réadaptation (189).

Les inégalités dans le traitement médicamenteux et la rééducation post-infarctus ont des

conséquences potentiellement graves pour les femmes, notamment un risque accru de

récidive d'infarctus, de complications cardiovasculaires et de mortalité (190,191). Ce constat est identique dans les autres pays selon les experts interrogés.

### 3- LIGNE DIRECTRICES ACTUELLES POUR LA STRATIFICATION DES RISQUES

#### 3-1. Score de risque et stratification

L'estimation du risque de maladie cardiovasculaire reste un défi, en particulier chez les femmes. Bien qu'il existe de nombreux modèles de prédiction, leur validité est souvent limitée par la petite taille de l'échantillon et les caractéristiques spécifiques de la population dont ils sont issus. Il en résulte que ces outils ont une faible validité pour une utilisation dans des populations particulières, notamment les jeunes femmes. (192) Bien que le risque d'événements cardiovasculaires chez les jeunes femmes reste faible au niveau de la population, certaines femmes pourraient présenter un risque relatif élevé. L'utilisation de seuils de risque de maladie cardiovasculaire spécifiques au sexe et à l'âge, et l'intégration de nouvelles mesures de la maladie cardiovasculaire infra-clinique (par exemple, le score calcique coronaire) dans l'évaluation des risques, pourraient améliorer les recommandations en matière de mesures préventives.

Les données issues de vastes études de population portant sur les facteurs de risque cardiovasculaire et leurs conséquences ont conduit à l'élaboration de score de risque.

Ces scores varient dans le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire pris en compte, la méthode d'évaluation du risque, le type de population dont ils sont dérivés, la définition du risque et les niveaux de risque.

**Tableau 23 : Critères retenus dans les scores de risque publiés**

Score	Année	Age	Sex	Chol Total	LDL chol	HDL chol	CRP	TA Syst	Diabète	HbAc	Tabac	Atcd	BMI
Framingham <sup>1</sup>	2008	X	X	X	X			X	X		X		
Procam <sup>2</sup>	2002	X			X	X		X	X		X	X	
Qrisk2 <sup>3</sup>	2008	X	X	X		X		X	X		X	X	X
Reynolds <sup>4</sup>	2008	X		X		X	X	X		X	X	X	
PCE <sup>5</sup>	2014	X	X	X		X		X	X		X		
Score 2 <sup>6</sup>	2021	X	X	X		X		X	X		X		

1. The Framingham Heart Study. ( *Circulation*. 2008 ;117: 743-753).

2. **Prospective Cardiovascular Munster Study (Circulation 2002; 105:310-5).**

3. **Qrisk 2 (BMJ 2008;336:a332).**

4. **Reynolds women study (JAMA, 297 (2007), pp. 611-619).**

5. **Pooled Cohorte Equation. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S49–S73).**

6. **Eur Heart J 2021;42:3227-3337**

L'un des premiers scores largement adoptés a été le score de risque de Framingham (FRS). La version majeure la plus récente, datant de 2008, inclut l'âge, le sexe, le cholestérol total, le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL), la tension systolique, le traitement hypotenseur, le diabète sucré et le tabagisme actuel comme variables prédictives d'un événement cardiovasculaire (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, maladie artérielle périphérique ou insuffisance cardiaque) [193]. Bien que la FRS ait été dérivée d'une population américaine majoritairement blanche, les différentes itérations ont démontré, après recalibrage, leur capacité à fonctionner de manière adéquate dans de multiples groupes ethniques [193]. La Pooled Cohort Equation (PCE), approuvée par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association, a été le premier modèle à inclure des données provenant de vastes populations d'Américains blancs et noirs. Ce modèle comprend les mêmes variables prédictives que la FRS 2008, mais ne prend en compte que les critères durs (maladie coronarienne mortelle et non mortelle et accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal) [194]. Le Reynolds Risk Score, spécifique au sexe, a été développé dans une vaste cohorte prospective de Nord-Américains et se distingue du FRS et du PCE par l'inclusion de la protéine C-réactive de haute sensibilité (hs-CRP), des antécédents familiaux de MCV et de l'Hémoglobine glyquée pour les diabétiques [195]. Le Qrisk 2 score développé en Angleterre comprend comme variables de calcul l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la pression artérielle et son traitement, le taux de cholestérol, la masse corporelle (BMI), le tabac mais aussi le diabète, l'insuffisance rénale et l'hérédité coronaire (avant 60 ans). Un éventail plus large de conditions cliniques importantes incluses dans QRISK2 mais pas dans le score de Framingham modifié en fait un outil plus pertinent sur le plan clinique. La mise en évidence des risques de maladies telles que le diabète de type 2 et les maladies rénales chroniques favorise une intégration plus poussée des stratégies vasculaires et éclaire l'évaluation individuelle (196).

Auteur, année, réfé- rence, pays	Table SCORE 2 faible risque																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Visseren FL 2021	<p><b>Légende des couleurs</b></p> <p>Vert : risque CV faible à modéré ; Orange : risque CV élevé ; Rouge : risque CV très élevé</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Eur Heart J 2021																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
42																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
3227-3337	<div style="text-align: center;"> <p><b>SCORE2</b></p> <p>10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at <i>low</i> CVD risk</p> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="3" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Systolic blood pressure (mm Hg)</th> <th colspan="8" style="background-color: #e0f0ff;">Women</th> <th colspan="8" style="background-color: #e0f0ff;">Men</th> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #e0f0ff;">Non-smoking</th> <th colspan="4" style="background-color: #e0f0ff;">Smoking</th> <th colspan="4" style="background-color: #e0f0ff;">Non-smoking</th> <th colspan="4" style="background-color: #e0f0ff;">Smoking</th> </tr> <tr> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0f0ff;">Age</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>160-179</td> <td>8</td><td>8</td><td>9</td><td>9</td> <td>12</td><td>12</td><td>13</td><td>13</td> <td>11</td><td>12</td><td>12</td><td>13</td> <td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>19</td> </tr> <tr> <td>140-159</td> <td>7</td><td>7</td><td>7</td><td>7</td> <td>10</td><td>10</td><td>11</td><td>11</td> <td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>11</td> <td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td> </tr> <tr> <td>120-139</td> <td>5</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td> <td>8</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td> <td>8</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> <td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>13</td> </tr> <tr> <td>100-119</td> <td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> <td>7</td><td>7</td><td>7</td><td>8</td> <td>6</td><td>7</td><td>7</td><td>8</td> <td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>11</td> </tr> <tr> <td>160-179</td> <td>6</td><td>6</td><td>7</td><td>7</td> <td>10</td><td>10</td><td>11</td><td>11</td> <td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td> <td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>17</td> </tr> <tr> <td>140-159</td> <td>5</td><td>5</td><td>5</td><td>6</td> <td>8</td><td>8</td><td>9</td><td>9</td> <td>7</td><td>8</td><td>8</td><td>9</td> <td>10</td><td>11</td><td>13</td><td>14</td> </tr> <tr> <td>120-139</td> <td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td> <td>6</td><td>7</td><td>7</td><td>8</td> <td>6</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> <td>9</td><td>10</td><td>10</td><td>11</td> </tr> <tr> <td>100-119</td> <td>3</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td> <td>5</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td> <td>5</td><td>5</td><td>6</td><td>6</td> <td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>160-179</td> <td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td> <td>8</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> <td>7</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> <td>10</td><td>12</td><td>13</td><td>15</td> </tr> <tr> <td>140-159</td> <td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td> <td>6</td><td>7</td><td>7</td><td>8</td> <td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> <td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td>120-139</td> <td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td> <td>5</td><td>5</td><td>6</td><td>6</td> <td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>6</td> <td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>100-119</td> <td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>3</td> <td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td> <td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td> <td>6</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> </tr> <tr> <td>160-179</td> <td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td> <td>6</td><td>7</td><td>7</td><td>8</td> <td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> <td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>13</td> </tr> <tr> <td>140-159</td> <td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td> <td>5</td><td>5</td><td>6</td><td>6</td> <td>4</td><td>5</td><td>5</td><td>6</td> <td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>120-139</td> <td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td> <td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td> <td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td> <td>6</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> </tr> <tr> <td>100-119</td> <td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td> <td>3</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td> <td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>4</td> <td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>160-179</td> <td>2</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td> <td>5</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> <td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>6</td> <td>7</td><td>8</td><td>10</td><td>11</td> </tr> <tr> <td>140-159</td> <td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td> <td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td> <td>3</td><td>4</td><td>4</td><td>5</td> <td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>120-139</td> <td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td> <td>3</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td> <td>2</td><td>3</td><td>3</td><td>4</td> <td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>100-119</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> <td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>3</td> <td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>3</td> <td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td> </tr> <tr> <td>160-179</td> <td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>3</td> <td>4</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td> <td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>5</td> <td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>10</td> </tr> <tr> <td>140-159</td> <td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td> <td>3</td><td>3</td><td>4</td><td>4</td> <td>2</td><td>3</td><td>3</td><td>4</td> <td>5</td><td>5</td><td>6</td><td>8</td> </tr> <tr> <td>120-139</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> <td>2</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td> <td>2</td><td>2</td><td>3</td><td>3</td> <td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td> </tr> <tr> <td>100-119</td> <td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td> <td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td> <td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td> <td>3</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3.0-</td><td>4.0-</td><td>5.0-</td><td>6.0-</td> <td>3.0-</td><td>4.0-</td><td>5.0-</td><td>6.0-</td> <td>3.0-</td><td>4.0-</td><td>5.0-</td><td>6.0-</td> <td>3.0-</td><td>4.0-</td><td>5.0-</td><td>6.0-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3.9</td><td>4.9</td><td>5.9</td><td>6.9</td> <td>3.9</td><td>4.9</td><td>5.9</td><td>6.9</td> <td>3.9</td><td>4.9</td><td>5.9</td><td>6.9</td> <td>3.9</td><td>4.9</td><td>5.9</td><td>6.9</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Non-HDL cholesterol (mmol/L)</p> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> <p>150    200    250</p> </div>	Systolic blood pressure (mm Hg)	Women								Men								Non-smoking				Smoking				Non-smoking				Smoking				Age		Age		Age		Age		Age		Age		Age		Age		160-179	8	8	9	9	12	12	13	13	11	12	12	13	15	16	17	19	140-159	7	7	7	7	10	10	11	11	9	10	11	11	13	14	15	16	120-139	5	6	6	6	8	9	9	9	8	8	9	10	11	12	13	13	100-119	5	5	5	5	7	7	7	8	6	7	7	8	9	10	11	11	160-179	6	6	7	7	10	10	11	11	8	9	10	11	13	14	15	17	140-159	5	5	5	6	8	8	9	9	7	8	8	9	10	11	13	14	120-139	4	4	4	5	6	7	7	8	6	6	7	8	9	10	10	11	100-119	3	3	4	4	5	6	6	6	5	5	6	6	7	8	9	10	160-179	4	5	5	5	8	8	9	10	7	7	8	9	10	12	13	15	140-159	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	12	120-139	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10	100-119	2	2	3	3	4	4	5	5	4	4	4	5	6	6	7	8	160-179	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13	140-159	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10	120-139	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	6	7	8	100-119	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	3	4	4	5	6	7	160-179	2	3	3	3	5	5	6	7	4	5	6	6	7	8	10	11	140-159	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	7	8	9	120-139	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	4	5	6	7	100-119	1	1	1	1	2	2	3	3	2	2	3	3	3	4	5	5	160-179	2	2	2	3	4	4	5	6	3	4	5	5	6	7	8	10	140-159	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	5	5	6	8	120-139	1	1	1	1	2	3	3	3	2	2	3	3	3	4	5	6	100-119	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	3	3	4	5		3.0-	4.0-	5.0-	6.0-	3.0-	4.0-	5.0-	6.0-	3.0-	4.0-	5.0-	6.0-	3.0-	4.0-	5.0-	6.0-		3.9	4.9	5.9	6.9	3.9	4.9	5.9	6.9	3.9	4.9	5.9	6.9	3.9	4.9	5.9	6.9
Systolic blood pressure (mm Hg)	Women								Men																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	Non-smoking				Smoking				Non-smoking				Smoking																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
	Age		Age		Age		Age		Age		Age		Age		Age																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
160-179	8	8	9	9	12	12	13	13	11	12	12	13	15	16	17	19																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
140-159	7	7	7	7	10	10	11	11	9	10	11	11	13	14	15	16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
120-139	5	6	6	6	8	9	9	9	8	8	9	10	11	12	13	13																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
100-119	5	5	5	5	7	7	7	8	6	7	7	8	9	10	11	11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
160-179	6	6	7	7	10	10	11	11	8	9	10	11	13	14	15	17																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
140-159	5	5	5	6	8	8	9	9	7	8	8	9	10	11	13	14																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
120-139	4	4	4	5	6	7	7	8	6	6	7	8	9	10	10	11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
100-119	3	3	4	4	5	6	6	6	5	5	6	6	7	8	9	10																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
160-179	4	5	5	5	8	8	9	10	7	7	8	9	10	12	13	15																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
140-159	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	12																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
120-139	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
100-119	2	2	3	3	4	4	5	5	4	4	4	5	6	6	7	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
160-179	3	4	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
140-159	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	10																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
120-139	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	6	7	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
100-119	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	3	4	4	5	6	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
160-179	2	3	3	3	5	5	6	7	4	5	6	6	7	8	10	11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
140-159	2	2	2	3	4	4	5	5	3	4	4	5	6	7	8	9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
120-139	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	4	5	6	7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
100-119	1	1	1	1	2	2	3	3	2	2	3	3	3	4	5	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
160-179	2	2	2	3	4	4	5	6	3	4	5	5	6	7	8	10																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
140-159	1	2	2	2	3	3	4	4	2	3	3	4	5	5	6	8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
120-139	1	1	1	1	2	3	3	3	2	2	3	3	3	4	5	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
100-119	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	3	3	4	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
	3.0-	4.0-	5.0-	6.0-	3.0-	4.0-	5.0-	6.0-	3.0-	4.0-	5.0-	6.0-	3.0-	4.0-	5.0-	6.0-																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
	3.9	4.9	5.9	6.9	3.9	4.9	5.9	6.9	3.9	4.9	5.9	6.9	3.9	4.9	5.9	6.9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												

Dans le même ordre d'idées, la Société européenne de cardiologie recommande d'utiliser SCORE2, dérivé de 45 cohortes dans 13 pays européens. Il est important de noter que SCORE2 prend en compte les problèmes liés à la pondération des estimations de risque par l'âge dans d'autres algorithmes, et fournit des estimations de risque absolu à 10 ans spécifiques à l'âge et au sexe (197). La table SCORE est basée sur les observations d'études européennes prospectives récentes dans lesquelles non seulement les événements CV fatals mais aussi les événements non fatals ont été répertoriés. La table SCORE 2 estime ainsi le risque de morbidité

et mortalité CV à 10 ans en fonction de l'âge, du sexe, du tabagisme, de la pression artérielle systolique et du taux de cholestérol non-HDL. Étant donné les grandes différences entre les pays européens, quatre tables de risque ont été établies, dont une pour les pays à "faible risque" ("SCORE 2 faible risque") dont la France avec comme critère un taux de mortalité CV standardisé sur l'âge et le sexe inférieur à 100 sur 100 000 personnes-années

L'application des scores de risque de MCV à de nouvelles populations pose des problèmes connus et bien documentés, notamment la surestimation et la sous-estimation du risque. Malgré ces problèmes de performance, les recommandations de l'ESC sur la prévention des MCV de 2021 recommandent d'incorporer des outils de mesure du risque de MCV à 10 ans dans le cadre de la prévention primaire (123). Toutefois, les femmes sont moins nombreuses que les hommes à se soumettre à une classification du risque de MCV dans le cadre de prévention primaire (198). Les scores de risque cardiovasculaire « absolu » à cinq et dix ans sont fortement influencés par l'âge et ne permettent donc pas, dans les populations plus jeunes, une identification précoce du risque et une prévention personnalisée. L'ajustement des estimations du risque en fonction de l'âge et du sexe peut permettre aux patients d'optimiser leur santé cardiovasculaire tout au long de leur vie, en les incitant à arrêter de fumer, à faire de l'exercice, à réduire leur tension artérielle et à optimiser leur métabolisme (123).

Bien sûr, les femmes avec une maladie cardiovasculaire symptomatique ou un diabète sont d'emblée considérées comme à haut risque et ne nécessitent pas de calcul du SCORE pour décider de la prise en charge. Il en va de même des patients souffrant d'HTA sévère (> 180/110 mmHg), d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (LDL-C > 240 mg/dl) et d'insuffisance rénale chronique (DFG < 30 mL/min).

Enfin, il est important de mieux comprendre l'impact des facteurs de risque spécifiques au sexe, tels que les antécédents de grossesse défavorable et de ménopause précoce, et de savoir comment les intégrer dans l'évaluation des risques.

Il est urgent en effet d'aborder la relation complexe entre des facteurs sexospécifiques particuliers et la prédiction des risques cardiovasculaires. En attendant, en raison d'un risque plus élevé de subir un accident vasculaire cérébral au cours de la vie chez les femmes que chez les hommes, l'utilisation de calculateurs de risque cardiovasculaire global devrait être préférée à l'utilisation d'outils de prédiction du risque qui ne tiennent compte que des événements cardiaques (199).

## 3-2. Approches de l'évaluation du risque

L'âge est le principal indicateur de risque de MCV. Les femmes de moins de 50 ans et les hommes de moins de 40 ans ont presque toujours un faible risque de MCV à 10 ans, mais peuvent présenter des facteurs de risque modifiables défavorables qui augmentent fortement leur risque de MCV à plus long terme. Inversement, les hommes de plus de 65 ans et les femmes de plus de 75 ans présentent presque toujours un risque élevé de MCV à 10 ans. Ce

n'est qu'entre 55 et 75 ans chez les femmes et entre 40 et 65 ans chez les hommes que le risque de MCV à 10 ans varie autour des seuils d'intervention couramment utilisés.

C'est vraisemblablement dans ces tranches d'âge intermédiaire qu'il faut vraisemblablement utiliser la recherche d'autres marqueurs de risque cardio-vasculaire comme par exemple le score classique ou la recherche de certains bio marqueurs plus spécifiques.

Le Score Calcique coronaire (CAC), évalué par tomodensitométrie cardiaque, est un marqueur de la présence d'athérosclérose et un facteur pronostique élevé du risque de MCV indépendamment des facteurs de risque traditionnels (200,201). Le score de CAC prédit le risque d'événements de MCV sur une période de 10 ans chez les femmes de manière progressive (201). Bien qu'à un âge identique, les femmes soient moins susceptibles d'avoir un CAC élevé par rapport aux hommes, lorsqu'il est présent, le CAC est associé à un risque relatif plus élevé de MCV chez les femmes que chez les hommes (202,203). En outre, les données d'une cohorte multiethnique ont révélé que la présence d'un CAC positif était associée à un risque futur de MCV chez les femmes considérées comme « à faible risque » selon le score de risque de Framingham, avec un risque multiplié par cinq par rapport aux femmes sans calcification détectable (204). Ainsi il peut être recommandé d'utiliser le CAC pour affiner la stratification du risque dans les populations asymptomatiques, dans les cas où le risque est incertain, afin instituer à titre préventif certains traitements comme par exemple des statines (37,205).

Ce score permet également de guider la prescription de statines puisqu'il est maintenant recommandé d'initier un traitement si le CAC score est compris entre 1 et 99, chez les patients de plus de 55 ans, et quel que soit l'âge si ce score est supérieur à 100 (37,206).

Un nouveau marqueur de risque chez les femmes est la calcification artérielle mammaire (CAM), qui est une calcification de l'artère médiale pouvant être détectée fortuitement lors d'une mammographie. Il a été démontré que la calcification artérielle mammaire est associée au score de calcification coronaire (207), ainsi qu'au risque futur de MCV (208). Une méta-analyse récente de 10 études a révélé que la calcification artérielle mammaire était un prédicteur indépendant de la coronaropathie avec un risque multiplié par 2,4 (208). La détection de la calcification artérielle mammaire pourrait encourager un dépistage supplémentaire des facteurs de risque de MCV et l'obtention d'un score de calcification coronaire.

La recherche de certains biomarqueurs peut également être intéressante.

La protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP) prédit le risque futur de MCV chez les femmes, indépendamment des lipides (209), et a donc été intégrée dans certains calculateurs de risque tels que le Reynolds Risk Score pour les femmes (195).

Une variété de biomarqueurs a été proposée pour refléter la biologie complexe sous-jacente à l'athéro-thrombose englobant l'hémostase, la thrombose, l'inflammation, le

dysfonctionnement endothélial, l'instabilité de la plaque ou l'activation neuro-humorale. Cependant, lorsqu'ils ont été testés prospectivement dans le cadre d'études à grande échelle visant à prédire les événements cardiovasculaires en prévention primaire, ils n'ont apporté qu'un complément d'information significatif modéré, voire nul, par rapport à l'évaluation conventionnelle des facteurs de risque classiques (210). Par contre le NT-pro-BNP et la hs-CRP sont apparus comme les prédicteurs les plus utiles des événements cardiovasculaires en prévention primaire comme dans l'étude allemande DETECT (210)

**Tableau 25 : Valeur pronostique du NT-pro-BNP et de hs-CRP en prévention primaire**

Auteur référence, pays	Leistner DM. Clin Res Cardiol (2013)102: 259–268 . Allemagne Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care DETECT study
Objectifs	Évaluer l'utilité et la valeur prédictive à 5 ans d'une mesure unique du NT-pro-BNP et de la hs-CRP pour les événements cardiovasculaires incidents, ainsi que sa valeur ajoutée par rapport aux facteurs de risque traditionnels.
Méthode	Étude de cohorte prospective sur 5 ans sans antécédents de coronaropathie, d'AVC, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale.
Population	4775 patients suivis dont 2957 femmes (61,9%). Age moyen 55,8 ans HTA 34,9%, Diabète 12,4%, hyperlipémie 27,8%, Tabac 21,5%.
Critère de jugement	Critères survenus au cours du suivi de 5 ans : Mortalité toutes causes ou cardiovasculaires, infarctus du myocarde, coronaropathie.
Résultats	<p>Au cours de la période de suivi de 5 ans, 107 participants (2,2 %) sont décédés.</p> <p>98 des 4 775 participants (2,1 %) ont connu un événement cardiovasculaire majeur (décès cardiovasculaire :17, infarctus du myocarde :30, revascularisation par ATC ou pontage :51).</p> <p>Des taux plasmatiques élevés de NT-pro-BNP au départ sont associés à une augmentation des rapports de risque à 5 ans pour la mortalité toutes causes confondues (HR 5,02 ; CI 3,26-7,72 ; <math>p &lt; 0,0001</math>) et pour les événements cardiovasculaires majeurs (HR 4,38 ; CI 2,82-6,80 ; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>L'augmentation des niveaux de hs-CRP a significativement augmenté les ratios de risque de décès toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires majeurs.</p> <p>La combinaison des deux biomarqueurs, NT-pro-BNP et hs-CRP, a été associée à une augmentation supplémentaire des ratios de risque de MACE (HR 9,72 ; CI 3,57-26,4).</p>

## Conclusion

Ces résultats démontrent que l'ajout de NT-pro-BNP et de hs-CRP à la stratification conventionnelle du risque améliore substantiellement la prédiction des événements cardiovasculaires majeurs incidents en prévention primaire.

Les recommandations de l'ACC/AHA concernant la prévention considèrent les biomarqueurs liés aux lipides tels que les triglycérides constamment élevés ( $\geq 175$  mg/dL), la lipoprotéine (a) ( $\geq 50$  mg/dL ou 125 nmol/L) et/ou l'apolipoprotéine B ( $\geq 130$  mg/dL) comme des facteurs d'augmentation du risque qui placent les patients dans un groupe à risque plus élevé pouvant justifier l'instauration d'un traitement par statines (123). En outre, ces recommandations considèrent également une CRP-hs élevée ( $\geq 2$  mg/L) comme un facteur indépendant d'augmentation du risque (211).

Bien qu'il ait également été établi que les troponines à haute sensibilité et les peptides natriurétiques fournissent des informations pronostiques sur le risque futur de MCV dans les populations asymptomatiques, ces marqueurs n'ont pas été retenus dans la population asymptomatique (210). Les recommandations 2021 de l'ESC sur la prévention notent également que les biomarqueurs cardiaques sont prometteurs, mais indiquent que des travaux supplémentaires sont nécessaires avant qu'ils puissent être intégrés dans l'évaluation de routine du risque de MCV (123).

## 4 - STRATÉGIE POUR AMÉLIORER LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

### 4-1 STRATÉGIE D'AMÉLIORATION DE PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE CHEZ LA FEMME

Une stratification du risque et la prévention des MCV chez les femmes restent un défi de taille et une question essentielle compte tenu du poids considérable des MCV chez les femmes. En effet il convient de rappeler que taux d'hospitalisation pour syndrome coronarien est en progression chez les femmes de moins de 65 ans depuis plus de 20 ans (212).

Il a été rapporté que seuls 42 % des cardiologues se sentent suffisamment préparés pour évaluer le risque de MCV chez leurs patientes, et seuls 22 % d'entre eux déclarent utiliser des lignes directrices spécifiques au sexe (213)

#### 4-1-1 Améliorer les algorithmes et les outils d'évaluation des risques en fonction du sexe

Bien que les recommandations actuelles de prévention mentionnent l'inclusion des antécédents de grossesse dans l'évaluation du risque de MCV, peu d'études ont mis l'accent sur l'intégration des facteurs de risque de grossesse dans l'évaluation prédictive des MCV (86,88). En fait, les outils actuels d'évaluation du risque ne prennent en compte aucun

facteur de risque spécifique à la femme, y compris les issues défavorable de la grossesse (IDG) (78). Seules quelques études publiées ont étudié l'utilité d'intégrer les IDG à la stratification conventionnelle du risque de MCV, malgré leur forte association avec un risque accru chez la mère (78,86,214). Cela peut être dû à l'incertitude quant à savoir si les IDG fournissent une relation causale directe avec les futures MCV maternelles ou s'ils démasquent des facteurs de risque partagés (88). Par exemple, il n'est pas certain que l'accouchement d'enfants de petites tailles ou prématurés soit une association indépendante d'autres syndromes placentaires maternels, compte tenu de leurs nombreux facteurs interdépendants. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour appréhender la véritable physiopathologie de ces facteurs de risque spécifiques au sexe afin d'améliorer les stratégies de dépistage, d'affiner l'évaluation du risque et de mettre en œuvre une prévention primaire primordiale pour les femmes au-delà des algorithmes traditionnels de cotation du risque (58). Les futurs essais cliniques et modèles de prédiction du risque spécifiques aux femmes devraient reconnaître l'importance d'inclure les femmes en âge de procréer ainsi que les femmes en transition vers la ménopause afin de refléter les sous-populations cibles prévues pour la prévention des maladies cardiovasculaires pour le dépistage (82,88).

#### 4-1-2 Questionnaires sexospécifiques dans l'évaluation des FDR

Il est essentiel d'améliorer l'éducation des patients et des cliniciens en ce qui concerne les facteurs de risque de MCV spécifiques au sexe. Ces facteurs de risque peuvent affecter les femmes tout au long de leur vie, du jeune adulte à l'âge de la procréation, jusqu'à la ménopause et après. Il est donc essentiel d'informer les patientes et les cliniciens, tôt et souvent, de ces facteurs de risque afin de repérer et de traiter les MCV chez les femmes. La plupart des patientes ne savent pas qu'une complication de la grossesse peut augmenter leur risque ultérieur de développer une MCV. Seulement 45% des femmes reconnaissent que les MCV sont la principale cause de décès (78,215). C'est surtout les femmes atteintes d'IDG qui devraient être informées des risques plus élevés de MCV au cours de leur vie et devraient faire l'objet d'une évaluation systématique (78). Il a été démontré que l'éducation et la sensibilisation à ces facteurs de risque renforcent la relation médecin-patient, améliorent l'engagement et favorisent l'observance thérapeutique (58,216). De même, l'éducation des cliniciens et des étudiants sur l'importance d'une bonne anamnèse obstétricale et gynécologique est fondamentale et devrait faire partie de la formation médicale de base et de la formation continue (58).

Le rôle d'un clinicien dans la prise en compte des antécédents obstétricaux et reproductifs est un aspect souvent négligé, bien que crucial, de l'évaluation des risques et de la prévention des maladies cardiovasculaires chez les femmes. De la préconception à la ménopause en passant par la grossesse, ce continuum constitue une opportunité importante pour l'évaluation du risque cardiovasculaire. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) a récemment formulé un concept appelé "quatrième trimestre" de la grossesse, défini comme une période critique pour les femmes après la naissance qui justifie une continuité récurrente des soins au-delà d'une seule visite post-partum traditionnelle (78,215).

L'ACOG a réalisé un questionnaire de dépistage spécifique au sexe qui peut être utilisé et reproduit par les professionnels de santé (tableau 26). Ce questionnaire met en évidence les nombreux facteurs de risque sexospécifiques négligés chez les femmes en âge de procréer qui, s'ils sont détectés rapidement, peuvent aider à identifier les personnes à haut risque en vue

d'un suivi étroit à long terme et de conseils appropriés en matière de prévention des maladies cardiovasculaires.

**Tableau 26: Questionnaire de l'American College of Obstetricians and Gynecologists**

ACOG committee opinion no. 736: optimizing postpartum care.

Obstet Gynecol. (2018) 132(3):784–5.



la grossesse et la ménopause. Un bilan minimal a proposé pour stratifier au mieux le risque cardio-vasculaire, permet d'orienter la femme vers le cardiologue et le médecin vasculaire devant un risque cardio-vasculaire intermédiaire, pour compléter le bilan personnalisé pour chaque femme.

### A-Contraception

Les recommandations françaises de prescription de la contraception ont été publiées en 2012 spécifiquement pour la contraception hormonale chez les femmes à risque vasculaire par la Société Française d'Endocrinologie (SFE) (217). IL est impératif d'évaluer précisément l'ensemble des facteurs de risque vasculaire et antécédents familiaux de maladies veineuses thromboemboliques avant toute prescription d'oestrogestatif.

Chez les femmes sans antécédents personnel ou familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fume pas et dont l'examen clinique est normal, le premier bilan lipidique peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception (même œstroprogestative) » (218). La constatation d'une hypercholestérolémie sous œstroprogestatif impose de vérifier qu'il ne s'agit pas d'une augmentation isolée du HDL-cholestérol, situation fréquente sous éthinyl-oestradiol (EO), qui doit être respectée. En revanche, si le LDL-cholestérol se trouve élevé, l'arrêt de la contraception hormonale doit être discuté en fonction du taux observé et des facteurs de risque associés. L'arrêt est impératif si le taux est supérieur à 2,20 g/l en l'absence de facteur de risque associé, en particulier d'un tabagisme. Lorsqu'une hypertriglycéridémie est identifiée, la contraception hormonale devra être interrompue si le taux dépasse 2,00 g/l.

Une dyslipidémie connue est une contre-indication relative à la prise de contraceptifs œstroprogestatifs (COP). Cela signifie que, outre la prise en compte soigneuse du rapport bénéfice/risque, la prescription doit être individualisée et résulter d'une concertation aboutie entre la patiente et le médecin. En ce qui concerne le LDL-cholestérol, un taux plasmatique de 2,20 g/l peut être retenu comme limite acceptable, en l'absence de facteur de risque associé. Au-delà de ce seuil, la contraception orale œstroprogestative est contre-indiquée, mais il est possible d'utiliser une contraception progestative pure, en optant de préférence pour un composé sans activité androgénique significative (217).

Quelle que soit la voie d'administration (orale, transdermique ou vaginale), une augmentation mineure de la pression artérielle de 5 à 7 mm Hg est observée sous œstroprogestatifs, mais une hypertension artérielle franche peut apparaître chez 0,6 à 2,8% des utilisatrices. Il est donc impératif d'évaluer correctement la présence d'une HTA par auto mesure voir MAPA en cas de doute avant mise en place d'une COP.

En présence d'une HTA, les contraceptifs œstroprogestatifs sont contre-indiqués en première intention chez les patientes hormis pour celles ayant un antécédent d'HTA gravidique. La contre-indication est relative chez les femmes de moins de 35 ans, traitées et équilibrées, sans complication ni autre facteur de risque cardio-vasculaire. Il n'existe aucune contre-indication à l'utilisation de micro- ou macro-progestatifs qui constituent donc l'alternative hormonale de choix à la contraception œstroprogestative chez les femmes hypertendues.

La SFHTA a émis des recommandations dans le contexte de la contraception :il est recommandé de dépister systématiquement l'HTA chez la femme, à chaque consultation médicale et obligatoirement au moment de la prescription d'une contraception.

Concernant la contraception chez la femme hypertendue :il n'est pas recommandé de prescrire une contraception estro-progestative à une femme hypertendue (contrôlée ou noncontrôlée) et ce quel que soit son mode d'administration (voie orale, patch, anneau vaginal). Une contraception micro-progestative quelque soit le mode d'administration peut être utilisée (219).

Un antécédent personnel de maladie thrombo-embolique, une thombophilie biologique authentifiée sans évènement clinique sont des contre-indications définitives à une COP.

L'existence d'un antécédent familial d'évènement thrombo-embolique, chez une personne apparentée au 1<sup>er</sup> degré et avant 60 ans, correspond à une contre-indication relative à la contraception œstroprogestative. Il est préférable d'utiliser en première intention une contraception progestative microdosée ou macrodosée.

En revanche, un antécédent personnel de thrombose veineuse superficielle ne représente pas une contre-indication aux contraceptions hormonales dans leur ensemble (217).

Les recommandations du collège national des gynécologues et obstétriciens français sont résumés dans le tableau 27. (220)

**Tableau 27 : Facteurs de risque vasculaire (FDRV) artériel et veineux et COP (220)**

Facteurs de risque artériel	Utilisation d'une COP
Age > 35 ans	Possible si pas d'autre FDRV
Surpoids, Obésité	Possible si pas d'autre FDRV
Tabac > 15 cigarettes/jour	Possible si pas d'autre FDRV
Atcd familiaux 1 <sup>er</sup> degré IDM ou AVC Avant 55 ans (homme) ou 35 ans (femme)	Contre-indication
Hypertension artérielle	Contre-indication
Dyslipémie Non contrôlé Contrôlé	Contre-indication Possible si pas d'autre FDRV Contre indication relative si survenue avec COP
Diabète insulino-dépendant	Contre-indication
Diabète de type 2	Possible si pas d'autre FDRV mais en seconde intention (microprogestatif ou DIU)
Migraine avec aura	Contre-indication
Migraine simple	Possible si pas d'autre FDRV

Facteurs de risque veineux	Utilisation d'une COP
Age >35 ans	Possible si pas d'autre FDRV
Surpoids, Obésité	Possible si pas d'autre FDRV
Thrombophilie biologique connue	
Atcd familiaux 1 <sup>er</sup> degré IDM ou AVC Avant 55 ans (homme) ou 35 ans (femme)	

## B-Grossesse

Les femmes porteuses d'une maladie cardiaque en âge de procréer en France ont un risque accru de complications pour leur enfant et pour elle-même, si elles ne sont pas correctement prises en charge.

Avant la grossesse une consultation préconceptionnelle est donc une étape importante pour les femmes qui envisagent d'avoir un enfant. Elle permet de préparer au mieux la future grossesse en effectuant un bilan de santé complet et en identifiant les éventuels facteurs de risque. En repérant les situations à risque, elle sert à mettre en place des interventions adaptées pour éviter des complications obstétricales. Cela inclut la prise en charge de pathologies préexistantes et l'adaptation des traitements en cours. Pour les femmes sous traitement médical, la consultation permet d'adapter les prescriptions pour éviter les médicaments potentiellement tératogènes et de planifier un suivi adapté durant la grossesse. Un soin particulier sera effectué pour la recherche d'une hypertension préexistante, d'une hyperlipémie, d'un diabète. Le surpoids ou l'obésité sont associés à un risque accru de complications vasculaires ou métaboliques. Les femmes à très haut risque cardiovasculaire doivent faire l'objet d'une expertise cardiovasculaire poussée (221).

En effet, malgré des améliorations spectaculaires de la survie et de la qualité de vie des patientes qui ont de graves malformations cardiaques congénitales et d'autres troubles cardiaques, la grossesse reste déconseillée chez les femmes qui ont certains troubles à haut risque tels que : Hypertension pulmonaire, coarctation aortique, syndrome de Marfan, rétrécissement aortique, cardiomyopathie avec fraction d'éjection < 30% (222).

La démarche proposée pour la consultation préconceptionnelle est fondée sur un accord professionnel selon le document réalisé par l'HAS en 2009 (223). Les propositions retenues dans la fiche de synthèse sur le recueil d'informations concernent la recherche des facteurs de risque individuel (âge et son impact sur la fertilité et la survenue de complications obstétricales ; le surpoids ; des antécédents familiaux tels qu'une maladie ou un problème de santé chronique ; des maladies génétiques...), des antécédents chirurgicaux, gynécologiques, ou obstétricaux ainsi que des facteurs de risque médicaux liés à une grossesse précédente (diabète gestationnel, HTA gravidique, pré-éclampsie...). Un examen clinique avec mesure de la tension artérielle, du poids et de la taille sera associé à un bilan biologique. Un soin particulier sera d'arrêter et substituer tous les médicaments contre indiqués pendant la grossesse (antivitamine K, statine, bloqueurs du système rénine angiotensine, aldostérone). Enfin il convient de souligner les risques de l'automédication et expliquer à la femme que la prise de médicament sans prescription est déconseillée.

La prévention vis-à-vis des risques liés à la consommation d'alcool et de tabac est retrouvée dans toutes les recommandations afin d'anticiper des problèmes de santé chez la femme ou l'enfant durant la grossesse ou à la naissance. Cependant, malgré les campagnes de prévention, le tabagisme des femmes enceintes reste très problématique pour leur santé et

pour celle de leurs enfants. On estime que plus de 20 % des femmes enceintes sont toujours des « fumeuses » actives au moment de l'accouchement (224)

Le recherche des signes d'alertes cardiovasculaires pendant la grossesse doit faire débiter une prise en charge dès la première manifestation clinique que ce soit un essoufflement, l'apparition de palpitations, d'oedèmes des jambes ou d'une HTA avec ou sans protéinurie.

Le traitement de l'HTA pendant la grossesse dépend de la sévérité. Pour l'HTA légère, des mesures conservatrices suivies de la prescription d'antihypertenseurs, si besoin (beta-bloquants ou inhibiteurs calciques à essayer en premier). Dans le cas d'une hypertension sévère (PA systolique  $\geq 160$  mmHg ou pression artérielle diastolique  $\geq 110$  mmHg), un traitement médicamenteux est indiqué. Le risque de complications, à la fois maternelles (retentissement viscéral, pré-éclampsie) et fœtales (prématurité, retard de croissance intra-utérin, mort fœtale tardive), est augmenté de manière significative. Plusieurs antihypertenseurs peuvent être nécessaires (225). Toutes les femmes qui souffrent d'hypertension pendant la grossesse doivent apprendre à auto-contrôler leur PA.

Selon l'enquête nationale périnatale 2021, la fréquence du diabète gestationnel a augmenté passant de 10,8 % en 2016 à 16,4 % en 2021. Cette augmentation est en partie liée à une meilleure détection mais aussi à la présence plus fréquente chez la mère de facteurs de risque (âge, surpoids, sédentarité) (226). Malgré la proportion élevée de femmes dépistées, 18,8% des femmes âgées de 35 ans ou plus, 15,6% des femmes en surpoids et 10,3% des femmes obèses, et 5,3% des femmes ayant des antécédents de DG déclaraient ne pas avoir été dépistées dans une enquête rapportée par Renault en 2016 (227).

Une hypercoagulabilité peut aussi apparaître pendant la grossesse et être responsable d'évènements thromboemboliques veineux qu'il faudra donc rechercher au moindre doute.

## C-Ménopause

La ménopause est une phase charnière de la vie d'une femme avec apparition possible d'un syndrome métabolique, de perturbation de la glycémie, du bilan lipidique et d'un syndrome vasculaire (HTA, rigidité artérielle, plaques d'athéromes), en l'absence d'une prise en charge préventive notamment sur l'hygiène de vie.

C'est une période fondamentale du repérage du risque cardiovasculaire, métabolique et gynécologique ou le médecin de soins primaires (médecin traitant, gynécologue) a un rôle majeur en prévention primaire et secondaire le cas échéant.

A la ménopause, l'amélioration de l'hygiène de vie et de la nutrition, l'éviction de facteurs de risque (tabac) ou l'activité physique pourraient contribuer à limiter l'impact à long terme de la carence estrogénique tout comme celui du vieillissement sur le développement de nombreuses pathologies

Une consultation longue de repérage du risque cardiovasculaire et métabolique à l'entrée dans la ménopause est donc indispensable. Celle-ci permettra de rechercher et informer sur les symptômes d'alerte cardiovasculaires, de réévaluer les facteurs de risque cardiovasculaire classiques et spécifiques (antécédents gynéco-obstétricaux et situations cliniques émergentes, maladie inflammatoire, migraine avec ou sans aura, calcification artérielles mammaires dépistées sur la mammographie...). Certaines situations doivent faire pratiquer un bilan cardiovasculaire en particulier en post partum de grossesse compliquée, chez les femmes ayant eu un cancer du sein avec chimiothérapie et/ou radiothérapie ainsi que d'autres situations cancérologiques ayant nécessité une chimiothérapie et/ou radiothérapie thoracique.

En l'absence d'apparition de symptômes d'alerte cardiovasculaire qu'il convient de réévaluer à chaque consultation de soins primaires, la stratification initiale du risque cardiovasculaire et le bilan réalisé par le cardiologue conditionnent le rythme de suivi par celui-ci selon que le risque cv est élevé ou modéré.

L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MVTE) augmente avec l'âge atteignant une incidence annuelle de 1,25/1000 femmes dans la tranche d'âge 40–59 ans. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) peut également modifier le risque de MVTE. Ce risque doit être évalué lors de la première consultation avant d'initier un THS et réévalué à chaque renouvellement du THS. En effet dans une méta-analyse récente Le risque relatif de MVTE chez les utilisatrices d'un THS composé d'une oestrogenothérapie par voie orale versus placebo était de 1,72 (1,47-2,01) (228)

Pour limiter le risque thromboembolique veineux attribuable au THS composé d'une oestrogenothérapie par voie orale, il est recommandé de privilégier l'estradiol par voie cutanée (grade B) ; en cas d'antécédent personnel de MVTE, d'obésité ou de thrombophilie biologique (mutation du facteur V Leiden, mutation G20210A de la prothrombine), il est recommandé de ne pas utiliser les estrogènes par voie orale (grade A) ; dans ces situations, il peut être proposé d'utiliser l'estradiol cutané associé à la progestérone en fonction de la balance bénéfice–risque individualisée du THS (229).

Certains facteurs sont considérés comme des facteurs de risque de MVTE chez la femme, leur recherche doit être minutieuse et permettra d'évaluer le niveau de risque thrombotique de manière individuelle : obésité, âge ; antécédent personnel de MVTE (type de MVTE, contexte de survenue, le caractère récidivant ou non, délai depuis la MVTE) ; thrombophilie biologique ; antécédent familial de MVTE au 1er degré avant l'âge de 50 ans (229).

La prescription d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) (molécule, voie d'administration, schéma thérapeutique) devra prendre en compte, d'une part, la balance bénéfices–risques et le risque d'effets indésirables et, d'autre part, le confort de prise, gage de son observance et de sa poursuite. En raison d'un risque d'hyperestrogénie lié à la persistance (ou la reprise transitoire) de l'activité ovarienne, il est recommandé de ne débiter le THS qu'après confirmation clinique de la ménopause (grade B). Il n'est pas recommandé de débiter

un THS plus de 10 ans après le début de la ménopause (grade B). Pour le THS, il est

recommandé de privilégier le 17bœtaestradiol ou le valœrate d'œstradiol associœs à la progestœrone micronisœe ou la dydrogestœrone au moins 12 jours par mois (grade B) ; chez la femme hystœrectomisœe, il est recommandœ d'utiliser l'œstradiol ou le valœrate d'œstradiol seul, sans progestœrone ou progestatif associœ (grade B) (230).

**Tableau 28 : Indications et contre-indications du traitement hormonal substitutif (230)**

Indications du THS
<p>Le THM est indiquœ si la mœnopause est confirmœe (pas en pœrimœnopause) en cas de troubles du climatœre altœrant la qualitœ de vie ou en cas de risque fracturaire, aprœs œvaluation de la balance bœnœfice/risque.</p> <p>Il est recommandœ de privilœgier, en raison d'un moindre sur-riœque thrombotique veineux l'œstradiol par voie cutanœe associœ, pour la protection endomœtriale, au moins 12 jours par mois à la progestœrone micronisœe ou à la dydrogestœrone. Chez la femme hystœrectomisœe, l'œstradiol seul est recommandœ.</p> <p>Le THM doit œtre dœbutœ prœcocement aprœs la mœnopause et poursuivi tant que les symptœmes climatœriques altœrent la qualitœ de vie. Une rœœvaluation annuelle de l'indication et de la dose minimale efficace, notamment de l'œstradiol (qui peut varier avec le temps) est recommandœe.</p>
Contre-indications du THS et Risques associœs
<p>Contre-indications : cancer du sein actuel ou antœrieur, cancer de l'endomœtre, certains cancers de l'ovaire, hœmorrhagie gœnitale non expliquœe, ischœmie artœrielle (infarctus du myocarde, AVC), pathologie hœpatique sœvère. En cas d'antœcœdent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, malgrœ une contre-indication dans les RCP des mœdicaments concernœs, certains experts considœrent que l'association d'œstradiol par voie cutanœe + progestœrone peut œtre proposœe (CNGOF et GEMVi)</p>

Des fiches d'information aux patientes concernant la prise en charge de la mœnopause et de l'insuffisance ovarienne prœmaturœe et des mœnopauses prœcœses ont œtœ rœalisœes par le groupe d'œtude de la Mœnopause et du Vieillissement Hormonal (GEMVI). (Annexes 1 et 2).

## 4-2 MODIFICATIONS DU MODE DE VIE

La prœvention primaire des maladies cardiovasculaires est axœe sur l'adoption et le maintien d'habitudes de vie saines, comprenant des niveaux adœquats d'activitœ physique, des

habitudes alimentaires saines, un IMC normal et une bonne hygiène de sommeil.

Les recommandations de l'ACC/AHA ou de l'ESC recommandent un objectif de 150 minutes d'activité d'intensité modérée (ou 75 minutes d'activité d'intensité élevée) par semaine. (123,211). L'activité physique (AP) doit comprendre des exercices d'aérobic ainsi qu'un entraînement de force ou de résistance, de préférence deux fois par semaine. La marche, le jogging, le vélo, etc. sont des exemples d'activité physique aérobie .

En 2021, 73% des hommes et 59% des femmes atteignaient les recommandations en matière d'AP. La prévalence d'atteinte des recommandations complémentaires de renforcement musculaire était de 31% chez les hommes et 20% chez les femmes. Chez ces dernières, l'âge était également associé à la prévalence d'atteinte des recommandations. Les femmes les plus âgées (75-85 ans) étaient en effet moins nombreuses à atteindre un niveau d'AP suffisant en comparaison des 45-54 ans (231).

Les interventions qui ont démontré leur capacité à augmenter le niveau d'AP ou à réduire le comportement sédentaire comprennent les interventions basées sur la théorie du comportement, telles que la fixation d'objectifs, la réévaluation des objectifs, l'autosurveillance et le retour d'information. La pratique de l'AP doit toujours être encouragée chez les femmes qui ne peuvent pas atteindre le minimum. Chez les personnes sédentaires, il est recommandé d'augmenter progressivement le niveau d'activité. Lorsque les femmes sont plus âgées ou celles souffrant de maladies chroniques ne peuvent pas pratiquer 150 minutes d'AP d'intensité modérée par semaine, elles doivent être aussi actives que leurs capacités et leur état le permettent.

Chez les femmes, les raisons les plus fréquemment invoquées pour expliquer l'inactivité physique sont le manque de temps et de soutien pour faire face à des responsabilités concurrentes (par exemple, la garde des enfants) ainsi que le manque d'endroits où faire de l'exercice (232). Cependant, les déterminants sociaux de la santé, les facteurs culturels et les disparités entre les sexes dans la répartition des tâches restent probablement d'autres facteurs cruciaux.

Les choix alimentaires jouent un rôle essentiel dans la prévention primaire pour les maladies cardiovasculaires aiguës. De nombreuses données confirment que le régime méditerranéen est un régime alimentaire particulièrement efficace pour réduire les risques de maladies cardiovasculaires. Caractérisé par une préférence pour les aliments entiers et une moindre dépendance à l'égard de l'alcool, le régime méditerranéen est particulièrement efficace pour atténuer les risques de maladies cardiovasculaires.

Le régime méditerranéen est riche en noix, en huile d'olive, en légumineuses, en poissons et en viandes blanches, alors que les aliments transformés et ultra-transformés le sont moins (233). L'adhésion à des modes d'alimentation sains semble être constante pour tous les sexes. Toutefois, il convient de noter que les femmes, après un diagnostic de maladie cardiovasculaire, semblent adhérer davantage à des pratiques alimentaires plus saines, comme le montrent les résultats de l'étude PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) (234).

#### **4-3 INTERVENTIONS PHARMACOLOGIQUES**

### **4-3-1. L'Aspirine en prévention primaire**

Les recommandations relatives à l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire ont considérablement évolué au cours de la dernière décennie, sur la base des résultats des essais cliniques contemporains. L'étude multicentrique ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), ARRIVE (A Randomized Trial of Induction Versus Expectant Management) et ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) concordent pour conclure à l'absence de bénéfice net de l'aspirine quotidienne dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires (235-237). Notamment, le pourcentage de femmes incluses dans l'étude variait de 30 % (ARRIVE) à 56 % (ASPREE).

Une méta-analyse publiée en 2019 n'a pas montré de réduction de la mortalité toutes causes confondues ou de la mortalité cardiovasculaire avec l'aspirine, mais a montré une diminution du risque d'infarctus du myocarde non mortel et d'accident vasculaire cérébral ischémique. À l'inverse, l'aspirine a été associée à un risque plus élevé d'hémorragie majeure, d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie gastro-intestinale majeure sans différence dans le risque d'hémorragie mortelle. Les risques d'hémorragie étaient comparables chez les hommes et les femmes et de saignements gastro-intestinaux majeurs, sans différence dans le risque de saignements mortels. Les risques de saignements étaient particulièrement accrus chez les personnes âgées (238).

Compte tenu de cette absence de bénéfice et du risque hémorragique associé à l'utilisation de l'aspirine, les recommandations de prévention 2019 de l'ACC et de l'AHA déconseillent l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire chez les patients âgés de plus de 70 ans et chez les patients ayant déjà saigné ou présentant un risque de saignement, sans aucune recommandation spécifique au sexe du patient (211). Les recommandations européennes sont plus nuancées. Chez les personnes apparemment en bonne santé de moins de 70 ans présentant un risque (très) élevé de MCV, des études supplémentaires sont nécessaires. D'ici là, les décisions concernant ces personnes à haut risque doivent être prises au cas par cas, en tenant compte à la fois du risque ischémique et du risque hémorragique (123).

Une approche personnalisée centrée sur l'évaluation des risques et des bénéfices individuels du patient est encouragée pour déterminer la pertinence de l'utilisation de l'aspirine dans les stratégies préventives. Les principaux éléments à prendre en compte pour recommander l'aspirine aux femmes présentant un faible risque hémorragique sont la présence de facteurs de risque spécifiques tels que le tabagisme, une athérosclérose subclinique importante (mise en évidence par un score CAC > 100) et d'importants antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (211).

D'autres domaines incluent l'utilisation d'aspirine à faible dose chez les femmes enceintes présentant un risque élevé de pré-éclampsie (239).

### **4-3-2. Les hypolipémiants**

Les stratégies de prévention cardiovasculaire sont traditionnellement axées sur un traitement hypolipidémiant en raison des preuves substantielles étayant l'utilisation de médicaments tels que les statines pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Les statines sont uniformément efficaces chez les hommes comme chez les femmes, et les recommandations ne font pas de distinction fondée sur le sexe lorsqu'elles recommandent l'utilisation de statines pour la prévention primaire chez les patients présentant un risque accru de maladies cardiovasculaires (128,211,240). Les recommandations 2019 de l'ACC/AHA sur la prévention primaire des maladies cardiovasculaires préconisent l'utilisation de statines pour les patients présentant une athérosclérose cardiovasculaire clinique (ACV), une hypercholestérolémie sévère, un diabète sucré chez les adultes (âgés de 45 à 70 ans), ou pour la prévention primaire chez les adultes âgés de 40 à 75 ans qui présentent un risque accru d'ACV. Il s'agit des personnes dont le risque est estimé à 20 % ou plus, des adultes présentant un risque intermédiaire (de 7,5 % à < 20 %) (211).

Pour les recommandations européennes de 2021 Il est recommandé de prescrire avant 70 ans une statine à forte intensité jusqu'à la dose maximale tolérée pour atteindre les objectifs de LDL-C fixés pour les groupes à risques spécifiques : LDC <1,4mmol/L (55mg/cL) ou réduction >50% chez les sujets à haut risque ou avec une atteinte athéroscléreuse clinique. Il n'y a pas de différence spécifique en fonction du sexe. (123).

Cependant, les lignes directrices actuelles, bien qu'universelles dans leur application, soulignent la nécessité d'intégrer des facteurs de risque spécifiques au sexe, tels que la pré-éclampsie et la ménopause précoce, pour une stratification plus nuancée du risque chez les femmes (240).

Malgré cela, une disparité évidente persiste dans certains domaines. L'utilisation des statines reste sous-optimale chez les femmes, qui sont nettement moins susceptibles d'initier et de maintenir un traitement par statine que leurs homologues masculins (241). Les données de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (National Health and Nutrition Examination Survey) ont révélé que le contrôle de la dyslipidémie était moins bon chez les femmes sans maladie cardiovasculaire sous-jacente que chez les hommes, une tendance qui s'est intensifiée au fil du temps (242). Des tendances similaires sont observées en Europe (243). Les raisons de ces disparités sont multifactorielles et principalement attribuées aux disparités systémiques entre les sexes dans les soins de santé, marquées par une sensibilisation moindre aux risques cardiovasculaires chez les femmes et une sous-représentation historique des femmes dans les essais cliniques (241,244).

En outre, l'intolérance aux médicaments et les effets secondaires peuvent être plus fréquents chez les femmes qui peuvent présenter une sensibilité accrue aux effets secondaires des statines, ce qui nécessite une approche plus personnalisée (245). Les inquiétudes concernant l'utilisation des statines chez les femmes en âge de procréer et pendant la grossesse compliquent encore l'adhésion au traitement en raison du manque de données sur la sécurité pendant la grossesse. Ces femmes devraient être informées de la possibilité d'arrêter le traitement par statines avant une grossesse planifiée. Il existe des preuves encourageantes concernant l'utilisation de la pravastatine, qui s'est avérée sûre et efficace pour prévenir la pré-éclampsie chez les patientes à très haut risque (246).

Autres traitements hypolipémiants

Les traitements sans statines constituent une alternative pour gérer l'hyperlipidémie, bien que les données sur leur efficacité pour la prévention primaire en général et chez les femmes en particulier soient limitées. L'étude IMPROVE IT (Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial), par exemple, a établi l'efficacité de l'ézétimibe en tant qu'agent hypolipidémiant en complément d'un traitement par statine, mais elle n'a inclus que 25 % de femmes et il s'agissait d'un essai de prévention secondaire (247). La nouvelle classe d'inhibiteurs de PCSK9i, qui sont de puissants agents hypolipidémiants, n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais de prévention primaire, et les deux études pivotales qui ont démontré leur efficacité en prévention secondaire présentaient un écart significatif entre les sexes (femmes < 25 %) (248,249). Au contraire, l'essai CLEAR (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid [ECT1002], an ACL-Inhibiting Regimen) Outcomes a inclus 48 % de femmes dans sa population d'étude, et 30 % des patients ont été recrutés pour la prévention primaire, ce qui constitue un argument convaincant en faveur de l'utilisation potentielle de l'acide bempédique dans ce domaine (250).

### 4-3-3. Antihypertenseurs

L'hypertension est l'un des facteurs de risque les plus courants et les plus modifiables pour les maladies cardiovasculaires. Un dépistage approprié et l'identification des patientes nécessitant une prise en charge adéquate sont essentiels, tout comme le fait de s'assurer que les objectifs du traitement sont atteints grâce à des approches pharmacologiques et non pharmacologiques.

Les recommandations européennes de prévention 2021 indiquent que chez les femmes aux antécédents de prééclampsie et/ou d'HTA gravidique, un dépistage périodique de l'HTA et du diabète devrait être envisagé ainsi que chez les femmes aux antécédents de prématurité ou d'enfants mort-nés (123).

Un traitement par des médicaments antihypertenseurs est recommandé chez toutes les femmes enceintes dont la tension artérielle est confirmée à  $\geq 140/90$  mmHg afin de réduire la progression vers une hypertension sévère et les risques associés d'issues défavorables de la grossesse. Chez les femmes souffrant d'hypertension préexistante et gestationnelle avec ou sans prééclampsie, il convient de réduire la tension artérielle systolique en dessous de 140 mmHg et la tension artérielle diastolique à 80-90 mmHg. Les preuves à l'appui d'une cible de TA aussi basse que 120-129/70-79 mmHg font défaut chez les femmes enceintes, bien que de telles preuves existent pour les patientes non enceintes recevant des médicaments antihypertenseurs (251).

Le traitement pharmacologique de l'hypertension peut réduire la morbidité et la mortalité indépendamment du sexe (252). Bien qu'il existe des différences physiopathologiques dans le développement de l'hypertension et de ses complications entre les hommes et les femmes, il n'y a pas de différences de traitement entre les sexes parmi les principales classes de

médicaments actuellement recommandées pour le traitement de l'hypertension (20,253). Il

n'y a donc pas de recommandations pour une approche différentielle du traitement en fonction du sexe, à quelques exceptions près. La principale exception notable concerne le traitement pharmacologique des femmes en âge de procréer, compte tenu du profil de sécurité de certains de ces médicaments. Les IEC et/ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont contre-indiqués pendant la grossesse et ne doivent pas être prescrits aux femmes en âge de procréer sans une discussion appropriée avec la patiente. Un algorithme pour le traitement à distance de l'hypertension chez les femmes en âge de procréer a été développé et mis en œuvre avec succès avec l'utilisation d'inhibiteurs calciques et de labétalol (254).

La prise en charge de l'hypertension pendant la grossesse a récemment été abordée par l'ACOG. Un seuil de traitement pour des valeurs de tension artérielle de 140/90 mm Hg est actuellement recommandé sur la base de l'essai CHAP (225).

## 4-4 STRATÉGIE SYSTÉMIQUES

### 4-4.1 AMÉLIORER LA SENSIBILISATION ET L'ÉDUCATION

L'amélioration de la sensibilisation et de l'éducation spécifiquement adaptées aux femmes est primordiale pour renforcer les stratégies de prévention primaire des maladies cardiovasculaires. Une approche éducative nuancée et sexospécifique permet de s'assurer que les femmes disposent des connaissances et des ressources essentielles pour s'orienter et se protéger contre les maladies cardiovasculaires.

Des études antérieures ont montré que la sensibilisation a amélioré la discussion entre le patient et le médecin concernant les facteurs de risque et la prescription de statines (254). De telles interventions seraient particulièrement importantes pour les personnes non assurées et les individus vivant dans des zones socio-économiques défavorisées, où l'utilisation des stratégies de prévention cardiovasculaire reste faible (255).

L'éducation peut faciliter une meilleure compréhension de l'importance des dépistages réguliers et des consultations médicales en temps opportun. Par conséquent, en donnant aux femmes des informations complètes et accessibles, on les aide à prendre des décisions éclairées et proactives concernant leur bien-être cardiovasculaire.

. La sensibilisation doit se concentrer sur le message que les maladies cardiovasculaires touchent tout le monde et qu'elles sont en fait plus graves pour les femmes, et doit viser à réduire le degré de "fake news" (fausses nouvelles), qui peut mal conseiller le public. Les cliniciens peuvent faciliter cette démarche en encourageant les femmes à se rendre à leurs examens de santé (< 50% de toutes les patientes s'y rendent actuellement), en encourageant les femmes à s'approprier leur santé de la même manière qu'elles se rendent aux rendez-vous de dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus, et en veillant à ce que les modifications du mode de vie et la prévention primaire soient proposées aux personnes les plus exposées aux maladies cardiovasculaires (256).

Il convient de mettre en place des parcours coordonnés cardiovasculaires & gynéco-obstétricaux, en plaçant le médecin traitant au centre du parcours, pour la prise en charge

globale de la santé de la femme, aux trois phases clés de sa vie hormonale. Une consultation longue de repérage du risque cardiovasculaire est en effet souhaitable lors de ces trois périodes

La consultation longue de la première contraception et d'information sur les maladies sexuellement transmissibles doit comprendre une recherche des facteurs de risques cardiovasculaires car les contre-indications évoluent avec l'âge notamment pour l'utilisation des estroprogestatifs en cas de céphalées ou de tabagisme :

Avant 35 ans : les estroprogestatifs sont contre-indiqués en cas de migraines avec aura. En cas de tabagisme, le surrisque de thrombose artérielle doit être pris en compte et une information doit être faite sur les possibilités d'aide au sevrage

Après 35 ans : les estroprogestatifs sont contre-indiqués chez la femme fumeuse ou avec des migraines, avec ou sans aura. La substitution par une méthode progestative seule ou par une autre contraception est recommandée (257).

Une consultation pré conceptionnelle doit être complète et rechercher des éléments susceptibles d'orienter vers une expertise cardiovasculaire car constituant un risque maternel ou fœtal (valvulopathie, cardiopathie connue, antécédents cardiovasculaire ou familiaux, thrombophilie). Cette expertise est évidemment souhaitable après une grossesse compliquée (diabète gestationnel pré éclampsie, retard de croissance intra utérin ou mort fœtale, MTVE, cardiopathie post partum).

Il est recommandé de rechercher et de prendre en compte les freins à la mise en œuvre des mesures d'éducation et d'amélioration de l'hygiène de vie, parmi lesquels on peut citer le statut socio-économique défavorisé, l'isolement, le stress au travail et la dépression

#### **4-4.2 AMÉLIORATION DE LA RECHERCHE SEXOSPÉCIFIQUE**

Malgré l'augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires, les femmes restent sous-représentées dans les essais de médicaments cardiométaboliques (244). Il en résulte un manque de compréhension de l'efficacité différentielle et des risques potentiels associés à divers médicaments cardiométaboliques chez les femmes. Cela a donc un impact sur la précision et l'applicabilité des recommandations en matière de prévention primaire, ce qui peut conduire à des stratégies thérapeutiques moins optimisées pour les femmes. En outre, la disponibilité d'un nombre limité d'informations spécifiques au sexe pourrait compromettre l'efficacité des interventions pharmacologiques, limitant ainsi l'avancement d'approches de prévention personnalisées qui prennent en compte les considérations biologiques et hormonales distinctes des femmes. Pour combler cette lacune, des efforts concertés sont nécessaires pour améliorer le recrutement des femmes dans les essais cliniques, ce qui peut être réalisé en améliorant la diversité dans la direction des essais cliniques et en augmentant le financement.

Les chercheurs qui organisent des essais cliniques doivent veiller à une plus grande égalité des sexes dans leur recrutement. Les examinateurs des protocoles d'essai doivent s'efforcer de mettre en évidence les disparités dans le recrutement des hommes et des femmes. Il convient d'envisager davantage d'essais centrés sur les femmes afin de se concentrer sur l'étude et la gestion des maladies cardiovasculaires au sein d'un groupe qui présente un risque plus important et plus élevé que les hommes (256).

#### 4-4.3 PRÉVENTION PRIMAIRE ET CANCER

Le moment optimal pour envisager des stratégies de prévention des MCV chez les patientes atteintes d'un cancer du sein est au moment du diagnostic du cancer et avant le début du traitement anticancéreux. Cela permet à l'équipe d'oncologie de prendre en compte le risque CV tout en faisant des choix de traitement du cancer, en informant les patientes de leur risque CV, en personnalisant la surveillance CV et les stratégies de suivi, et en orientant de manière appropriée les patientes à haut risque vers les services de cardio-oncologie. Ces stratégies sont nécessaires pour atténuer le risque de MCV et améliorer l'observance des traitements anticancéreux efficaces et la survie globale.

Les recommandations collaboratives de cardio-oncologie de 2022 soulignent la nécessité d'apprécier les risques de cardiotoxicité avant traitement. Ceux-ci sont reconnus avec des outils de stratification conçus pour classer les patients atteints de cancer en fonction de leur risque de complications cardiovasculaires (faible, modéré, élevé et très élevé) et publiés par la Heart Failure Association (HFA) de l'ESC en collaboration avec l'International Cardio-Oncology Society (ICOS) (258-260).

Dès l'annonce diagnostic du cancer il convient de mettre en place ou poursuivre une prise en charge drastique (mais bienveillante) des facteurs de risque cardiovasculaires (sevrage tabagique, alimentation équilibré,...) La pratique d'une activité physique doit être prescrite durant tout le continuum de prise en charge du cancer. Aujourd'hui, l'activité physique adaptée est la seule thérapie non médicamenteuse reconnue. Il peut s'agir d'activité sportive mais également de mouvements de la vie courante et professionnelle, par exemple : marcher, jardiner, faire du ménage, faire les courses, monter les escaliers, etc. Il est important de mener, dès le début les traitements, une vie active et de poursuivre, autant que l'on peut, ce que l'on aime faire. Maintenir une activité physique adaptée pendant et après les traitements du cancer présente de nombreux bénéfices (Impact positif sur les émotions et la psychologie des patientes qui la pratique, réduction du stress). L'activité physique avant et après un diagnostic de cancer est susceptible d'améliorer la survie des personnes atteintes d'un cancer du sein, les données publiées suggèrent que l'activité physique après le diagnostic apporte des bénéfices plus importants en termes de mortalité que l'activité physique avant le diagnostic (261).

La prévention primaire de la cardiotoxicité des traitements anti cancéreux vise à éviter ou à minimiser le développement de lésions cardiovasculaires chez les patients sans maladie cardiovasculaire connue (258,262) et nécessite une discussion au sein de l'équipe multidisciplinaire entre les oncologues et les cardiologues pour les patients complexes atteints de cancer et présentant de multiples comorbidités (263-265).

La prévention primaire de la toxicité cardiovasculaire liée au traitement du cancer pendant la chimiothérapie à l'anthracycline ont fait appel à des thérapies neurohormonales (avec ou sans traitement ultérieur au trastuzumab) qui ont réduit le risque de diminution significative de la FEVG pendant le suivi dans plusieurs petits essais contrôlés randomisés (ECR) (265-267). De récentes méta-analyses incluant des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie à l'anthracycline et par des thérapies ciblant HER2 ont rapporté que les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, les bêta-bloquants et les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes présentent un avantage significatif dans la prévention de la réduction de la FEVG (268).

La prévention primaire des lésions du système cardiovasculaire induites par la radiothérapie (RT) dépend des progrès technologiques qui permettent de mieux cibler l'administration de la RT, et donc de maintenir ou d'accroître l'efficacité oncologique tout en réduisant la cardiotoxicité induite (269).

L'une des composantes de la toxicité CV induite par la RT est l'accélération d'une maladie coronarienne préexistante, c'est pourquoi il est recommandé de contrôler rigoureusement les facteurs de risque cardiovasculaire.

Chez les survivantes du cancer, le parcours de soins global après le traitement du cancer (arrêté du 24 décembre 2020) permet un ensemble de bilans réalisé en trinôme psychologue, professeur en activité physique adaptée (APA), diététicien et permet d'orienter la patiente vers le soutien qui lui sera le plus utile. La pratique de l'APA limite les événements CV post cancer et la récurrence du cancer. Exemple de prescriptions : séance d'APA libérale remboursée par certaines mutuelles, séance supervisée par un masseur kinésithérapeute, APA développée par les municipalités, par la ligue contre le cancer, par les associations, les clubs de sport bénévole labellisé sport santé, les clubs de sport professionnels développant le sport santé dans le cadre de leur responsabilité sociétale environnementale. Le dispositif de prescription d'exercice physique pour la santé de l'ARS, l'escrime avec la solution riposte, le rugby touché santé proposé par la Fédération Française de Rugby, l'aviron organisé par la ligue contre le cancer sont des moyens efficaces de débiter ou reprendre une activité physique ludique, encadrée.

## 5-RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR L'INFARCTUS DE LA FEMME

Comprendre les particularités anatomiques, les causes spécifiques, la sensibilité accrue aux facteurs de risque et l'impact sociétal est essentiel pour mieux cibler les efforts de prévention, de diagnostic précoce et de traitement de l'infarctus chez les femmes en France. Une prise de conscience accrue et une intégration efficace de ces éléments dans les protocoles de soins sont essentielles pour réduire l'inégalité de prise en charge de cette maladie cardiaque, première cause de mortalité chez les femmes. Il est fondamental de développer une recherche spécifique aux femmes dans ce domaine.

Un rapport sur l'Inégalité de Prise en Charge de l'Infarctus du Myocarde chez les Femmes en France a été réalisé et présenté à l'Académie Nationale de Médecine en janvier 2025 (270).

L'objectif premier est de sensibiliser la population et l'ensemble des acteurs de santé à cette problématique cruciale et de formuler des recommandations concrètes pour améliorer la prévention, le diagnostic et la gestion de cette maladie chez la femme.

Sur la base des éléments examinés dans ce rapport, les recommandations suivantes pour améliorer la prise en charge de l'infarctus chez les femmes en France ont été formulées:

**5-1. Sensibilisation et formation :** Mettre en place des programmes de sensibilisation et de formation pour les professionnels de santé notamment au niveau des services d'accueil des urgences et du SAMU afin de mieux reconnaître et comprendre les *particularités* de l'infarctus chez les femmes, en mettant l'accent sur la *description* différente des symptômes par les femmes et la recherche des *facteurs de risque spécifiques*.

**5-2. Protocoles de soins :** Élaborer des protocoles de soins qui tiennent compte des particularités anatomiques et des causes spécifiques de l'infarctus chez les femmes, et

améliorer les techniques de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques. Sensibiliser les professionnels de santé aux différences de genre dans les besoins et les réponses aux traitements. Améliorer l'accès à une rééducation cardiaque mieux adaptée aux femmes.

**5-3. Sensibilisation du public :** Lancer des campagnes de sensibilisation du public visant à éduquer les femmes sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques et spécifiques et les symptômes de l'infarctus, et changer la perception de cette maladie comme étant principalement masculine. Il est important devant toute douleur thoracique d'appeler le 15 et non d'aller aux urgences ou d'appeler son médecin.

**5-4. Surveillance et recherche :** Promouvoir la surveillance continue des tendances de l'infarctus chez les femmes, en accordant une attention particulière aux femmes jeunes non ménopausées, et soutenir la recherche visant à mieux comprendre les facteurs émergents de risque cardiovasculaire. Réaliser des études cardiovasculaires dédiées aux femmes dans le domaine diagnostique et thérapeutique.

## 6- QUAND ORIENTER LES FEMMES VERS UN CARDIOLOGUE

Une prise en charge cardiologique d'une femme peut être demandée dans différentes situations en présence ou non de symptômes. Dans tous les cas un guide conducteur d'entretien auprès du médecin de soins primaires (MG/gynéco) peut être intéressant pour éventuellement stratifier le risque cardiovasculaire (Annexe 5).

### 6-1. Dépistage des femmes asymptomatiques

Un bilan cardio-vasculaire (CV) est indispensable en cas de risque intermédiaire (tabagisme actif ou arrêt <3ans, HTA grade 1 ou 2 non traitée, ou traitée et non contrôlée, dyslipémie traitée ou non traitée, antécédent familial de maladie cardio-vasculaire au 1<sup>er</sup> degré <65 ans, antécédent familial d'AVC au 1<sup>er</sup> degré <45 ans, obésité abdominale) (271). Un avis CV sera également demandé en cas d'antécédents d'HTA de la grossesse, de migraine avec aura, de ménopause précoce (<40 ans), de syndrome métabolique, d'athérosclérose infra clinique (plaque d'athérome de découverte fortuite non significative < 50 %), de maladie systémique auto-immune, de maladie inflammatoire clinique, de sédentarité ou de désadaptation à l'effort (271). Les femmes avec antécédent de chimio-radiothérapie mammaire doivent être également concernées.

On orientera également vers un cardiologue les femmes à partir de 45 ans avant reprise d'une activité physique ainsi que l'HTA de la femme jeune (< 40ans), ou d'aggravation récente ou sévère avec atteinte d'organe cible (microalbuminurie, HVG électrique...) ou avec bilan biologique évocateur d'une cause secondaire (hypokaliémie confirmée notamment).

Le plan interministériel pour l'égalité entre les femmes et les hommes 2023-2027 comprend un objectif de prévenir les risques spécifiques pour la santé des femmes, dont le risque cardiovasculaire chez les femmes.

Dans ce cadre, le dépistage des femmes asymptomatiques avec facteurs de risque peut être réalisé avec le dispositif « mon bilan prévention » mis en place en 2024 pour toutes les

tranches d'âge clés de la vie : 18 à 25 ans, 45 à 50 ans, 60 à 65 ans, 70 à 75 ans. Ces bilans de santé sont pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie.

L'enjeu du parcours de soins vers un cardiologue sera d'avoir un recours optimisé aux explorations para cliniques diagnostiques et pronostiques. Ces explorations seront la plupart du temps non invasives après un examen clinique complet et prise de tension artérielle.

Dans l'attente de la consultation cardiologique, en fonction du contexte et de l'accessibilité, certains examens peuvent être réalisés ou prescrits par le médecin généraliste en ambulatoire : examens biologiques, ECG de repos.

#### ► Examens biologiques

Hémogramme, Glycémie à jeun, Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG), Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, LDL-C, TG), en cas de suspicion clinique de trouble thyroïdien: TSH, BNP ou NT pro-BNP en cas de suspicion d'insuffisance cardiaque.

#### ► Électrocardiogramme de repos

Il est recommandé chez tous les patients lors de la première consultation par le médecin généraliste ou si cela n'est pas possible par un cardiologue. Il permet d'évaluer les modifications électriques au regard de l'existence de FDR CV. On recherchera des modifications électriques compatibles avec une maladie coronarienne et qui peuvent révéler une ischémie myocardique ou une séquelle d'infarctus (ondes Q pathologiques, bloc de branche gauche, anomalies du segment ST ou de l'onde T).

Le cardiologue fera une recherche de maladie coronaire par des examens non invasifs (qui ne doivent être proposés normalement qu'aux patients à probabilité pré test intermédiaire (entre 15 et 85%)).

Chez les patients asymptomatiques l'ECG d'effort est peu coûteux, n'utilise pas de radiations ionisantes, est largement accessible et reste une alternative pour les tests diagnostiques en fonction des ressources locales et des caractéristiques individuelles. Cependant en raison de sa faible sensibilité (58 %) et de sa spécificité (62 %), l'ECG d'effort est peu performant pour le diagnostic de la maladie coronarienne obstructive et doit être utilisé principalement pour la stratification du risque (272). L'ECG d'effort a une performance diagnostique plus faible de la maladie coronarienne obstructive que l'imagerie fonctionnelle moderne et l'angioscanner coronaire, (273) qui devrait donc être préférée comme test de première ligne les sujets suspects de coronaropathie. Plusieurs essais cliniques ont confirmé qu'une stratégie basée sur l'imagerie anatomique (274-276) ou fonctionnelle (276) simplifie le diagnostic, permet de cibler des thérapies et des interventions préventives et réduit potentiellement le risque d'infarctus par rapport aux soins habituels basés sur l'ECG d'effort.

Une étude échocardiographique fournira des informations importantes sur la fonction et l'anatomie du cardiaque. La fonction systolique du ventricule gauche est le meilleur prédicteur de la survie à long terme. Par conséquent, la stratification du risque par l'évaluation de la fonction systolique du ventricule gauche est utile chez toutes les personnes asymptomatiques avec facteurs de risque cardiovasculaires.

## 6-2. Prise en charge des femmes en fonction des symptômes

### 6-2-1. Douleur thoracique

Une anamnèse minutieuse et détaillée est l'étape initiale de la gestion du diagnostic pour tous les scénarios cliniques. Cependant une douleur, intense, retrosternale, constrictive et spontanée doit conduire dans tous les cas à un appel du 15 en urgence pour prise en charge immédiate.

La douleur thoracique est le symptôme le plus courant chez les femmes diagnostiquées avec un SCA, avec une prévalence égale à celle des hommes, comme le montrent de nombreuses études, notamment Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE), Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young Acute Myocardial Infarction Patients (VIRGO) et le registre YOUNG-MI (173,278-280).

En outre, une sous-étude récente d'un essai prospectif a examiné les symptômes signalés par 1 941 patients présentant un SCA suspecté et a démontré que les femmes décrivent plus fréquemment des douleurs de nature « typique » que les hommes (77 % contre 59 %,  $P = 0,007$ ) ; ces symptômes « typiques » étaient plus prédictifs d'un IM chez les femmes (rapport de vraisemblance positif de 1,18 ; IC à 95 % 1,03-1,31) que chez les hommes (rapport de vraisemblance positif 1,09 ; IC à 95 % 0,96- 1,24) (281).

Dans ces cas le cardiologue consulté s'aidera de l'analyse de l'électrocardiogramme, des données biologiques ou des tests d'imagerie fonctionnelle. Si l'évaluation clinique ou ECG suggère un syndrome coronarien aigu, il convient d'adresser immédiatement le patient au service des urgences et/ou de répéter le dosage de la troponine sanguine, de préférence à l'aide de tests à haute sensibilité ou de tests ultrasensibles, afin d'exclure la possibilité d'un syndrome coronarien aigu. Dans le cas contraire une imagerie fonctionnelle peut être réalisée. L'échocardiographie de stress est utilisée pour détecter l'ischémie myocardique en évaluant les anomalies de l'épaississement et/ou de cinétique de la paroi systolique régionale pendant le stress. Les modalités de stress utilisées pour augmenter la demande en oxygène du myocarde sont l'exercice (tapis roulant ou bicyclette), ou l'administration i.v. de dobutamine, ou de vasodilatateurs (adénosine, dipyridamole, régadénoson) combinés à de l'atropine. La dégradation de la qualité de l'image, en particulier chez les sujets obèses et les sujets atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive, reste un problème important.

Dans ce cas, si elle est disponible et soutenue par une expertise locale on pourra également se tourner vers la scintigraphie de perfusion myocardique à l'effort ou par stress pharmacologiques ou bien par l'IRM cardiaque qui permet également d'évaluer la perfusion myocardique. Enfin le scanner coronaire grâce à l'injection intraveineuse (i.v.) d'un agent de contraste, permet une visualisation anatomique directe de la lumière et de la paroi de l'artère coronaire. Le scanner coronaire est un examen pratique, non invasif et recommandé (IA) chez les personnes suspectes de syndrome coronarien chronique et présentant une probabilité pré test faible ou modérée de coronaropathie obstructive (282).

### 6-2-2. Dyspnée

L'apparition inhabituelle d'un essoufflement progressif chez une femme doit conduire à la recherche d'une cause pulmonaire ou cardiaque. Ainsi le cardiologue recherchera à affirmer une insuffisance cardiaque (IC) sur la présence de symptômes et/ou de signes d'insuffisance cardiaque et preuves objectives de dysfonctionnement cardiaques. Les symptômes typiques

sont l'essoufflement, la fatigue et le gonflement des chevilles. Cependant ces signes ne sont pas suffisamment précis pour être utilisés seul pour poser le diagnostic. Un algorithme de diagnostic a été présenté dans les recommandations de l'ESC de 2021 (283)). Le diagnostic est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'infarctus, hypertension artérielle, maladie coronarienne, diabète sucré, abus d'alcool, maladie rénale chronique (MRC), chimiothérapie cardiotoxique, antécédents familiaux de Cardiomyopathie.

Une insuffisance cardiaque présumée avec symptômes et/ou signes ECG doit conduire à une étude des concentrations plasmatiques de peptides natriurétiques. Une IC sera suspectée sur des taux de BNP > 35pg/ml et de NT-proBNP > 125pg/ml. Cependant, il faut noter qu'il y a certaines limites à ces dosages car un BNP élevée peut être retrouvé en cas de FA, d'âge avancé et de maladies rénales aiguës ou chronique. Inversement, les concentrations de NP peuvent être disproportionnellement faibles chez les patients obèses. (284)

L'échocardiographie est recommandée comme examen clé pour l'évaluation de la fonction cardiaque. Outre la détermination de la FEVG, l'échocardiographie fournit également des informations sur d'autres paramètres tels que la taille des cavités, l'hypertrophie ventriculaire gauche excentrique ou concentrique, les anomalies régionales du mouvement de la paroi (qui peuvent suggérer une maladie coronarienne sous-jacente).

Une radiographie du thorax est recommandée pour rechercher d'autres causes potentielles d'essoufflement (par exemple, une maladie pulmonaire). Elle peut également fournir des preuves supplémentaires d'IC (par exemple, congestion pulmonaire ou cardiomégalie).

### 6-2-3. Palpitations

L'apparition de palpitations peut être chez les femmes un motif de consultation auprès d'un cardiologue. Celui-ci permettra d'en faire un diagnostic précis par un électrocardiogramme voir dans certains cas par enregistrement Holter.

L'incidence et les facteurs de risque d'une variété d'arythmies diffèrent entre les hommes et les femmes ainsi que leur présentation clinique. Bien que les tachycardies auriculaires symptomatiques à réentrée aient une prédominance féminine, l'inverse est vrai pour la fibrillation auriculaire. Les femmes ont une incidence plus faible de mort subite. En revanche, les torsades de pointes d'origine médicamenteuse et le syndrome du QT long symptomatique sont plus fréquents chez les femmes. L'incidence des arythmies semble augmenter pendant la grossesse. Les mécanismes de ces différences entre les sexes ne sont pas clairs, mais pourraient être liés aux effets hormonaux et à l'intervalle QT plus court chez les hommes. Les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont tout aussi efficaces chez les hommes que chez les femmes (285).

La présentation clinique des tachycardies supraventriculaires paroxystiques (TSV) est caractérisée par la survenue de palpitations, liées à la perception de battements cardiaques très rapides (en général entre 180 et 240 battements par minute) et parfaitement réguliers (à l'image d'un métronome). Typiquement, les épisodes surviennent de façon totalement imprévisible et inopinée, ils débutent brutalement (d'un battement à l'autre), et s'arrêtent également brutalement

Ces TSV sont nettement plus fréquentes chez les femmes, puisqu'on estime que sur 100 personnes atteintes, 70 sont des femmes. La raison exacte de cette prédominance féminine

n'est pas établie avec certitude. Il est également montré que chez les femmes souffrant de

tachycardies jonctionnelles, les crises ont souvent tendance à s'accroître pendant les grossesses (286).

Les palpitations peuvent être dues aussi à l'apparition de fibrillation auriculaire. Celle-ci touche à ce jour environ un adulte sur trente, mais une personne sur vingt au-delà de 65 ans et une personne sur dix après 80 ans.

Il est de plus en plus reconnu que la prévalence de la FA diffère entre les hommes et les femmes. L'incidence de la FA ajustée en fonction de l'âge est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans les populations nord-américaines et européennes (287).

Il est important de noter que la prévalence de la FA a augmenté chez les deux sexes au fil du temps (288).

Les symptômes les plus souvent rapportés sont une sensation de fatigue, d'essoufflement, ou des palpitations. Parfois, ces symptômes sont négligés ou absents, et c'est à l'occasion d'une complication (accident vasculaire cérébral en particulier) que la maladie sera découverte.

Selon plusieurs études, les femmes souffrant de fibrillation auriculaire sont souvent plus gênées que les hommes, ont une altération plus marquée de la qualité de vie, et une moindre tolérance aux médicaments antiarythmiques (289-291).

Et pourtant, il est démontré qu'elles sont souvent adressées plus tard que les hommes dans les centres spécialisés en rythmologie pour discuter d'un traitement par ablation, alors que ce traitement est aussi efficace que chez les hommes (292,293).

#### **6-2-4. Claudication des membres inférieurs**

La claudication peut être aussi un signe clinique justifiant une consultation cardiologique.

Le tableau « classique » de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est celui d'un homme fumeur avec une claudication intermittente. Pourtant les femmes sont également fréquemment touchées par cette affection, non seulement parce que le tabagisme – premier facteur de risque de cette maladie s'est amplement développé chez la femme, mais aussi parce que l'AOMI y est plus souvent recherchée. Il apparaît cependant que la claudication intermittente est moins fréquente chez la femme que chez l'homme (294).

Dans une étude comparant les hommes et les femmes de plus de 55 ans, il apparaît que les femmes ont moins souvent une claudication typique, mais plus souvent des douleurs atypiques, expliquant du moins en partie la plus faible prévalence de la claudication intermittente chez celles-ci. (295).

La relation entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'AOMI est d'intensité semblable entre les deux sexes. À l'heure actuelle, il n'existe pas de preuve démontrant un lien entre l'AOMI et les différents événements hormonaux chez la femme.

Malgré un lien épidémiologique favorable entre le traitement hormonal de la ménopause (THM) et la survenue de l'AOMI, les essais thérapeutiques n'ont pas démontré d'effet protecteur des THM contre la survenue de l'AOMI (297). Chez la femme artéritique, la poursuite du THM est déconseillée après revascularisation (294).

À long terme, le pronostic local et fonctionnel apparaît plus sévère chez la femme, mais du moins en partie pour cause de survenue de la maladie à un âge plus tardif. Le pronostic cardiovasculaire général d'une femme touchée par l'AOMI semble aussi défavorable que chez l'homme (298).

#### **6-2-4. Autres Symptômes**

Le cardiologue peut être consulté également dans le cas d'une enquête multi disciplinaire d'une céphalée mais aussi dans le cadre d'un bilan de maladie auto-immunes.

## **7-QUAND ET COMMENT PRESCRIRE UNE RÉADAPTATION CARDIOVASCULAIRE**

Il est indispensable de proposer quel que soit le sexe ou l'âge des patients la rééducation cardiovasculaire (surtout en post SCA ou insuffisance cardiaque (IC)), il s'agit d'un grade IA dans les recommandations du GERS-P de la SFC (298). Malgrès cela, la readaptation cardiaque reste sous-utilisée. En postsyndrome coronarien aigu en 2019, 22,3% des patients étaient réadaptés dans les 6 mois (299).

La réadaptation cardiovasculaire chez les femmes présente quelques particularités.

Les femmes sont sous-représentées dans la réadaptation, quel que soit l'âge : après un infarctus, 30 % des hommes contre 25 % des femmes sont orientés vers la réadaptation cardiaque, même si des progrès récents sont à noter (299)

Les obstacles à la réadaptation cardiaque sont multiples : manque d'intérêt, manque d'information et de prescription, crainte d'un programme mal adapté, faible soutien familial, activités domestiques et familiales considérées comme prioritaires, manque de moyens de transport, etc.

Des facteurs de risque spécifiques sont à prendre en compte dans les programmes d'éducation des patientes (300) :

- Certains facteurs de risque traditionnels sont plus fréquents (stress psychosocial, surpoids, sédentarité, etc.)
- D'autres facteurs de risque ont un impact plus important que chez les hommes (46 % de risque supplémentaire de maladie coronarienne mortelle en cas de diabète de type 2 (301) ou 25 % de risque supplémentaire de maladie coronarienne en cas de tabagisme (302).

-En outre, des facteurs de risque spécifiques liés aux différents stades de la vie hormonale ou gestationnelle des femmes sont à prendre en compte:contraception combinée, grossesses pathologiques, ménopause et traitement hormonal substitutif.

Des effets bénéfiques ont été observés avec la réadaptation cardiaque sur la morbi-mortalité et sur l'amélioration de la capacité d'exercice, même si des différences selon le sexe et le genre sont notées (+2,2 MET chez les hommes vs. +1,7 MET chez les femmes) (303,304).

Les femmes ont une incidence plus élevée de certaines maladies cardiovasculaires, telles que la dissection coronaire, le syndrome de Takotsubo et l'infarctus du myocarde ou l'ischémie avec des artères coronaires non obstructives. Cependant, peu d'études sont disponibles sur les effets de la réadaptation cardiaque dans les pathologies touchant plus souvent les femmes, malgré les recommandations de la HAS (305).

### 7-1 Indications

Les indications de la réadaptation cardiaque doivent être larges et permettre d'optimiser le traitement et de favoriser un retour au travail pour les patients encore actifs dans la vie professionnelle.

La réadaptation cardiaque chez les patients atteints de maladie coronarienne réduit la mortalité cardiaque de 26 %, la réhospitalisation de 23 % et l'infarctus du myocarde de 18 % (306).

Après un syndrome coronarien aigu, les bénéfices de l'activité physique sont prouvés dans la prévention secondaire pour tous les patients (infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST) (307-309).La capacité d'exercice sous traitement peut être évaluée à partir du troisième jour s'il n'y a pas de complications, et elle doit être limitée par les symptômes.

La réadaptation cardiaque est recommandée en cas de syndrome coronarien chronique pour améliorer la capacité d'exercice et la qualité de vie, optimiser l'adhésion et l'observance, réduire les rechutes et retarder le processus athéro-thrombotique (310-312).L'évaluation de la capacité d'exercice, limitée par les symptômes, peut être entreprise sans délai après l'angioplastie et permet d'optimiser le traitement médical. La réadaptation cardiaque en ambulatoire doit être privilégiée.

En cas d'insuffisance cardiaque le programme de réadaptation cardiaque doit au moins inclure : un entraînement personnalisé à l'exercice, un programme spécifique d'éducation du patient, la titration des médicaments et la prise en charge des comorbidités.

Pour évaluer les capacités et les limites physiques de chaque patient, un test d'effort cardio-pulmonaire (CPET) doit être réalisé avant de commencer le programme d'entraînement à l'effort. Pour les patients les plus gravement atteints (classe fonctionnelle IIIb de la New York Heart Association), il est recommandé de commencer le programme en milieu hospitalier avant d'envisager une prise en charge ambulatoire. Il est souvent nécessaire de prolonger la durée

du programme au-delà de ce qui était initialement prévu.

Chez les patients à haut risque vasculaire et dans une optique de prévention primaire tous les patients doivent avoir accès aux traitements et aux changements de comportement recommandés, notamment l'éducation thérapeutique et les conseils diététiques, l'aide au sevrage tabagique et la pratique d'une activité physique régulière (123). La prise en charge dans une structure ambulatoire de réadaptation cardiaque permet d'évaluer et d'initier un programme d'amélioration des habitudes de vie, qui devrait ensuite être poursuivi dans des structures appropriées (par exemple trajectoire diabète, gestion de l'obésité, sport-santé).

### **7-2 Modalités**

La réadaptation cardiaque peut être proposée en milieu médical dédié ou ambulatoire, de préférence en ambulatoire. Il convient de favoriser l'HDJ (Hôpital De Jour) ou HTP (Hospitalisation à Temps Partiel) pour favoriser la reprise du travail en parallèle (niveau social) ou la vie de famille ou de proposer la réadaptation prêt de chez soit: télé-réadaptation (art 51)

Penser à prescrire des séjours de 3 semaines *en centre spécialisé SMR (Soins Médicaux en Rééducation) surtout après un syndrome coronarien aigu ce qui est encore trop peu prescrit.*

D'autres modalités de prise en charge peuvent être réalisées en cas accès difficile en centre de réadaptation :

- Sport sur ordonnance prescrit par son généraliste ou son cardiologue chez un professeur en activité physique appropriée ou un MKDE (Masseur Kiné diplômé d'état).
- Il est possible de se renseigner auprès du centre communal d'action sociale (CCAS) de son lieu de résidence ou dans l'une des 580 maisons sport santé en France. Ces maisons sport santé sont une porte d'entrée dans l'AP adaptée post maladie chronique dont les maladies cardio-vasculaires et les cancers.
- Une autre option est possible, partout en France : l'adhésion à l'un des 263 Club Cœur et Santé de la Fédération Française de Cardiologie (<https://www.fedecardio-lr.com>). Ces structures permettent à la patiente de pratiquer des activités physiques encadrées par des professionnels diplômés, sur le long terme, tout en bénéficiant d'un soutien moral et de conseils, dans un milieu sécurisé.
- Il est également possible d'intégrer un club de sport doté de professeur en APA, labélisés sport santé.

### **7-3. Cas particulier : Cancer du sein**

Le cancer du sein altère l'espérance de vie cardiovasculaire des femmes et nécessite donc de traiter les facteurs de risque et de souligner l'importance du maintien d'une activité physique adaptée à chaque patiente.

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein se doit maintenant d'être globale, et non plus organo-centrée sur le sein. Plusieurs phénomènes s'associent (facteurs de risque cardiovasculaire commun aux facteurs de risque de cancer existant en pré traitement

et se majorant au décours du traitement, cancer lui-même, traitement du cancer) pour

majorer le risque CV de ces patientes. Leur prise en charge doit donc inclure la modification en profondeur de leur mode de vie et la surveillance CV au long court. La pratique d'une activité physique adaptée APA est indispensable, améliorant la qualité de vie QDV, la survie, et diminuant le risque d'évènement cardio vasculaire (ECV).

Ainsi en pratique, il est conseillé, en phase 1, chez les patientes qui ont recours à la chimiothérapie (anthracyclines 50% des cas de cancer) +/- aux anti-HER2 (plus de 15% des cas de cancer) de maintenir une activité physique adaptée

En phase 3, après la fin de la radiothérapie, même sous hormonothérapie, la pratique de l'exercice physique, du maintien de la santé émotionnelle et de l'alimentation équilibrée doit être encouragé, pour lutter contre le risque de récurrence du cancer du sein et contre la cardio toxicité des traitements au long cours.

## Conclusion

Depuis de nombreuses années des campagnes éducatives et de sensibilisation ont été menées pour mieux faire connaître les maladies cardiovasculaires chez les femmes.

L'amélioration de la sensibilisation doit inclure une formation accrue des professionnels de santé.

Plus précisément, la formation doit inclure les facteurs intrinsèques et extrinsèques (par exemple, le sexe et les déterminants sociaux de la santé) qui modifient les facteurs de risque et l'évolution des maladies cardiovasculaires chez les femmes. À mesure que nos connaissances sur ces facteurs s'améliorent, la communication et la formation des professionnels de la santé nécessiteront une attention constante.

Près de 70 % des médecins en formation continue reconnaissent n'avoir reçu qu'une formation minimale, voire aucune, sur les concepts médicaux liés au sexe. Ainsi, les professionnels de santé ne se sentent pas préparés à fournir une évaluation adéquate des risques. Par exemple, il est important de comprendre comment les antécédents de ménopause précoce et de diabète gestationnel d'une femme sont liés à sa santé cardiovasculaire à long terme. Une meilleure collaboration entre les cliniciens en obstétrique et gynécologie et les cardiologues améliorerait les soins pour de nombreuses femmes. Le manque de sensibilisation aux risques cardiovasculaires liés à la grossesse, à la santé et aux résultats est une préoccupation constante.

Bien que les résultats de ces données de sensibilisation montrent que nous avons encore beaucoup de progrès à faire, ces conclusions nous aident également à repositionner et à adapter les approches de sensibilisation pour atteindre les publics visés. Il convient d'accorder une attention et un financement accrus à l'adaptation des approches et des méthodes que nécessitent les changements contemporains de la vie et des technologies disponibles pour les publics cibles, y compris la sensibilisation des publics plus jeunes par le biais des réseaux sociaux





## Abréviations et acronymes

**AP**.....Accouchement prématuré

**AVC**.....Accident vasculaire cérébral

**CIM**.....Classification internationale des maladies

**CAC**.....Score calcique coronaire

**CAM**.....Calcification artérielle mammaire

**COP** ..... Contraceptif oestroprogestatif

**CRP**..... C réactive protéine

**DG** ..... Diabète gravidique

**DM** ..... Diabète sucré

**DSC**..... Dissection spontanée coronaire

**DT2**..... Diabète de type 2

**ECR**..... Essais cliniques randomisés

**EP**..... Embolie pulmonaire

**FEVG** ..... Fraction d'éjection du ventricule gauche

**HTA** ..... Hypertension artérielle

**IC**..... Insuffisance Cardiaque

**IMC** ..... Indice de masse corporelle

**MCV** ..... Maladies cardio-vasculaires

**PA**..... Pression artérielle

**PAM** ..... Pression artérielle moyenne

**PP**..... Pression pulsée

**PPR**..... Ratio participation/prévalence

**SGLT** ..... Cotransporteur sodium/glucose

**SOPK** ..... Syndrome des ovaires polykystiques

**SPRINT**.....Systolic Blood Pressure Intervention Trial

**THG** ..... Trouble hypertensif de la grossesse

**THS**..... Traitement hormonal substitutif de la ménopause

**TVP**..... Thombose veineuse profonde

**VD** .....Violence domestique

**VMS** ..... Symptômes vasomoteurs

**WHI**..... Women Health Initiative

## Bibliographie

1. Fouillet A, Ghosn W, Rivera C, Clanché F, Coudin É. Grandes causes de mortalité en France en 2021 et tendances récentes. Bull Épidémiol Hebd. 2023;(26):554-69.  
[http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/26/2023\\_26\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/26/2023_26_1.html)
2. Saeed A, Kampangkaew J, Nambi V. Prevention of Cardiovascular Disease in Women. Methodist Deakey Cardiovasc J. 2017 Oct-Dec;13:185-192.
3. Palmer J et al. Differential Risk of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Male and Female Smokers. JACC 2019 Jul 2;73(25):3259-3266
4. Garcia M et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives Circ Res. 2016;118:1273-1293
5. Diabetesatlas.org [Internet]. The Netherlands: International Diabetes Federation; c2024. IDF Diabetes Atlas; 2024 [cited 2024 Feb 2]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
6. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. Am J Prev Cardiol. 2020 Jun 6;2:100028.
7. Khan SU, Khan MZ, Subramanian CR, et al. Participation of women and older participants in randomized clinical trials of lipid-lowering therapies: a systematic review. JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e205202.
8. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women . JAMA 2009;302:401-11.
9. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group N Engl J Med 2001;344:3-10.
10. Brinza EK, Gornik HL. Dysplasie fibromusculaire : avancées dans la compréhension et la prise en charge. Cleve Clin J Med 2016;83:S45-51.
11. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. . Cardiol Clin 2012;30:407-23.
12. Gerdtz E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. Nat Med 2019;25:1657–1666.
13. Wenger NK Adverse cardiovascular outcomes for women-biology, bias, or both? JAMA Cardiol 2020; Mar 1;5(3):27-28.

14. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Stress, menopausal status and nocturnal blood pressure dipping patterns among hypertensive women. *Can J Cardiol* 2009;25:e157-63.
15. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57:397-405.
16. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015 ; 373:2103-16.
17. Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Hypertens* 2018;36:904-15.
18. Ochoa-Jimenez R, Viquez-Beita K, Daluwatte C, et al. Sex differences of patients with systemic hypertension (from the Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial [SPRINT]). *Am J Cardiol* 2018;122:985- 93.
19. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, et al. Women, hypertension, and the systolic blood pressure intervention trial. *Am J Med* 2016;129 : 1030-6.
20. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
21. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy : results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008;51:1103-8.
22. Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al. Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvic fracture risk in older adults : secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:67-76.
23. Assurance maladie. Data pathologie : diabète, 2024 ).
24. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, et al. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course . *Diabetologia* 2019;62:1761-72.
25. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risk : Findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circ* 2019;139:2228-37.
26. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men : a systematic review and meta-analysis of 64 cohortes, including 775, 385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.

27. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:538-46.
28. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality : a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med* 2019;17:136.
29. Sillars A, Ho FK, Pell GP, et al. Sex differences in the association of risk factors for heart failure incidence and mortality. *Heart* 2020;106:203-12.
30. Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, et al. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients : a real world experience. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:123-9.
31. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, et al. Sex and BMI Alter the Benefits and Risks of Sulfonylureas and Thiazolidinediones in Type 2 Diabetes: A Framework for Evaluating Stratification Using Routine Clinical and Individual Trial. *Diabetes Care* 2018;41 : 1844-53.
32. TODAY Study Group; Phil Zeitler, Kathryn Hirst, Laura Pyle, Barbara Linder, Kenneth Copeland, Silva Arslanian, Leona Cuttler, David M Nathan, Sherida Tollefsen, Denise Wilfley, Francine. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes *N Engl J Med* 2012;366:2247-56.
33. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetologia* 2018;61:1522-7.
34. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation* 2019;139:1025-35.
35. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study Assessing Sex. *Circulation* 2019;139 : 2742-53.
36. Holven KB, Roeters van Lennep J Sex differences in lipids: A life course approach. *Atherosclerosis* 2023;Nov:384:117270
37. Naz F, Jyoti S, Akhtar N, Afzal M, Siddique YH. Lipid profile of women using oral contraceptive. *Pak J Biol Sci.* 2012;15:947-950.
38. Momeni Z, Dehghani A, Fallahzadeh H, et al. The impacts of pill contraceptive low- dose on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid profiles in the exposed vs. non exposed women : as the risk factor for cardiovascular diseases. *Contracept Re- prod Med.* 2020;5:7.
39. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism :

it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:885-893.

40. Carr MC, Kim KH, Zambon A, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med*. 2000;48:245-250. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidémie chez les femmes : étiologie et prise en charge. *Int J Womens Health*. 2014;6:185.
41. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133:165-170.
42. Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy : preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*. 2014;23:203-212.
43. Wild R FK. *Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels (Effet de la grossesse sur le métabolisme des lipides et les niveaux de lipoprotéines)*. South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc ; 2023 Mar 3 Endotext [Internet]Mis à jour.
44. Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, Gatica S, Cabello-Verrugio C, Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2020;1866:165414.
45. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk : Implications for Timing of Early Prevention : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e506- e532.
46. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease : a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4:e553-e564.
47. Maas A, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions : a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021;42:967-984
48. Karppinen JE, Törmäkangas T, Kujala UM, et al. Menopause modulates the circulating metabolome : evidence from a prospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*.2022;29:1448-1459.
49. Cesaro A, Gagnano F, Fimiani F, et al. Impact of PCSK9 inhibitors on the quality of life of patients at high cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*.2020;27:556- 558.
- 50-Cholesterol Treatment Trialists collaboration Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials . *Lancet* 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.
51. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*.2007;369:1090-1098.

- 52- Plakogiannis R, Arif SA . Women Versus Men: Is There Equal Benefit and Safety from Statins? *Curr Atheroscler Rep* 2016 Feb;18(2):6.
53. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*.2007;369:1090-1098.
54. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, et al. REDUCE-IT USA. *Circulation*.2020;141:367-375.
55. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130:1003- 1008..
56. Grundy SM, Stone JN, Bailey AL, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285–350
57. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne CM, Virani SS. The use of sex- specific factors in the assessment of women’s cardiovascular risk. *Circulation*. (2020) 141(7):592–9.
58. O’Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, et al. Pregnancy and reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. *Circ Res*. (2022) 130(4):652–72.
59. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females\*. *J Clin Endocrinol Metab*. (1997) 82(10):3239–45.
60. Juul F, Chang VW, Brar P, Parekh N. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies: birth weight early life weight gain and age at menarche. *Obes Rev*. (2017) 18(11):1272–88.
61. Jacobsen B, Oda K, Knutsen S, Fraser G. Age at menarche, total mortality and mortality from schaeemic heart disease and stroke: the Adventist Health Study, 1976–88. *International journal of epidemiology* 2009;38:245–252.
62. Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Association of low age at menarche with increased all-cause mortality: a 37-year follow-up of 61,319 Norwegian women. *American journal of epidemiology* 2007;166:1431–1437.
63. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. (2014) 180(1):29–40.

64. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at Menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2021;128:809–821.
65. Carroll J, Saxena R, Welt CK. Environmental and genetic factors influence age at menarche in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2012;25:459–466.
66. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M and Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1:767–776
67. Kavanaugh ML, Pliskin E. Use of contraception among reproductive-aged women in the United States, 2014 and 2016. *F S Rep.* 2020 Jul 9;1(2):83-93.
68. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013 Sep 12;347:f5298
69. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med.* 1999;159(1): 65-70.
70. Gerstman BB, Piper JM, Freiman JP, et al. Oral contraceptive oestrogen and progestin potencies and the incidence of deep venous thromboembolism. *Int J Epidemiol.* 1990;19(4): 931-936.
71. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol.* 1991;133(1): 32-37.
72. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med.* 2004; 164(18):1965-1976.
73. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case–control study. *Contraception.* 2002;65(3):187-196.
74. Stolley PD, Tonascia JA, Tockman MS, Sartwell PE, Rutledge AH, Jacobs MP. Thrombosis with low-estrogen oral contraceptives. *Am J Epidemiol.* 1975;102(3):197-208.
75. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med.* 2000;160(1):49-52.

76. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14;366(24):2257-66.
- 77 Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne CM, Virani SS. The use of sex-specific factors in the assessment of women's cardiovascular risk. *Circulation*. (2020) 141(7):592–9.
78. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. (2021) 143(18):e902–16
79. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *Br Med J*. (2017) 358:j3078.
80. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Iglund J, Egeland G, Nygard O, et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol*. (2019) 282:81–7.
81. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. (2019) 74(22):2743–54.
82. Grandi SM, Fillion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. (2019) 139(8):1069–79.
83. Wu P, Chew-Graham CA, Maas AH, Chappell LC, Potts JE, Gulati M, et al. Temporal changes in hypertensive disorders of pregnancy and impact on cardiovascular and obstetric outcomes. *Am J Cardiol*. (2020) 125(10):1508–16.
84. Suvakov S, Ghamrawi R, Cubro H, Tu H, White WM, Tobah YSB, Milic NM, Grande JP, Cunningham JM, Chebib FT, et al. Epigenetic and senescence markers indicate an accelerated ageing-like state in women with preeclamptic pregnancies. *EBioMedicine*. 2021;70:103536
85. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, Vogelvang TE, Lely AT, Franx A, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. (2018) 125 (13):1642–54.
86. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med*. (2018) 169(4):224-232.
87. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, et al. Pregnancy and reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. *Circ Res*. (2022) 130(4):652–72.

88. Minhas AS, Ying W, Ogunwole SM, Miller M, Zakaria S, Vaught AJ, et al. The association of adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease: current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardio Med.* (2020) 22(12):61.
89. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* (2015) 91(7):460-7.
89. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: Exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *Bmj.* 2005;331:877-912
90. Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Dudbridge F, Leon LJ, Hingorani AD, Williams DJ, Casas JP. Family history of pre-eclampsia and cardiovascular disease as risk factors for pre-eclampsia: The genpe case-control study. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39:56–63
91. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* (2009) 373 (9677):1773-9.
92. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with known history of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis :BMJ. (2020) 13:m1361.
93. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women : a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* (2019) 62(6):905-14
94. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract.* (2018) 145:193-9.
95. Rich-Edwards JW, Klungsoyr K, Wilcox AJ, Skjaerven R. Duration of pregnancy, even at term, predicts long-term risk of coronary heart disease and stroke mortality in women: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:518.e511–518
96. Auger N, Potter BJ, He S, Healy-Profitos J, Schnitzer ME, Paradis G. Maternal cardiovascular disease 3 decades after preterm birth: Longitudinal cohort study of pregnancy vascular disorders. *Hypertension.* 2020;75:788–795
97. Hansen AJ, Sondergaard MM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Incident Heart Failure in the Women's Health Initiative. *JAMA Netw Open* 2021 Dec 1;4(12):e2138071
98. Stergiotou I, Bijmans B, Cruz-Lemini M, Figueras F, Gratacos E, Crispi F. Maternal subclinical vascular changes in fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:706–712

99. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: Effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*. 2011;124:2839–2846
100. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (champs): Population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;366:1797–1803
101. Horn J, Haug EB, Markovitz AR, Fraser A, Vatten LJ, Romundstad PR, Rich-Edwards JW, Asvold BO. Life course trajectories of maternal cardiovascular risk factors according to Offspring Birthweight: The HUNT Study : *Sci Rep*. 2020 Jun 26;10(1):10436
102. Veerbeek JH, Smit JG, Koster MP, Post Uiterweer ED, van Rijn BB, Koenen SV, Franx A. Maternal cardiovascular risk profile after placental abruption. *Hypertension*. 2013;61:1297–1301
103. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Spontaneous loss of early pregnancy and risk of ischaemic heart disease in later life: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2003;326:423–424
104. Wagner Marise BS, er Jantien, Hannaford Philip C, Bloemenkamp Kitty WM. Association between miscarriage and cardiovascular disease in a scottish cohort. *Heart*. 2015;101:1954–1960
105. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Mitchell ES, et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med*. 2018;15:e1002704
106. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature ovarian insufficiency—an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res*. (2017) 6:2069.
107. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. (2018) 71(22):2555–66.
108. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2366–2373
109. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. (2015) 175(4):531–9.

110. Franco OH, Muka T, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, et al. Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. (2015) 81(3):353–61.
111. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW, Pearson PL, Grobbee DE. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1976–1983
112. Roeters Van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, on behalf of the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. (2016) 23(2):178–86.
- 113 Guan C,Zahid S,Minhas AS,et al. Polycystic ovary syndrome: a risk-enhancing factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2022;117:924-935
114. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertility Sterility* 2011;95(3):1073–9 e1-11
115. Zhou Y, Wang X, Jiang Y, Ma H, Chen L, Lai C, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of stroke and all-cause mortality: insights from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2017;33(12):904–10
116. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in polycystic ovarian syndrome women: a meta-analysis of cohort studies. *Front Cardiovasc Med*. (2020) 7:552421.
117. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, Thangaratinam S, Thomas GN, Nirantharakumar K, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. (2020) 7: m3502.
118. Osibogun O, Ogunmoroti O, Kolade OB, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between polycystic ovary syndrome and coronary artery calcification *J Womens Health* 2022 ; 31:762-771.
- 119 .Oliver-Williams C, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L Risk of cardiovascular disease for women with polycystic ovary syndrome: results from a national Danish registry cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2021 Oct 13;28(12):e39-e41.
120. Li H, Tong Q, Guo L, Yu S, Li Y, Cao Q, et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus : a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci*. (2018) 356(5):451-63. doi : 10.1016/j.amjms.2018.08.001

121. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis : a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* (2008) 59(12):1690-7. doi : 10.1002/art. 24092
122. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *American journal of epidemiology* 1997;145:408–415.
123. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular diseaseprevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular diseasepreventionin clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal* 2021;42:3227–3337.
124. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory heumatoid diseases. *European heart journal* 2016;37:1799–1806.
125. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway andincidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the CanakinumabAnti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J* 2018;39: 3499–507
126. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–505.
127. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* (2019) 139(25):e1091–
128. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol.* (2020) 75(20):2602–18. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060122.
129. Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* (2004) 364(9438):953–62
130. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health. (2015). Available online at: <http://www.samhsa.gov/data> (Accessed June 15, 2023)
131. Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol.* (2017) 14(3):145–55.

132. O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ et al. Depression is a risk factor for incident coronary heartdisease in women: An 18-year longitudinal study. *J Affect Disord* 2016;196:117–24.
133. Pimple P, Lima BB, Hammadah M et al. Psychological distress and subsequent cardiovascular events in individuals with coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*2019;8:e011866
134. Byung-Joon Ko, Jim-Hyung J, Kyungdo H et al. Age at Menopause and development of type 2 diabetes in korea. *JAMA Network Open*.2025;8(1):e2455388
135. Hodis. HN, Mack WJ . Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. *Cancer J*. 2022; 28(3) : 208–223
136. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*.2002 Jul 17;288(3):321-33.
137. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
138. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–366
139. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement treatment on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *Br Med j*; 2012;345:e6409.
140. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post- menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10;2015(3):Cd 002229
141. Maas AH, Rosano G, Cifkova R et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists *Eur Heart J*. 2021 Mar 7 ;42(10) :967-984
142. Shahid I, Avenatti E, Titus A, Al-Kindi S, Nasir K. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*.2024;20(2):94-106
143. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jul;66(4):309-25.

144. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, Zeller M, Rochette L, Cottin Y and Vergely C. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*.2016;34:3157–3165
145. Narayan HK, Finkelman B, French B, et al. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*. 2017 Apr 11;135(15):1397-1412.
146. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, Lima JAC, Guallar E, Ryu S, Cho J, et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Circulation*. 2018; 138: 727–734
147. Mir A, Badi Y, Bugazia S, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: an updated systematic review & network meta-analysis. *Cardiooncology*. 2023; 9: 10-44.
148. Shahid I, Yamani N, Ali A, et al. Meta-analysis Evaluating the Use of Statins to attenuate Cardiotoxicity in Cancer Patients receiving Anthracyclines and Trastuzumab-based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2021 Oct 1;156: 142-145
149. MacClellan LR, Giles W, Cole J et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007;38:2438–2445.
150. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *The Lancet Neurology* 2010;9:309–317
151. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener H-C, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *Jama* 2006;296:283–291
152. Chandan JS, Thomas T, Bradbury-Jones C, Taylor J, Bandyopadhyay S, Nirantharakumar K.J Risk of Cardiometabolic Disease and All-Cause Mortality in Female Survivors of Domestic Abuse. *Am Heart Assoc*. 2020;9:e014580.
153. Scott-Storey KA, Hodgins M, Wuest J.Modeling lifetime abuse and cardiovascular disease risk among women. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:224
154. Renner LM, Spencer RA, Morrisette J, Lewis-Dmello A, Michel H, Anders D, Clark CJ Implications of Severe Polyvictimization for Cardiovascular Disease Risk Among Female Survivors of Violence.*J Interpers Violence*. 2021;36:491-507.
- 155- Lysova A, Dim EE .Nonintimate Polyvictimization and the Severity of Intimate Partner Violence Experienced by Men. *Violence Vict* 2023 Aug 1;38(4):573-592

- 156- <https://arretionslesviolences.gouv.fr/sites/default/files/2023-11/DonnC3%A9es%20de%20l%27observatoire%20national%20des%20Violences%20faites%20aux%20femmes%20pour%202022%20MIPROF.pdf>
157. Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, Chan PS, Clark CJ, Danese A, Faith MS, Goldstein BI, Hayman LL, Isasi CR, Pratt CA. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e15–28.
- 158- Manzo-Silberman S, Couturaud F, Charpentier S, Auffret V, El Khoury C, Le Breton H, Belle L, Marlière S, Zeller M, Cottin Y, Danchin N, Simon T, Schiele F, Gilard M. Influence of gender on delays and early mortality in ST-segment elevation myocardial infarction: Insight from the first French Metaregistry, 2005-2012 patient-level pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2018;262:1-8.
- 159- Benamer H, Bataille S, Tafflet M, Jabre P, Dupas F, Laborne FX, Lapostolle F, Lefort H, Juliard JM, Letarnec JY, Lamhaut L, Lebaill G, Boche T, Loyeau A, Caussin C, Mapouata M, Karam N, Jouven X, Spaulding C, Lambert Y. Longer pre-hospital delays and higher mortality in women with STEMI: the e-MUST Registry. *EuroIntervention*. 2016 ;12:e542-9
- 160- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM et al Sex Differences in Ischemic Heart Disease Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004437.
- 161- Stehli J, Dinh D, Dagan M, Duffy SJ, Brennan A, Smith K, et al. Sex Differences in Prehospital Delays in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(13):e019938.
- 162- Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B et al. Sex differences in the presentation and perception of Symptoms among young patients with myocardial infarction: Evidence from the VIRGO Study . *Circulation* 2018;137(8):781-790
- 163- Wenger NK, & al ; American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23):e1059-e1071
164. Chieffo A, Buchanan, GL, Mauri F et al ACS and STEMI treatment: gender-related issues *EuroIntervention* 2012 Aug;8 Suppl P:27-35
165. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302:874– 882.
166. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L,

Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of

myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*.2011;124:1414–1425.

167. Metha LS, Beckie TM, DeVon HA et al Acute Myocardial infarction in women. *Circulation*. 2016;133: 916-947

168. Ghadri J. R, Wittstein IS, Prasad A et al International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology.*Eur Heart J*, 2018;39: 2032-46.

169. Combaret N, Gerbaud E, Dérimay F, Souteyrand G, Cassagnes L, Bouajila S, Berrandou T, Rangé G, Meneveau N, Harbaoui B, Lattuca B, Bouatia-Naji N, Motreff P. National French registry of spontaneous coronary artery dissections: prevalence of fibromuscular dysplasia and genetic analyses. *EuroIntervention*.2021;17:508-515.

170. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*.2012;126:579–588.

171. Parwani P, Kang N, Safaeipour M et al. Contemporary diagnosis and management of patients with MINOCA . *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(6):561-570

172. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, et al. Survival in patients with suspected myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: A comprehensive systemic review and meta-analysis from the MiNOCA Global Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* .2021;14:1187-1198

173. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study .*JAMA* 2018 ;7 :e009174

174. Byrne R, Rosselo X, Coughlan JJ et al 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44 :3720–3826

175. Coisy F, Olivier G, Ageron FX et al. Do emergency medicine health care workers rate triage level of chest pain differently based upon appearance in simulated patients? *Eur J Emerg Med* 2024 jun 1;(31)(3):188-194

176. Gerber Y, Susan A, Weston SA, Killian JM, J Jacobsen SJ, Roger VL Sex and classic risk factors after myocardial infarction: a community study *Am Heart J*. 2006;152:461-8.

177. Dreyer RP, Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, Murugiah K, Nuti SV, Hsieh AF, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in the rate, timing, and principal diagnoses of 30-day readmissions in younger patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2015;132:158–166.

178. Gabet A, Danchin N, Juillièrè Y, Olié V. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004–14 *Eur Heart J* 2017; 38:1060–1065
179. Bejot Y, Daubail B, Jacquin A, Durier J, Osseby GV, Rouaud O, Giroud M. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:509–513.
180. Degano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrieres J, Kirchberger I, Laks T, Havulinna AS, Ruidavets JB, Ferrario MM, Meisinger C, Elosua R, Marrugat J. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart* 2015;101:1413–1421.
181. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, D’Onofrio G, Lichtman JH, Krumholz HM. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:337–345.
182. Lichtman JH, Lorenze NP, D’Onofrio G, Spertus JA, Lindau ST, Morgan TM, Herrin J, Bueno H, Mattera JA, Ridker PM, Krumholz HM. Variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study design. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:684–693
183. Krumholz HM, Lichtman JH. Prevalence of traditional cardiac risk factors and secondary prevention among patients hospitalized for acute myocardial infarction (AMI): variation by age, sex, and race. *J Womens Health*. 2013;22:659–666
184. Manzo-Silberman S, Montalescot G. Intérêt d'un observatoire de l'infarctus du myocarde des femmes de moins de 50 ans : étude WAMIF [Benefits of an observatory for myocardial infarction in women under 50 : The WAMIF study]. *Ann Cardiol Angeiol*. 2023;72:101691.
185. Davies RE, Rier JD Gender Disparities in CAD: Women and Ischemic Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:51.
186. Brown RM, Tamazi S, Weinberg CR, Dwivedi A, Mieres JH. Racial Disparities in Cardiovascular Risk and Cardiovascular Care in Women. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:1197-1208.
187. Elertson KM, Morgan LL Consideration of Gender in Cardiovascular Disease Prevention and Management..*Nurs Clin North Am*. 2023;58:595-605.
188. DeFilippis EM, Collins BL, Singh A, Biery D W, Fatima A, Qamar A, et al Women who experience a myocardial infarction at a young age have worse outcomes compared with men: the Mass General Brigham YOUNG-MIregistry. *Eur Heart J* 2020 ;41, 4127–4137

189. Sawan MA, Calhoun AE, Fatade YA, Wenger NK. Cardiac rehabilitation in women, challenges and opportunities. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;70:111-118.
190. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44:452-469
191. Smith JR, Thomas RJ, Bonikowske AR, Hammer SM, Olson TP. Sex Differences in Cardiac Rehabilitation Outcomes. *Circ Res.* 2022;130:552-565.
192. Vogel B, Acevedo M, Bairey Metz CN et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 2021;397:2385-2438
193. D'Agostino RBSr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardio-vascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743–753.
194. Goff DCJr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *ooles*
195. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama.* 2007;297(6):611–619.
196. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2007;336: a332
197. SCORE Working Group and E. S. C. Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:2439–2454.
198. Hyun KK, Redfern J, Patel A, et al. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. *Heart.* 2017;103(7):492–498.
199. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3153–67
200. Michos ED, Blaha MJ, Blumenthal RS. Use of the Coronary Artery Calcium Score in Discussion of Initiation of Statin Therapy in Primary Prevention. *Mayo Clinic proceedings* 2017;92:1831–1841
201. Budoff MJ, Young R, Burke G et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *European heart journal* 2018;39:2401–2408

202. Shaw LJ, Min JK, Nasir K et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *European heart journal* 2018;39:3727–3735.
203. Minhas A, Cubero Salazar I, Kazzi B et al. Sex-Specific Plaque Signature: Uniqueness of Atherosclerosis in Women. *Current cardiology reports* 2021;23:84.
204. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as “low risk” based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Archives of internal medicine* 2007;167:2437–2442
205. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R et al. The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *Journal of clinical lipidology* 2021;15:33–60
- 206-Golub IS, Termele OG, Krito S et al . Major Global Coronary Artery Calcium Guidelines. *JACC Cardiovasc Img* 2023;15(1):98-117
207. Maas AH, van der Schouw YT, Atsma F et al. Breast arterial calcifications are correlated with subsequent development of coronary artery calcifications, but their aetiology is predominantly different. *European journal of radiology* 2007;63:396–400.
208. Osman M, Regner S, Osman K et al. Association Between Breast Arterial Calcification on Mammography and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of women’s health* 2022;31(12):1719–1726.
209. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000 ;342:836–43.
- 210-Leistner DM, Klotshe J, Pieper L et al. Pronostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:269-268
211. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646.
212. Grave C & al. Nationwide time trends in patients hospitalized for acute coronary syndrome : a worrying generational and social effect among women. *Eur J Prev Cardiol*. 2024 Jan 5 ;31(1):116-127
213. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol*. (2017) 70(2):123–32.

214. Markovitz AR, Stuart JJ, Horn J, Williams PL, Rimm EB, Missmer SA, et al. Does pregnancy complication history improve cardiovascular disease risk prediction? Findings from the HUNT study in Norway. *Eur Heart J.* (2019) 40(14):1113–20.
215. McKinney J, Keyser L, Clinton S, Pagliano C. ACOG committee opinion no. 736: optimizing postpartum care. *Obstet Gynecol.* (2018) 132(3):784–5.
216. Valle JA, Ho PM. Medication adherence in secondary prevention post- myocardial infarction. *Curr Treat Options Cardio Med.* (2014) 16(12):349
217. Gourdy P, Bachelot A, Cateau-Jonard S et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and métabolic disorders: Guidelines of the Franch Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol*; 2012;73(5):469-87
218. ANAES (2004) Recommandations pour la pratique clinique. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Anaes-Afssaps-Inpes. Service des recommandations professionnelles de l'ANAES.
- 219-Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071
220. [https://gynerisq.fr/bibliotheque\\_docs/2018-cngof\\_rpc-contraception/](https://gynerisq.fr/bibliotheque_docs/2018-cngof_rpc-contraception/)
221. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, De Backer J et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in -the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J.* 2019 Dec 14;40(47):3848-3855
222. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018 Sep 7;39(34):3165-3241
223. Projet de Grossesse, Informations, messages de prévention, examens à proposer . HAS septembre 2009
- 224 .Lançon C. Tabagisme durant la grossesse : un facteur de risque pour les addictions et les troubles psychiatriques ? *Presse Med* 2013 ;42(2) :1562-1564
225. Tita AT, Szychowski JM, Bogess K et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022 ; 386(19):1781-1792.
226. Santé publique France. Enquête nationale périnatale 2021. Site internet : Santé publique France. Saint-Maurice (France) ; 2022
227. Regnault N et al. [Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse](#). *Bull Epidémiol Hebd.* 2016 ;(9):164-73.

228. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM et al Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018;168:83-95
229. Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines *Gynecol Obstet Fert Senol* 2021 ;49(5):455-461.
230. Trémollières f, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVI *Gynecol Obstet Fert Senol* 2021 ;49(5) :305-317
231. Verdot Charlotte et al. Prévalences nationales et régionales de l'activité physique et de la sédentarité des adultes en France : résultats du Baromètre de Santé publique France 2021. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2024, n°. 12, p. 240-249
232. Banks AD. Women and heart disease: missed opportunities. *J Midwifery Womens Health*. 2008 Sep-Oct;53(5):430-9.
233. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D, et al. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul;100 Suppl 1:320s-8s
234. Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high- income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jul 11;396(10244):97-109.
235. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1529-1539. doi:10.1056/NEJMoa1804988
236. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1036-1046.
237. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1519-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1803955
238. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, oberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2915-2929.

239. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1): e44-e52.
240. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1397-405
241. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Aug;12(8):e005562.
242. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex Differences in the Prevalence of, and Trends in, Cardiovascular Risk Factors, Treatment, and Control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation.* 2019 Feb 19;139(8):1025-1035
243. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, et al. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heartdisease, 1998-2010. *Eur Heart J.* 2013 Nov;34(41):3198-205.
244. Khan MS, Shahid I, Siddiqi TJ, et al. Ten-Year Trends in Enrollment of Women and Minorities in Pivotal Trials Supporting Recent US Food and Drug Administration Approval of Novel Cardiometabolic Drugs. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jun 2;9(11):e015594
245. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 Feb 18;36(17):1012-22
246. Costantine MM, West H, Wisner KL, et al. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Dec;225(6):666.e1-666.e15
247. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97
248. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 3;376(18):1713-1722.
249. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379:2097-2107
250. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023 Apr 13;388(15):1353-1364.
251. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024 ;45: 3912-4018
252. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2020 Feb;75(2):285- 292.

253. Sabbatini AR, Kararigas G. Estrogen-related mechanisms in sex differences of hypertension and target organ damage. *Biol Sex Differ*. 2020 Jun 1;11(1):31
254. Nichols H, Cannon CP, Scirica BM, Fisher ND. A remote hypertension management program clinical algorithm. *Clin Cardiol*. 2022 Dec;45(12):1147-1162.
254. Persell SD, Brown T, Lee JY, et al. Individualized Risk Communication and Outreach for Primary Cardiovascular Disease Prevention in Community Health Centers: Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Nov;8(6):560-6.
255. Persell SD, Lloyd-Jones DM, Friesema EM, Cooper AJ, Baker DW. Electronic health record-based patient identification and individualized mailed outreach for primary cardiovascular disease prevention: a cluster randomized trial. *J Gen Intern Med*. 2013 Apr;28(4):554-60.
256. Lawless M, Brown S, Kunadian V. Raising awareness about cardiovascular disease in women. *Eur Heart J* 2023 ;44 :3110-3112
257. HAS: Contraception chez la femme adulte et de l'adolescente en âge de procréer ( septembre 2019).
- 258- Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945–1960.
- 259- Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association– International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:149–163.
- 260- Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS et al. ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022 ;43 :4229-4361
- 261- Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc* 2019 Nov;51(11):2391-2402.
- 262- Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Gircz Z, Görbe A, Pacher P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J* 2019;40:1771–1777.
- 263- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed

under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–2801.

264- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171–190.

265. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290–2309.

266- Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;17:81–89.

267- Gulati G, Heck SL, Røsjø H, Ree AH, Hoffmann P, Hagve TA, et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006513.

268- Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16:477–486.

269. De Ruysscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:13.

270. Gilard M . Inégalité de prise en charge de l'infarctus du myocarde chez les femmes en France . Académie de médecine Scéance du 14 janvier 2025

271. Recommandations de la SFHTA :HTA Hormones et Femme, consensus d'experts ,décembre2018

272. Rasmussen LD, Schmidt SE, Knuuti J, Newby DE, Singh T, Nieman K, et al. Exercise electrocardiography for pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. *Heart* 2023;110:263–70.

273. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322–30.

274. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018 ;379 :924-33

275. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for

suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016;37:1232–43.

276. Singh T, Bing R, Dweck MR, van Beek EJR, Mills NL, Williams MC, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:920–8

277. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:195–202

278. Kaur G, De Oliviera-Gomes D, Rivera FB et al. Chest pain in women :Considerations from the 2021 AHA/ACC Chest pain Guideline. *Curr Probl Cardiol* 2023 ;48 :101697

279. Douglas PS, Hoffmann U, Lee KL et al. PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of chest pain: rationale and design of the PROMISE trial. *Am Heart J* 2014 Jun;167(6):796-803.

280. DeFilippis EM, Collins BL, Singh A, et al. Women who experience a myocardial infarction at a young age have worse outcomes compared with men: the Mass General Brigham YOUNG-MI registry. *Eur Heart J* 2020;41(42):4127–37.

281. Ferry AV, Anand A, Strachan FE, et al. Presenting symptoms in men and women diagnosed with myocardial infarction using sex-specific criteria. *J Am Heart Assoc* 2019;8(17):e012307.

282. Vrints C, Andreaotti F, Koskinas KC et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes *Eur Heart J* 2024 ;45 :3415-3537

283. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 ;42 :3599-3726

284. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715731.

285. Wolbrette D, Patel H. Arrhythmias and women. *Curr Opin Cardiol*. 1999 Jan;14(1):36-43.

286. Ramlakhan KP, Kauling RM, Schenkelaars N, et al. Supraventricular arrhythmia in pregnancy. *Heart*. 2022 Oct 13;108(21):1674-1681.

286. Ramlakhan KP, Kauling RM, Schenkelaars N, et al. Supraventricular arrhythmia in pregnancy. *Heart*. 2022 Oct 13;108(21):1674-1681.

287. Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review) . J Cardiovasc Electrophysiol. 2023;34:153–165
288. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:85–93.
289. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nat Rev Cardiol. 2016;13:321–332.
290. Scheuermeyer FX, Mackay M, Christenson J, et al. There are sex differences in the demographics and risk profiles of emergency department (ED) patients with atrial fibrillation and flutter, but no apparent differences in ED management or outcomes. Acad Emerg Med. 2015;22:1067–1075.
291. Volgman AS, Benjamin EJ, Curtis AB et al. Women and atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2021 October ; 32(10): 2793–2807.
292. Samuel M, Abrahamowicz M, Joza J, Essebag V, Pilote L. Population-level sex differences and predictors for treatment with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and heart failure. CJC Open. 2020;2:85–93
293. Kummer BR, Bhavani PD, Merkler AE, Gialdini G, Okin PM, Kamel H. Demographic differences in catheter ablation after hospital presentation with symptomatic atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2015;4:e002097.
294. Aboyans V, Salazar J, Lacroix P. Arteriopathie oblitérante des membres inférieurs chez la femme. Presse Med 2010 ;39 :263-270
295. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional Leg Pain in Patients With and Without Peripheral Arterial Disease. Circulation 2005;112:3501-8.
296. Hsia J, Criqui MH, Rodabough R, Resnick H, Kotchen J, Bonds D et al. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women’s Health Initiative. Circulation 2004;109:620-6.
297. Hultgren R, Olofsson P, Wahlberg E. Gender differences in patients treated for critical limb ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29:295-300.
298. Bigot M, Guy JM, Monpere C et al. Cardiac rehabilitation recommendations of the Group Exercise Rehabilitation Sport-Prevention (GERS-P) of the French Society of Cardiology : 2023 Update. Arch Cardiovasc Dis 2024 ;117(8-9) :521-541

299. Grave C, Gabet A, Cinaud A, Tuppin P, Blacher J, Olie V. Nationwide time trends in patients hospitalized for acute coronary syndrome: a worrying generational and social effect among women. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:116–27
300. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016;118:1273–93
301. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–8
302. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297–305
303. Gee MA, Viera AJ, Miller PF, Tolleson-Rinehart S. Functional capacity in men and women following cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2014;34:255–62.
304. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1–12
305. Haute Autorité de santé. Sexe, genre et santé – Rapport d’analyse prospective 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3223570/fr/sexe-genre-et-sante-rapport-d-analyse-prospective-2020](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223570/fr/sexe-genre-et-sante-rapport-d-analyse-prospective-2020) [accessed 27 May 2024].
306. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease : a meta-analysis. *Eur Heart J* 2023;44: 452-69.
307. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–77.
308. Puymirat E, Bonaca M, Iliou MC, Tea V, Ducrocq G, Douard H, et al. Outcome associated with prescription of cardiac rehabilitation according to predicted risk after acute myocardial infarction: insights from the FAST-MI registries. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:459–68
309. Ekblom Ö, Cider Å, Hambraeus K, Back M, Leosdottir M, Lonn A, et al. Participation in exercise-based cardiac rehabilitation is related to reduced total mortality in both men and women: results from the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:485–92.
310. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–77.

311. Buckley BJR, de Koning IA, Harrison SL, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation vs. percutaneous coronary intervention for chronic coronary syndrome: impact on morbidity and mortality. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1074–80

312. Yang X, Li Y, Ren X, Xiong X, Wu L, Li J, et al. Effects of exercise-based cardiac rehabilitation in patients after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017;7:44789,



## Annexe 1

### Fiche d'information aux patientes, éditée par le GEMVI

Madame,

Le Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillessement hormonal (GEMVi) vous propose une information concernant la prise en charge de votre Insuffisance Ovarienne Prématuurée (IOP), ses effets et son traitement. Après lecture de ce document, notez les questions que vous poserez à votre médecin, seul habilité à répondre à vos interrogations personnelles.

### LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE et des MENOPAUSES PRECOCES

#### Qu'est-ce que l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et la ménopause précoce ?

Elles correspondent à l'arrêt du fonctionnement de l'ovaire avant l'âge « normal » de la ménopause, c'est-à-dire avant l'âge de 49-51 ans. Comme pour la ménopause survenant à un âge « normal », elle se traduit par l'arrêt des règles et la perte des capacités de reproduction.

#### Les définitions :

On réserve le terme **d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)** aux situations de ménopause **avant l'âge de 40 ans.**

On parlera de **ménopause précoce ou anticipée**, lorsque la ménopause survient entre-

l'âge de 40 ans et l'âge « normal » de 49-51 ans. -

La ménopause peut survenir spontanément ou être secondaire à une chimiothérapie ou une radiothérapie qui altèrent la fonction ovarienne ou-

à l'ablation de 2 ovaires avant l'âge de 50 ans.- On parlera alors de **ménopause iatrogène (chimio- ou radio-induite ou chirurgicale).**

En dehors de la situation de la ménopause chirurgicale, on considèrera que la ménopause est définitivement installée après 1 an d'arrêt de règles. Néanmoins, les ovaires peuvent parfois re-fonctionner au de-là de cette durée pendant des

Sa fréquence est plus importante lorsque l'arrêt des règles a été provoqué par une chimiothérapie avant l'âge de 40 ans.

#### Les causes des IOPs :

En dehors des causes provoquées par un traitement, les causes des IOPs sont souvent difficiles à identifier.

Les causes les plus fréquentes s'inscrivent dans :

- - **Un contexte de prédisposition familiale :** plusieurs personnes de la famille (mère, grand-mère maternelle, sœurs...) ont également eu une IOP. Dans 30 à 40% des cas, une cause génétique peut être identifiée, nécessitant des explorations complémentaires, en particulier un caryotype.
- **Un contexte de maladie auto-immune** personnel ou familial. Il faudra rechercher une maladie de la thyroïde, un diabète ou d'autres maladies auto-immunes.

Votre médecin vous proposera un bilan adapté, périodes plus ou moins longues. C'est ce que l'on appelle la résurgence folliculaire ou résurgence ovarienne (reprise transitoire de l'activité ovarienne). Ce phénomène est peu fréquent mais possible en cas d'IOP (environ 5 à 6% des cas).

tout en sachant que dans 50 à 60% des cas,  
aucune cause précise n'est retrouvée à ce jour.

## **Quelles sont les conséquences de l'IOP ou des ménopauses précoces ?**

Comme pour la ménopause naturelle, l'arrêt  
de l'activité des ovaires va avoir un certain  
nombre de conséquences avec **des**  
**symptômes gênants**, mais également **un**  
**impact sur votre**

**santé, qui est beaucoup plus marqué** qu'en cas de ménopause survenant à l'âge habituel, particulièrement lorsque **cet arrêt survient précocement dans la vie (avant 40 ans)**

mémoire, les troubles de l'humeur, le caractère irritable.

### 1. Le syndrome climatérique :

Comme en cas de ménopause physiologique « normale », le syndrome climatérique regroupe Les symptômes qui surviennent après la ménopause.

Il existe 4 signes cliniques principaux et d'autres signes non spécifiques.

1. **Les bouffées vaso-motrices (BVM)** ou bouffées de chaleur. Elles peuvent survenir au cours de la journée ou de la nuit. Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur, de tout le corps et s'étendant particulièrement au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueurs.

2. **Les sueurs nocturnes** peuvent survenir de façon isolée sans bouffées de chaleur. Elles ont tendance à réveiller la femme. Elles s'associent à une sensation de chaleur.

3. **Les troubles génito-urinaires** avec essentiellement, la sécheresse vulvo-vaginale. Ces signes surviennent et s'aggravent avec la durée de la ménopause et occasionnent des douleurs lors des rapports sexuels et par voie de conséquence, une diminution du plaisir et du désir. La femme peut également se plaindre de troubles urinaires : infections à répétition (à urines claires) et irritations urinaires, pertes d'urine à l'effort ou besoins urgents d'uriner.

4. **Les douleurs articulaires** sont également fréquentes. Elles peuvent toucher toutes les articulations, sont souvent fluctuantes dans le temps et plus marquées le matin (ou après immobilisation, par exemple en position assise) avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique.

D'autres signes peuvent être retrouvés mais sont moins spécifiques. Une baisse de la libido (désir sexuel) est fréquente et une peau plus sèche est aussi souvent notée. D'autres signes peuvent résulter d'un effet dit « domino », secondaires au réveil nocturne engendré par les BVM. Ce sont les troubles du sommeil, l'asthénie, la perte d'attention, la tendance dépressive, les pertes de

## Quel est l'impact de l'IOP (ou de la ménopause précoce) sur la santé ?

**En début de ménopause**, ce sont essentiellement les signes fonctionnels indiqués ci-dessus. Ils sont d'intensité variable, parfois selon la cause et l'âge de l'arrêt de l'activité des ovaires ; ils peuvent parfois être fluctuants dans le temps, voire être très limités.

**La carence hormonale en estrogènes** précoce va surtout avoir des conséquences sur votre santé future, particulièrement sur le risque d'ostéoporose, de maladies cardio-vasculaires, mais également, de troubles cognitifs précoces. Contrairement à la ménopause « normale », ces risques sont plus marqués et surviennent plus précocement, surtout lorsque la ménopause survient tôt dans la vie et/ou s'il existe d'autres facteurs de risque (tabac, histoire familiale, troubles du comportement alimentaire...), en l'absence de prise d'estrogènes.

**Les risques de santé associés à une IOP sont :**

**1. Le syndrome génito-urinaire** qui s'aggrave avec la durée de la ménopause.

**2. L'ostéoporose post-ménopausique** : c'est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fractures.

Les fractures les plus habituelles sont les fractures du poignet (fracture de Pouteau-Colles), celles des vertèbres ainsi que plus tard dans la vie, les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Des fractures des côtes ou de l'extrémité supérieure de l'humérus sont également fréquentes.

Il est donc **recommandé systématiquement de mesurer la densité minérale osseuse (DMO)** par un examen d'ostéodensitométrie lors du bilan initial d'une IOP ou d'une ménopause précoce, quelle qu'en soit la cause. Si la ménopause survient avant 40 ans, l'examen sera remboursé.

La majorité des femmes ayant eu une IOP ont après l'âge de 50 ans, une diminution de la DMO, voire très souvent une ostéoporose si un traitement hormonal n'a pas été pris (voir chapitre traitement)

Les risques sont encore plus importants si vous avez des facteurs de risque de fracture : antécédents familiaux d'ostéoporose, tabagisme, maigreur ou médicaments qui déminéralisent le

squelette. A l'inverse, certaines femmes sont peu sujettes à l'ostéoporose, la masse osseuse et la sensibilité aux estrogènes étant génétiquement déterminées.

**3. Les maladies cardio-vasculaires :** elles sont la conséquence de l'athérosclérose, en particulier au niveau des coronaires, ce qui expose à un risque d'infarctus du myocarde. Avant la ménopause la femme a moins de risque de faire un infarctus que l'homme. Après la ménopause, ce risque augmente, et rattrape celui de l'homme très rapidement surtout lorsque la ménopause survient tôt.

**Toutes les études de suivi à long terme des femmes ayant eu un arrêt de l'activité des ovaires avant l'âge de 45 ans et surtout avant l'âge de 40 ans, ont 2 à 3 fois plus de risque de faire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral à un âge relativement plus précoce.**

Cette augmentation de risque est sous-tendue par différentes perturbations, qui sont la conséquence directe de la carence en estrogènes :

- Perturbations métaboliques avec majoration du cholestérol total et de la fraction LDL qui représente le mauvais cholestérol, augmentation des triglycérides et de la résistance à l'insuline liée à l'accumulation des graisses abdominales, contribuant à un sur-risque de diabète de type 2. Certains facteurs de la coagulation se modifient dans le sens d'une hypercoagulabilité.
- Surtout, il existe une altération directe de la paroi vasculaire qui favorise le développement de l'athérosclérose.

**Toutes les études épidémiologiques montrent que ces risques sont très significativement diminués, voire annulés si un traitement hormonal est prescrit, au moins jusqu'à l'âge « normal » de la ménopause, c'est-à-dire aux alentours de 50 ans.**

**4. L'altération des fonctions cognitives :** comme pour le risque cardio-vasculaire, une ménopause avant l'âge de 40 ans a été associée à **2 à 3 fois plus de risque d'avoir une dégradation précoce des fonctions cognitives** (capacités de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait), avec un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer qu'en cas de ménopause « normale ».

D'autres complications ont également été rapportées, comme une plus grande fréquence de la maladie de Parkinson.

**Là également, comme pour le risque cardiovasculaire, un traitement hormonal au moins jusqu'à l'âge de 50 ans annule ce sur-risque de dégénérescence cognitive dans les études épidémiologiques de suivi.**

Il existe également comme dans la situation de la ménopause « naturelle », des différences selon les femmes et l'existence d'autres facteurs de risque favorisant ces maladies. **A âge équivalent, ces risques sont cependant beaucoup plus importants et surviennent plus précocement compte tenu de la durée préalable plus longue de la carence hormonale** (et plus elle survient tôt dans la vie).

## **La prise en charge de l'IOP et des ménopauses précoces**

### Des problèmes spécifiques :

Comme pour la ménopause « normale », l'arrêt de l'activité des ovaires ne permet plus d'avoir de grossesse. Cette situation est beaucoup plus difficile à vivre chez les femmes plus jeunes ou n'ayant pas eu d'enfant. Une prise en charge psychologique peut être nécessaire et il ne faut pas hésiter à se faire aider.

En cas d'IOP, il peut y avoir des fluctuations du fonctionnement ovarien. Dans moins de 5% des cas, une grossesse peut survenir en l'absence de prise en charge en assistance médicale à la procréation. Sous certaines conditions, une grossesse est possible suite à un don d'ovocytes. Votre médecin saura vous orienter vers un service spécialisé.

### Les règles hygiéno-diététiques :

- Il faut arrêter le tabac et les boissons alcoolisées doivent être limitées.
- Un régime pauvre en graisse et en sucre d'absorption rapide, riche en légumes verts, crudités, poisson et comportant 1 à 2 fruits/jour est conseillé.
- Un apport suffisant en calcium et vitamine D est également recommandé : la quantité de calcium est de 1000 à 1200 mg/j, en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (Contrexeville, Hépar, Courmayeur, Talians). Pour la vitamine D, une

exposition au soleil de 15 à 30 mn/j suffit habituellement et les situations de carence sont

moins fréquentes chez la femme jeune qu'après 50 ans. Si vos habitudes de vie ou un problème de santé limitent l'exposition solaire, un apport de 800 à 1 000 UI par jour ou de 80 000 à 100 000 UI de vitamine D3 par trimestre peut être conseillé, particulièrement durant les mois d'hiver.

- Une activité physique régulière est préconisée: 30 à 45 minutes de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2-3h d'exercice physique/semaine. Elle permet de limiter les risques de maladies cardio-vasculaires, les cancers, l'ostéoporose et la prise de poids. Elle permet le maintien des muscles.

### **Le Traitement Hormonal Substitutif (THS) :**

**Il est important d'insister sur le fait qu'un arrêt du fonctionnement ovarien qui survient avant l'âge habituel de 48-50 ans, surtout avant 40 ans n'est pas normal (ce n'est un phénomène physiologique normal).**

**Comme pour tout déficit hormonal, la carence en estrogènes induite par l'arrêt de l'activité des ovaires doit donc être substituée au moins jusqu'à l'âge de la ménopause « normale ». C'est pour cela que l'on parle de traitement hormonal substitutif ou THS et non de traitement hormonal de ménopause (ou THM) que l'on réserve à la situation où le traitement est donné après l'âge de 50 ans.**

Le THS (comme le THM) repose sur l'administration **d'estrogènes** pour pallier le déficit survenant après la ménopause et ses conséquences.

L'estrogène doit toujours être associé (si vous avez votre utérus) avec de la **progestérone** pour diminuer le risque de cancer de l'utérus (endomètre). Chez la femme qui n'a plus d'utérus (hystérectomie), un traitement par les estrogènes seuls (sans progestérone) est en règle générale suffisant.

Même en cas de ménopause précoce ou d'IOP, il existe des contre-indications absolues au THS, notamment un antécédent de cancer du sein. Votre médecin connaît votre histoire clinique et saura si un THS est contre-indiqué.

Si l'intérêt du THM (donné après l'âge de 50 ans) a été remis en question en 2002 suite à une

grande étude américaine (étude WHI), les bénéfices d'un THS sur la santé sont considérés

par toutes les études comme étant très supérieurs à ses risques qui sont minimales lorsqu'il est donné jusqu'à l'âge de 50 ans.

Même si vous avez eu une ablation précoce des ovaires (annexectomie) pour un haut risque de cancer de l'ovaire ou du sein (mutation BRCA, familles à haut risque..), le THS est également recommandé jusqu'à l'âge de 50 ans, car on considère que les risques cardio-vasculaires de la carence hormonale sont beaucoup plus élevés (surtout en cas d'annexectomie avant 40 ans) que le risque de faire un cancer du sein (qui est diminué de 50% par l'annexectomie).

Il faut néanmoins souligner qu'aucune étude randomisée (comparable à la WHI) n'a été faite dans la situation de l'IOP.

que celles d'un THM donné après 50 ans.

### **1. Les modalités du THS :**

A la différence du THM (voie fiche d'information du GEMVi sur le THM), les modalités d'un THS sont moins restrictives tant pour ce qui est de la nature de l'estrogène, que de sa voie d'administration. En effet, chez une femme jeune (et en dehors des situations à risque), le risque cardio-vasculaire est plus faible qu'après 50 ans.

Le THS a un objectif de substitution physiologique et on utilisera les hormones naturelles, estradiol et progestérone. Dans certains cas de femmes très jeunes, une pilule contraceptive œstroprogestative classique peut être utilisée, de préférence à l'estradiol. Après 40 ans (et surtout après 45 ans), on tend à limiter l'utilisation de ce type de traitement œstroprogestatif.

Comme pour un THM « classique », l'estradiol peut être donné par voie orale ou par voie cutanée (gel percutané ou patch transdermique). La différence est un risque plus élevé de thrombose veineuse ou d'accident vasculaire cérébral avec la voie orale qu'avec la voie cutanée qui est neutre. On considère cependant qu'avant 50 ans, le risque de base de ces pathologies est faible et qu'en l'absence de facteurs de risque, la voie orale peut être utilisée.

Les doses estrogéniques du THS doivent permettre de corriger les symptômes gênants et assurer un bon confort de vie. Elles doivent protéger de l'ostéoporose.

Elles sont souvent plus élevées (2 mg par voie orale, patch à 50 microg ou 2 à 3 pressions de gel par jour)

Comme déjà indiqué, si vous n'avez pas eu une ablation chirurgicale de l'utérus, l'estradiol doit toujours être associé à une progestérone en privilégiant la progestérone « naturelle » ou un dérivé proche du fait d'une sécurité mammaire plus importante qu'avec les progestatifs de synthèse. L'association peut être combinée dans un seul comprimé ou nécessiter la prise d'un comprimé de progestérone en complément de l'estradiol donné par la peau.

La réapparition des règles avec la prise du THS (qui sont « artificielles » comme pour la pilule contraceptive, appelées aussi « hémorragies de privation ») n'est pas obligatoire et va dépendre du schéma de prise du traitement. Avant 40 ans, on privilégiera souvent un schéma permettant leur réapparition. Ce n'est pas cependant obligatoire et cela ne rend pas le THS plus efficace. Lorsque les 2 hormones sont données en « combiné », tous les jours (ou 25 jours par mois), il est possible de ne plus avoir de règles.

## **2. Les bénéfices du THS :**

Le THS a fait la preuve de son efficacité dans la correction des symptômes ménopausiques gênants, la prévention de l'atrophie vaginale et de la perte osseuse post-ménopausique ainsi que des fractures ostéoporotiques.

Les études épidémiologiques montrent une réduction des risques d'infarctus du myocarde, d'AVC et de déclin cognitif avec le THS comparativement aux femmes ménopausées précocement (et particulièrement avant l'âge de 40 ans, voire 45 ans) non traitées. Dans cette situation, la mortalité est également significativement plus faible chez les femmes traitées que chez les femmes non traitées.

## **3. Les risques du THS :**

Les risques du THS donné chez une femme jeune ménopausée et jusqu'à l'âge de 50 ans, sont considérés comme très faibles, de même fréquence (par exemple, pour le cancer du sein) que chez une femme de même âge non ménopausée. Il n'est ainsi pas nécessaire de faire systématiquement des mammographies de contrôle chez une femme très jeune, en l'absence de terrain familial de cancer du sein.

Une 1<sup>ère</sup> mammographie est conseillée à l'âge de 40 ans, puis à un rythme propre à chaque femme jusqu'au début du dépistage généralisé, en

fonction de l'état mammaire et des antécédents personnels et familiaux. Un antécédent familial de cancer du sein n'est pas forcément une

contre-indication au THS. Une discussion sera alors utile avec votre médecin.

Chez certaines femmes, il est nécessaire d'adapter les doses des estrogènes non seulement pour permettre un bon confort de vie, mais également pour prendre en compte des risques sous-jacents (notamment mammaire) ou parfois, les raisons de la ménopause chirurgicale. C'est le cas de l'endométriose où très souvent de très faibles doses devront être utilisées pour éviter une éventuelle récurrence.

Dans tous les cas de saignements anormaux, spotting ou métrorragies, il est indispensable de consulter votre médecin pour éliminer un problème utérin ou ovarien. Cela peut être aussi un effet secondaire du traitement à évaluer avec votre médecin.

### **3. La durée du THS :**

Le THS doit être pris au moins jusqu'à l'âge théorique de la ménopause « naturelle » (50 ans). Cela ne veut pas dire qu'il faudra l'arrêter obligatoirement après 50 ans. On se replace alors dans une situation de ménopause « normale » et la poursuite éventuelle d'un THM doit être discutée comme pour une femme qui débiterait sa ménopause à cet âge (voir fiche d'information du GEMVi sur le THM).

### **4. Le traitement estrogénique local :**

Même si le THS est souvent suffisant pour améliorer une sécheresse vaginale, il peut être nécessaire d'y associer un traitement local (notamment si le THS doit être prescrit à faibles doses). Les estrogènes par voie vaginale, habituellement deux à trois fois par semaine et en association avec une application externe de la région vulvaire permettent de conserver la trophicité vulvo-vaginale et de lutter contre le syndrome uro-génital de la ménopause (sécheresse du vagin, infections urinaires fréquentes, envie pressante d'uriner...).

En cas de contre-indication, les hydratants et lubrifiants vaginaux peuvent améliorer le confort sexuel.

### **Les traitements en dehors du THS :**

**Ces traitements ne devraient être envisagés que lorsqu'il existe une contre-indication absolue au THS.**

**Pour les bouffées de chaleur**, l'effet placebo améliore les symptômes dans 50% des cas. Les préparations à base d'herbes ou de plantes, contenant des phyto-estrogènes, de même que l'homéopathie, peuvent être prescrites.

La Haute Autorité de Santé met en garde contre les phyto-estrogènes en précisant qu'ils ne sont

pas bien évalués et contre-indiqués en cas de cancer du sein.

Votre médecin peut vous proposer d'autres traitements, mais seule la béta-alanine, dont l'efficacité est limitée, a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des bouffées de chaleur.

**En conclusion**, une ménopause survenant avant l'âge « normal » de 50-51 ans et quelle qu'en soit sa cause doit être considérée comme anormale et à ce titre, doit être traitée. C'est particulièrement vrai avant l'âge de 40 ans où les risques de santé (maladies cardio-vasculaires, risque de troubles cognitifs) induits par la carence hormonale sont nettement plus élevés et surviennent plus précocement que chez une femme ménopausée après 50 ans.

En dehors des contre-indications absolues, **un traitement hormonal substitutif doit être la règle et poursuivi au moins jusqu'à l'âge de la ménopause « normale »**.

En 2017, toutes les sociétés savantes de ménopause tout comme la HAS reconnaissent que la balance bénéfices/risques de ce THS est favorable avec des risques de santé faibles, qui sont les mêmes que ceux d'une femme de même âge non ménopausée.

Un THS le plus physiologique doit être envisagé, même si et notamment chez les femmes les plus jeunes, d'autres formes d'estrogénothérapie peuvent être envisagées.

La dose d'estrogène doit être suffisante pour pallier la carence estrogénique et prévenir le risque associé d'ostéoporose

***Ce document a pour but de vous donner toutes les informations nécessaires pour vous aider à bien vivre votre ménopause et à prendre un THS.***

Dans tous les cas, seul votre médecin pourra choisir avec vous les modalités qui vous conviendront le mieux.

Pour toutes questions complémentaires, consulter le site du GEMVi : [www.gemvi.org](http://www.gemvi.org)





## Annexe 2

Fiche d'information aux patientes, éditée par le GEMVI

Madame,

Le Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillissement hormonal (GEMVI) vous propose une information concernant la ménopause, ses effets et son éventuel traitement. Après lecture de ce document, notez les questions que vous poserez à votre médecin, seul habilité à répondre à vos interrogations personnelles.

### LA PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE

Qu'est-ce que la ménopause ?

signes non spécifiques.

La ménopause correspond à l'arrêt du fonctionnement de l'ovaire qui survient vers l'âge de 50 ans et qui se traduit par l'arrêt des règles et la perte de la fonction de reproduction. Pour parler de ménopause « installée », il est d'usage d'attendre 1 an après l'arrêt des règles.

La périménopause est la période qui précède l'arrêt des règles, et peut se prolonger jusqu'à un an après les dernières règles. Pendant cette période, les cycles se raccourcissent, puis s'allongent, deviennent irréguliers. Les signes fonctionnels de ménopause peuvent apparaître, parfois plusieurs années avant la ménopause confirmée.

On parle de ménopause précoce ou mieux d'insuffisance ovarienne prématuré (IOP) pour les femmes qui sont ménopausées, en particulier de manière spontanée avant l'âge de 40 ans. Parfois, l'ovaire peut re-fonctionner pendant des périodes courtes après le début de la ménopause. C'est ce que l'on appelle la résurgence folliculaire (reprise transitoire de l'activité ovarienne).

Qu'appelle t-on syndrome climatérique ?

C'est l'association de symptômes qui marquent la période de la périménopause, puis de la ménopause confirmée.

Il existe 4 signes cliniques principaux et d'autres

Fiche d'information éditée par le GEMVI en novembre 2020 (copyright GEMVI)

1. Les bouffées vaso-motrices (BVM) ou bouffées de chaleur. Elles peuvent survenir au cours de la journée ou de la nuit. Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur, de tout le corps et s'étendant particulièrement au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueurs.

2. Les sueurs nocturnes peuvent survenir de façon isolée sans bouffées de chaleur. Elles ont tendance à réveiller la femme. Elles s'associent à une sensation de chaleur.

3. Les troubles génito-urinaires avec essentiellement, la sécheresse vulvo-vaginale. Ces signes surviennent et s'aggravent avec la durée de la ménopause et occasionnent des douleurs lors des rapports sexuels et par voie de conséquence, une diminution du plaisir et du désir. La femme peut également se plaindre de troubles urinaires : infections et irritations urinaires, pertes d'urine à l'effort ou des besoins urgents d'uriner.

4. Les douleurs articulaires sont également fréquentes. Elles peuvent toucher toutes les articulations, sont souvent fluctuantes dans le temps et plus marquées le matin (ou après immobilisation, par exemple en position assise) avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique.

D'autres signes peuvent être retrouvés mais sont moins spécifiques. Une baisse de la libido (désir sexuel) est fréquente et une peau plus sèche est aussi souvent notée. D'autres signes peuvent résulter d'un effet dit « domino », secondaires au réveil nocturne engendré par les BVM. Ce sont les troubles du sommeil, l'asthénie, la perte d'attention, la tendance dépressive, les pertes de mémoire, les troubles de l'humeur, le caractère irritable.

La ménopause s'accompagne par ailleurs, la plupart du temps d'une redistribution des graisses qui ont tendance à se déposer sur le ventre, avec prise de poids qui débute souvent avant la ménopause confirmée, d'où l'importance de mesures de prévention (alimentaires et exercice physique).

l'ostéoporose comme une diminution de la DMO de

## Quel est l'impact de la ménopause sur la santé ?

En début de ménopause, ce sont essentiellement les signes fonctionnels indiqués ci-dessus.

La carence hormonale en estrogènes a également d'autres effets qui, chez certaines femmes, peuvent favoriser la survenue de véritables maladies (cf. infra).

Il s'agit :

- d'une accélération de la perte osseuse. Elle expose la femme à un risque accru d'ostéoporose et de fractures;
- d'une augmentation de la résistance à l'insuline avec prédisposition au diabète de type II;
- du développement de l'athérosclérose qui peut favoriser la survenue d'une angine de poitrine, voire d'un infarctus.

A plus long terme, les conséquences de la ménopause peuvent donc être :

1. L'atrophie génitale et la sécheresse vaginale qui s'aggravent avec la durée de la ménopause.
2. L'ostéoporose post-ménopausique : c'est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fractures.

Elle touche une femme sur quatre après la ménopause. Les fractures les plus fréquentes sont les fractures vertébrales, celles du poignet (fracture de Pouteau-Colles), ainsi que plus tard dans la vie, les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Des fractures des côtes ou de l'extrémité supérieur de l'humérus peuvent également survenir.

Le dépistage du risque d'ostéoporose est possible par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par un examen d'ostéodensitométrie. La possibilité de réaliser cette mesure de manière simple et non invasive a conduit à définir

plus de 2.5 écarts-types de la valeur maximale d'une femme jeune (T-score). On parle ainsi d'ostéoporose « densitométrique » lorsque le T-score  $\leq$  - 2,5 sur au moins 1 des 2 sites osseux mesurés, colonne lombaire et/ou col du fémur en gardant le terme d'ostéoporose « fracturaire » en cas de fracture après faible traumatisme.

Les risques sont plus importants si vous abordez votre ménopause avec déjà une DMO diminuée et/ou si vous avez des facteurs de risque de fracture : si vous avez déjà fait une fracture ou avez un antécédent de fracture de hanche chez votre mère ou votre père, ou si vous êtes maigre. Un arrêt des règles prolongée de plus de 6 mois avant la ménopause ou une ménopause avant l'âge de 40 ans, la prise de certains traitements (agonistes du GnRH (décapeptyl, énanthone), corticoïdes, anti-aromatases...), sont également des facteurs de risque d'ostéoporose.

Parlez en à votre médecin qui saura vous orienter vers la réalisation d'une ostéodensitométrie.

3. Les maladies cardio-vasculaires : elles sont la conséquence de l'athérosclérose, en particulier au niveau des coronaires, ce qui vous expose à un risque d'infarctus du myocarde.

Avant la ménopause la femme a moins de risque de faire un infarctus que l'homme.

Après la ménopause, ce risque augmente, et rattrape celui de l'homme

L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations, elles-mêmes liées à la carence estrogénique :

- Perturbations métaboliques avec majoration du cholestérol total et de la fraction LDL qui représente le mauvais cholestérol, augmentation de la résistance à l'insuline et des triglycérides. Certains facteurs de la coagulation se modifient dans le sens d'une hypercoagulabilité.

- Altérations directes de la paroi vasculaire : modifications de la résistance artérielle avec augmentation de la pression sanguine artérielle ; dysfonctionnements endothéliaux...

Un certain nombre d'études semble confirmer l'effet favorable des traitements par estrogènes chez la femme ménopausée

en prévention de l'athérosclérose si ce traitement est donné précocement, dans la période dite de « fenêtre d'intervention thérapeutique », c'est à dire dans les 10 premières années de la ménopause.

4. L'altération des fonctions cognitives : la carence estrogénique est suspectée comme étant à l'origine d'une dégradation des fonctions

cognitives après la ménopause (capacités de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait) ainsi que dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Il est cependant très difficile de faire la part de ce qui est attribuable à la ménopause et au vieillissement.

Une ménopause précoce s'accompagne d'un risque majoré de déclin cognitif et de démence et un traitement par les estrogènes au moins jusqu'à l'âge de 50 ans annule dans les études épidémiologiques d'observation ce sur-risque. Des études de même type suggèrent qu'un traitement hormonal administré précocement après le début de la ménopause pourrait diminuer le risque de maladie d'Alzheimer, mais nous ne disposons aujourd'hui d'aucune étude randomisée pour le démontrer avec certitude.

## La prise en charge de la ménopause

Les règles hygiéno-diététiques : elles sont fondamentales.

- Il faut arrêter le tabac et les boissons alcoolisées doivent être limitées.
- Un régime pauvre en graisse et en sucre d'absorption rapide, riche en légumes verts, crudités, poisson et comportant 1 à 2 fruits/jour est conseillé.
- Un apport suffisant en calcium et vitamine D est également recommandé : la quantité de calcium est de 1000 à 1200 mg/j, en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (Contrexville, Hépar, Courmayeur).  
Pour la vitamine D, une exposition au soleil de 15 à 30 mn/j peut suffire mais l'absorption cutanée diminue avec l'âge et compte tenu de la fréquence des déficits en vitamine D, un apport de 800 UI par jour ou de 80 000 à 100 000 UI de vitamine D3 par trimestre peut être conseillée, particulièrement durant les mois d'hiver.
- Une activité physique régulière est préconisée: 30 à 45 minutes de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2-3h d'exercice physique/semaine. Elle permet de limiter les risques de maladies cardio-vasculaires, les cancers, l'ostéoporose et la prise de poids. Elle permet le maintien des muscles qui sont aussi un facteur de prévention des fractures et des chutes.

## Les traitements en dehors du traitement hormonal de la ménopause.

Pour les bouffées de chaleur, l'effet placebo améliore les symptômes dans 50% des cas. Les préparations à base d'herbes ou de plantes, contenant des phyto-estrogènes, de même que l'homéopathie, peuvent être prescrites. La Haute Autorité de Santé a mis en garde contre les phyto-estrogènes en précisant qu'ils ne sont pas bien évalués.

Votre médecin peut vous proposer plusieurs types de traitement, mais seule la béta-alanine dont l'efficacité est limitée, a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des BVM. Dans certaines conditions, il peut être amené à vous proposer un autre traitement, comme la clonidine, la gabapentine ou certains antidépresseurs (famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Ces traitements n'ont pas l'AMM pour le traitement des BVM mais ont montré dans différentes études, une efficacité supérieure à celle du placebo pour réduire leur fréquence. Leur utilisation doit néanmoins prendre en compte leurs effets secondaires potentiels et être discuté au cas par cas. Pour ceux proposées dans le traitement des états dépressifs, l'effet positif sur les BVM s'explique par le rôle de la sérotonine qui est impliquée dans leur survenue. Leur action est lente et il faut souvent attendre 2 à 3 mois pour obtenir une efficacité maximale.

Pour la sécheresse vaginale, les hydratants et lubrifiants vaginaux peuvent améliorer le confort sexuel. Les estrogènes par voie vaginale, habituellement deux fois par semaine, permettent de conserver la trophicité vulvo-vaginale et de lutter contre le syndrome uro-génital de la ménopause (sécheresse du vagin, infections urinaires fréquentes, envie pressante d'uriner...).

Pour l'incontinence urinaire, le traitement estrogénique local associé à une gymnastique des muscles pelviens est souvent efficace. Parlez-en à votre médecin qui saura vous conseiller si besoin.

La prise en charge des problèmes sexuels doit être globale : il ne faudra pas oublier d'intégrer aux éventuels problèmes médicaux, l'environnement psycho-social et ne pas oublier l'importance du partenaire.

## Le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) :

Il repose sur l'administration d'estrogènes pour pallier le déficit survenant après la ménopause et ses conséquences.

L'estrogène doit néanmoins être associé (si vous avez votre utérus) avec de la progestérone pour diminuer le risque de cancer de l'utérus (endomètre).

Il existe des contre-indications absolues, notamment un antécédent de cancer du sein, qui sont connues par votre médecin et qui les recherchera avant de vous proposer le THM.

L'intérêt pour le THM a été remis en question en 2002 suite à une grande étude américaine. La WHI (Women Health Initiative) était la 1<sup>ère</sup> étude, à grande échelle, comparant un THM à un placebo. Elle a montré que l'administration d'estrogènes conjugués équin (ECE) par voie orale (estrogènes extraits des urines de juments gravides) et d'un progestatif de synthèse, non utilisé en France, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) entraînait une augmentation significative du cancer du sein, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et du risque thrombo-embolique veineux (phlébites et embolies pulmonaires).

Cette étude a cependant été réalisée chez des femmes majoritairement à distance de la ménopause (plus de 10 ans), d'âge moyen de 63 ans et dont 2/3 étaient en surpoids, dont 1/3 d'obèses, expliquant notamment la plus grande fréquence des accidents cardio-vasculaires chez les femmes traitées par rapport à celles ayant reçu le placebo. De plus, les doses d'hormones administrées étaient importantes pour cet âge.

1. Les modalités du THM :

En privilégiant l'association de l'estradiol (estrogène naturel de la femme) à la progestérone naturelle ou à un dérivé proche (rétro-progestérone) et en appliquant l'estrogène par voie percutanée ou transdermique, on réduit, voire on annule le risque thrombo-embolique veineux et d'accident vasculaire cérébral.

En débutant le THM dans les 10 ans après le début de la ménopause (au mieux dans les 5 ans), on respecte la fenêtre d'intervention thérapeutique. Les études les plus récentes ont montré une balance bénéfices/risques positive pour le THM chez les femmes de 50 à 60 ans, avec même dans l'étude WHI, une diminution significative de la mortalité de 30% pendant la durée du THM

des ECE seuls chez les femmes sans utérus) lorsque il était prescrit chez des femmes en début de ménopause, entre 50 et 59 ans.

Chez la femme qui n'a plus d'utérus (hystérectomie), un traitement par l'estradiol seul (sans progestérone) est suffisant. En effet, le principal objectif de la prise de progestérone, en association aux estrogènes dans un THM, est de protéger l'utérus.

Certains schémas d'administration permettent d'éviter les règles : l'estradiol et la progestérone sont donnés de façon combinée (le même jour). La prescription discontinue du THM (par exemple, 25j/mois) permet de réduire la quantité d'hormones prescrites.

## 2. Les bénéfices du THM :

Le THM a fait la preuve de son efficacité dans la correction des symptômes ménopausiques gênants, la prévention de l'atrophie vaginale, la prévention de la perte osseuse post-ménopausique et des fractures ostéoporotiques.

Il s'agit du seul traitement ayant prouvé son efficacité pour diminuer de manière significative le nombre des fractures chez la femme de 50 à 60 ans, même si l'incidence de ces fractures en début de ménopause est faible.

Une diminution du risque du cancer du côlon a été montrée dans l'étude WHI, mais elle n'a pas été confirmée dans toutes les études, notamment les études européennes.

## 3. Les risques du THM :

Ils sont variables selon le type du THM, sa voie d'administration et en fonction de l'âge et de l'ancienneté de ménopause ainsi que de l'état de santé propre à chaque femme.

### a) L'infarctus du myocarde :

Le THM n'est pas indiqué pour la seule prévention de l'infarctus du myocarde, en particulier si la femme présente déjà des lésions d'athérosclérose ou lorsqu'elle est à distance de la ménopause (plus de 10 ans). Néanmoins, les données les plus récentes indiquent qu'un THM pris précocement après la ménopause aurait un effet favorable en prévention primaire du risque d'infarctus.

b) Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) : Dans l'étude WHI, il existait un sur-risque d'AVC qui n'était pas influencé (contrairement au risque d'infarctus) par l'ancienneté de la ménopause. Néanmoins, chez une femme de moins de 60 ans

ce risque est très faible. Des données plus récentes suggèrent également qu'il est favorisé par les fortes doses et la voie orale des estrogènes, mais non par la voie cutanée.

exemple, une femme dont la ménopause survient

c) Les maladies thromboemboliques veineuses :

Le risque (phlébite profonde, embolie pulmonaire) est augmenté d'un facteur 2 à 3 par les estrogènes par voie orale, surtout pendant la 1<sup>ère</sup> année de traitement. Ce risque n'est pas présent lorsque les estrogènes sont donnés par voie cutanée et en association avec la progestérone ou des dérivés proches.

d) Les cancers gynécologiques hormonaux dépendants :

Ils sont le point le plus important à considérer.

o Cancer du sein

Dès 1999, l'étude d'Oxford a permis de préciser le risque absolu imputable au THM.

Il est de 2 cas supplémentaires pour 1000 femmes prenant un THM pendant 5 ans, de 6 cas pour 1000 femmes prenant un THM pendant 10 ans et de 12 cas pour 1000 femmes traitées pendant 15 ans (en sachant que le risque hors THM, pour une femme entre 50 et 60 ans est de l'ordre de 50 cas pour 1000 femmes).

Ce risque se normalise 2 à 5 ans après l'arrêt du traitement.

L'étude WHI a confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein associé au THM (4 cas de plus pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans). Les progestatifs de synthèse seraient impliqués dans l'augmentation de ce risque. Ils rendent de plus, le dépistage mammographique plus difficile en raison de leur impact sur l'augmentation de la densité mammaire.

Plus récemment, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein aux USA avec les estrogènes conjugués équins seuls (sans progestatifs), et en France avec l'association de l'estradiol à la progestérone naturelle ou son isomère (étude Française E3N et étude européenne EPIC pour des durée de traitement de 5 à 6 ans).

Il faut également insister sur le fait que le THM n'induit pas de cancer du sein mais peut stimuler un cancer microscopique. On dit qu'il est promoteur du cancer de sein, mais non inducteur. Le niveau de risque reste faible et équivalent à une femme sans traitement qui consommerait 3 unités d'alcool par jour. Il correspond au risque associé à chaque année de ménopause retardée. Par

à 58 ans a le même risque de cancer du sein qu'une femme ménopausée à 50 ans et qui prendrait un THM pendant 8 ans.

Il n'y a pas de sur-risque chez les femmes obèses qui ont cependant un risque de base plus augmenté. La perte de poids, l'exercice physique diminuent les risques.

o Cancer de l'endomètre (utérus)  
: Les estrogènes, lorsqu'ils sont donnés seuls, augmentent le risque de cancer de l'endomètre. L'adjonction d'un progestatif doit donc être systématique, au minimum 12 jours par mois. Il peut être conseillé une échographie de surveillance de l'endomètre après 5 ans de THM. Chez la femme hystérectomisée, l'addition d'un progestatif n'est pas nécessaire.

o Cancer de l'ovaire :  
Une analyse 2015 montre une augmentation du risque de cancer de l'ovaire associé au THM. Le sur-risque est évalué à 1 cas supplémentaire pour 10 000 femmes par année de THM. Il n'a pas été observé dans l'étude WHI pour 5 ans de traitement. Il faut consulter en cas de troubles digestifs nouveaux, d'aggravation d'une constipation ou de douleurs pelviennes, que ce soit avec ou sans THM.

e) D'autres risques existent : augmentation des lithiases hépato-vésiculaires (essentiellement avec les traitements par voie orale), augmentation de la taille des fibromes, stimulation de l'endométriose.

f) En cas de saignements anormaux, spotting ou métrorragies, il est indispensable de consulter votre médecin pour éliminer un problème utérin ou ovarien. Cela peut être aussi un effet secondaire du traitement à évaluer avec votre médecin.

g) Le THM ne fait pas grossir. La prise de poids péri-ménopausique est parfois au contraire limitée par le traitement.

#### 4. La durée du THM :

Il n'y a pas en théorie de durée maximale de prise d'un THM.  
Selon les recommandations de la HAS, il doit

être prescrit tant que durent les symptômes avec une adaptation de la dose minimale efficace qui peut varier avec le temps.

Une réévaluation annuelle de la balance bénéfice/risque doit être faite, notamment après 5 ans de traitement en raison de la possible

augmentation du risque de cancer du sein après cette durée.

De nombreux gynécologues prolongent les traitements hormonaux bien au-delà des 5 ans en intégrant la notion de qualité de vie, les risques ostéoporotiques et d'athérosclérose.

#### 5. Le suivi des femmes ménopausées :

Il est conseillé de faire un examen clinique général, gynécologique et mammaire annuel.

L'entretien doit identifier les antécédents personnels et familiaux de maladies qui peuvent conditionner votre prise en charge. En cas de THM, il doit rechercher des symptômes anormaux (saignements, douleurs mammaires).

La mesure du poids et de la taille, tout comme celle de la tension artérielle doit faire partie de l'examen clinique.

Les frottis cervico-vaginaux seront répétés tous les 3 ans, de même la mammographie est pratiquée tous les 2 ans de 50 à 74 ans. Au-delà, le dépistage devient individuel et doit tenir compte des facteurs de risque propres à chaque femme.

Une mesure de la DMO est recommandée en début de ménopause (surtout en cas de facteurs de risque) pour évaluer le risque d'ostéoporose. Si vous débutez la ménopause avec un capital osseux déjà abaissé, un traitement de prévention de la perte osseuse, notamment par le THM doit être discuté.

Une perte de plus de 4 cm par rapport à la taille adulte ou de plus de 2 cm entre 2 mesures avec la même toise doit faire suspecter une fracture vertébrale (appelée à tort «tassement vertébral»). Un bilan osseux et un examen radiographique du rachis de profil ou une morphométrie vertébrale (VFA) en complément de l'examen de densité osseuse sont recommandés.

Un bilan biologique pour dépister un diabète ou une hyperlipémie est conseillé en début de ménopause, puis en fonction des facteurs de risque et de la prise ou non d'un THM.

Enfin, en cas de signes d'appel, une échographie pelvienne permet de vérifier l'absence de pathologie de l'utérus et des ovaires.

En conclusion, le THM a été rejeté en 2002 après la publication de l'étude WHI dont il faut souligner que malgré sa qualité, elle n'a jamais été une étude sur le traitement de la ménopause mais plus sur l'intérêt éventuel du THM pour prévenir le vieillissement vasculaire et osseux de la femme âgée. A distance du début de la ménopause (plus de 10 ans), l'association des estrogènes équinés par voie orale et d'un progestatif de synthèse augmente les risques cardio-vasculaires et de cancer du sein.

En 2020, toutes les sociétés savantes de ménopause reconnaissent que la balance bénéfices/risques du THM est favorable chez les femmes de 50 à 60 ans (ou de moins de 10 ans de ménopause) en l'absence de contre-indication.

Le GEMVi souligne l'importance :

- des hormones « naturelles » féminines (estradiol et progestérone) à dose minimale efficace ;
- de l'utilisation préférentiellement cutanée des estrogènes pour diminuer le risque veineux ;
- d'une administration lorsque nécessaire, en début de ménopause permettant de s'opposer à la perte osseuse et à la progression de l'athérosclérose (protection de l'os et du cœur)

Ce document a pour but de vous donner toutes les informations nécessaires pour vous aider à bien vivre votre ménopause et à prendre un THM si vous en ressentez le besoin.

Néanmoins, seul votre médecin pourra choisir avec vous les modalités qui vous conviendront le mieux.

Le THM doit être adapté à chaque femme, il s'agit d'un traitement sur « mesure ».

Pour toutes questions complémentaires, consulter le site du GEMVi : [\\_www.gemvi.org](http://www.gemvi.org)



### Annexe 3. Symptômes climatiques de la ménopause

Autour de la ménopause, des changements physiques, hormonaux et psychologiques surviennent. Ces symptômes **dits climatiques** sont variables et vécus différemment d'une femme à l'autre.

**Les bouffées de chaleur (Bouffée vasomotrice de la ménopause : BVM)** : elles sont fréquentes et se manifestent par une sensation de chaleur accompagnée de rougeur de la peau au niveau du cou et du visage. Elles peuvent être accompagnées d'une accélération du rythme cardiaque. Elles sont souvent associées à une transpiration intense. Ces bouffées de chaleur sont sans danger mais très inconfortables. Elles peuvent survenir au cours de la journée ou de la nuit. Les BVM durent en général quelques mois mais peuvent se poursuivre pendant des années (15% des femmes de 75 ans peuvent encore se plaindre de BVM).

**Les sueurs nocturnes** : elles peuvent survenir de façon isolée, sans bouffée de chaleur, plusieurs fois par nuit et perturber la qualité du sommeil.

**Les troubles génito-urinaires** : ils se caractérisent par une sécheresse et une *atrophie vulvo-vaginale*. Celles-ci sont à l'origine de *dyspareunie* aggravant la diminution déjà existante de la libido. Des troubles urinaires peuvent également apparaître : infections et irritation urinaire, incontinence urinaire à l'effort ou une *impériosité mictionnelle*.

**Les douleurs articulaires** : elles peuvent toucher toutes les articulations. On constate une fluctuation dans le temps. Elles surviennent surtout le matin ou après une immobilisation prolongée notamment en position assise.

**D'autres signes peuvent compléter le tableau :**

Baisse de la libido, prise de poids avec une redistribution des graisses notamment au niveau ventral, sécheresse cutanée, amincissement de la peau, asthénie, perte de l'attention, tendance dépressive, fatigue, pertes de mémoire, troubles de l'humeur, irritabilité.

Les symptômes de la ménopause et leur intensité varient selon les femmes. En cas de sévérité de certains symptômes, une prise en charge adaptée est préconisée.

## Annexe 4 : Guide d'entretien

Nom, prénom: ..... Née le:..... Date :.....

### FACTEURS DE RISQUES.

- Tabac.....
- Hypertension artérielle.....
- Diabète.....
- Cholestérol.....
- Antécédents familiaux .....
- Sédentarité.....

### ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

- Maladies auto immunes.....
- Santé mentale, dépression, anxiété .....
- Syndrome des ovaires polykystiques.....
- Migraines.....
- Maladies cardiaques..... . Autres.....

### ANTÉCEDENTS GYNECOLOGIQUES :

- Âge des premières règles.....
- Utilisations de contraceptifs.....
- Avez-vous souffert d'infertilité ? OUI  NON
- Êtes-vous ménopausée ? OUI  NON . Âge de la ménopause ....  
 o Depuis combien de temps êtes-vous ménopausée ?  
 12 mois  12-36 mois  36-72 mois  >72 mois
- Avez-vous déjà eu des bouffées de chaleur ou des sueurs nocturnes? oui  non
- Avez-vous déjà eu recours à un traitement hormonal substitutif (THS)? OUI  NON

### ANTÉCEDENTS OBSTÉTRICAUX : Combien de grossesse.....

- Hypertension pendant la grossesse.....
- Diabète gestationnel.....
- Pré-éclampsie ou éclampsie .....
- Accouchement prématuré.....
- Autres (précisez).....

## Annexe 5. Expérimentations d'alternatives à la réadaptation en SSR ou de compléments post-SSR

En l'état actuel des moyens en France, 70 % des patients coronariens éligibles à une procédure de réadaptation cardiaque n'en bénéficieront pas en raison du manque de place en centre spécialisé, qu'il s'agisse d'une procédure en hospitalisation ou en ambulatoire.

→ Alternatives du SSR :

– Structures libérales légères (SLL) pour la rééducation des patients coronariens et insuffisants cardiaques

(Arrêté du 11/02/2020 et JO du 20/02/2020)

Mettre en place une expérimentation de structures libérales légères (SLL) pour la rééducation des patients coronariens et insuffisants cardiaques. La structure libérale légère est une organisation souple, en lien avec le médecin traitant et les établissements de santé, permettant une prise en charge pluriprofessionnelle, flexible et sur le long terme des patients nécessitant une réhabilitation cardiaque.

– Téléadaptation

Le Home-Based Cardiac Rehabilitation (« téléadaptation cardiaque à domicile ») a été décrit par l'American Heart Association, l'American College of Cardiology et l'American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (1). Contrairement à l'offre de réadaptation dans un centre, généralement implanté dans un établissement de santé avec des professionnels qui interviennent en présentiel, l'HBCR s'appuie sur le principe du coaching à distance avec une supervision indirecte des exercices de rééducation cardiaque prescrits. La téléadaptation pourrait être une option raisonnable pour les patients cliniquement stables, à faible risque cardiovasculaire, qui sont éligibles à la réadaptation cardiaque en centre, mais qui ne peuvent pas y être pris par manque de place dans ces centres. Dans les réponses rapides « Prise en charge des patients post-Covid-19 en médecine physique et de réadaptation (MPR), en soins de suite et de réadaptation (SSR), et retour à domicile » élaborées conjointement par la HAS, la Sofmer et le CNP-MPR dans le cadre de la Covid-19, possibilité a été donnée de poursuivre la rééducation/réadaptation à domicile en télésoin.

→ Compléments post-SSR :

– As du Cœur – Expérimentation d'activité physique adaptée (APA) pour les patients cardiovasculaires

(Arrêté du 27/05/2020 et JO du 02/06/2020)

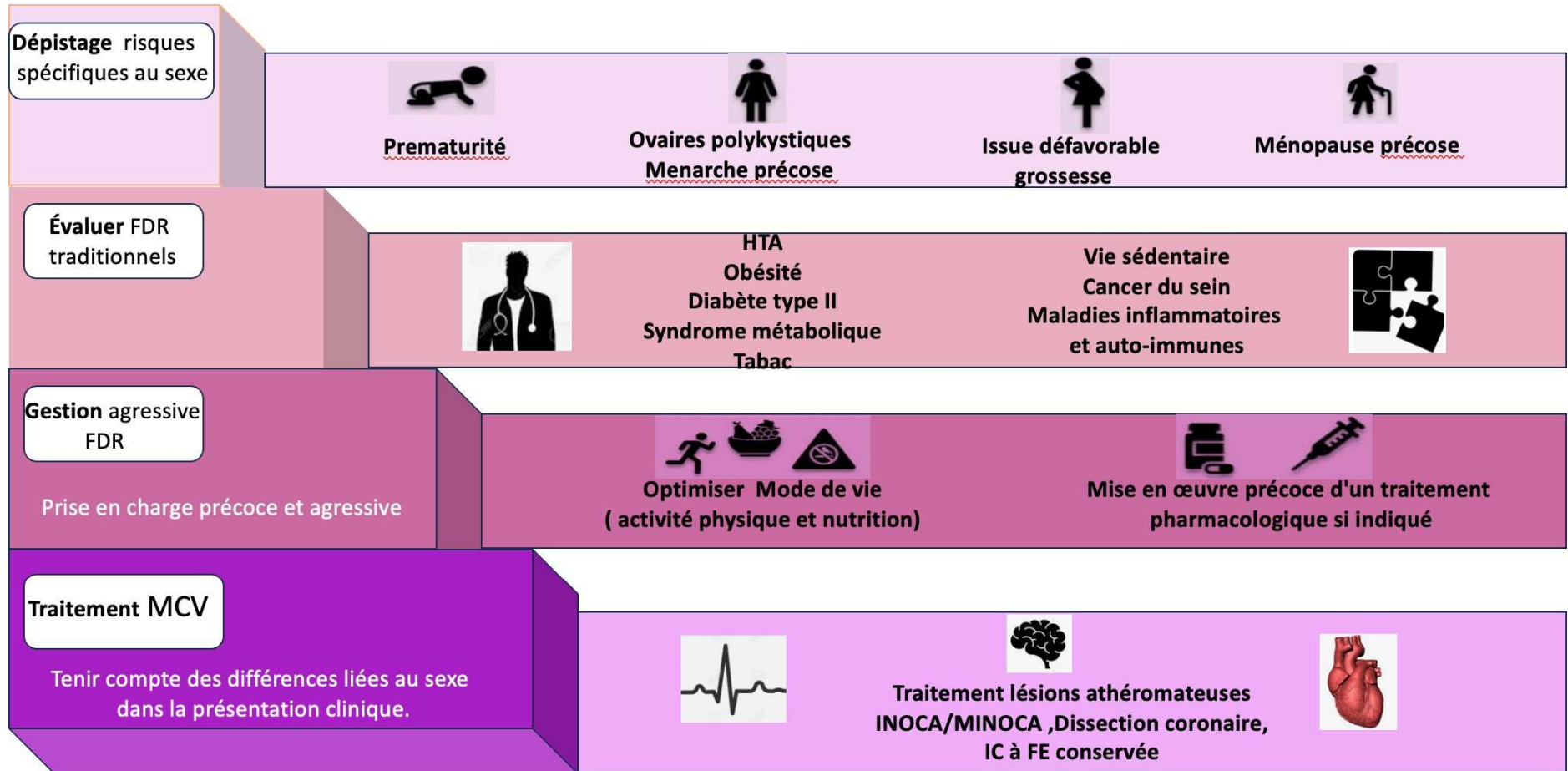
Mettre en place un programme d'APA « passerelle » de 5 mois pour des personnes en fin de réadaptation cardiovasculaire, mis en œuvre en lien avec le médecin traitant. Ce programme sera complété par des ateliers d'éducation thérapeutique. Il favorisera la pérennisation d'une pratique d'AP régulière par le patient après sa prise en charge ainsi que le maillage des territoires d'expérimentation par une offre APA de proximité à visée thérapeutique et de qualité.

<sup>1</sup> Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9;74(1):133-153.

## Annexe 6. Propositions de gestion des FDR Spécifiques

FACTEUR DE RISQUE	GESTION
<b>Syndrome des ovaires polykystiques</b>	<p>Contrôle régulier de la tension artérielle, de l'IMC et des lipides</p> <p>Les tests de dépistage comprennent le test de tolérance au glucose par voie orale, l'HbA1c Modifications du mode de vie</p>
<b>Utilisation de contraceptifs hormonaux</b>	<p>Conseils en matière de contraception Évaluer le risque CV de base</p> <p>Réduction d'autres facteurs de risque CV tels que l'hypertension, l'obésité</p>
<b>Thérapie de fertilité</b>	<p>Évaluer le risque CV de base</p> <p>Conseils adéquats aux femmes présentant un risque potentiel</p> <p>Surveillance de routine pour la surveillance des facteurs de risque cardiovasculaire</p>
<b>Troubles hypertensifs de la grossesse</b>	<p>Conseils préconceptionnels</p> <p>Aspirine en prévention primaire chez les femmes présentant un risque de prééclampsie Surveillance de routine après l'accouchement</p>
<b>Traitements hormonaux substitutifs post-ménopausiques</b>	<p>Approche personnalisée tenant compte du profil de risque individuel et prise de décision partagée</p>
<b>Traitement du cancer du sein</b>	<p>Suivi de routine avec un spécialiste en cardio-oncologie pour surveiller le risque potentiel de cardiotoxicité</p>

*PA : pression artérielle ; IMC : Indice de masse corporelle ; CV : cardiovasculaire ; HbA1c : l'hémoglobine glyquée*



Identification et prise en charge des FDR chez la femme