



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**« Cœur, artères et femmes », un parcours de soins pour les femmes  
ménopausées à risque cardio-vasculaire : évaluation à 4 ans.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2017 à 18h

Au Pôle Formation

**Par Sandra LANGLET**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Claire MOUNIER VEHIER**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Monsieur le Docteur Olivier JABOURECK**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Anne-Laure MADIKA**

---

## Liste des abréviations

AAP : anti-agrégant plaquettaire

AC : anti-coagulant

AHA : American Heart Association

AIT : accident ischémique transitoire

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARA 2 : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine de type 2

ASA : American Stroke Association

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BB : bêtabloquants

BEH : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRP : C-Reactive Protein

CRP-us : C-Reactive Protein ultra-sensible

ECG : électrocardiogramme

EDAMI : écho-doppler artériel des membres inférieurs

EDAR : écho-doppler des artères rénales

EDTSA : écho-doppler des troncs supra-aortiques

EHJ: European Heart Journal

ESC: European Society of Cardiology

ESH: European Society of Hypertension

ETT : échographie transthoracique

FA : fibrillation auriculaire

FFC : Fédération Française de Cardiologie

GEVMI : Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement hormonal

HAS : Haute Autorité de la Santé

HELLP: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet count

HDL : High Density Lipoprotein

HTA : hypertension artérielle

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

IC : inhibiteur calcique

IDM : infarctus Du Myocarde

IEC : inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IMC : indice de Masse Corporelle

LDL : low Density Lipoprotein

MAPA : mesure Ambulatoire de Pression Artérielle

MCV : maladie cardio-vasculaire

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

MVG : masse Ventriculaire Gauche

MTE : maladie thrombo-embolique

OR : odd ratio

PA : pression artérielle

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

SAS : syndrome d'Apnées du Sommeil

RCV : risque cardio-vasculaire

SFHTA : Société Française d'Hypertension Artérielle

TG : triglycérides

THM : traitement hormonal de la ménopause

TSA: troncs supra-aortiques

WHI: Women's Health Initiative

## **Table des matières**

I.	INTRODUCTION.....	10
A.	Un constat épidémiologique alarmant .....	10
1.	La maladie cardio-vasculaire : la première cause de morbi-mortalité chez la femme.....	10
2.	Une prise de conscience nécessaire de la maladie cardio-vasculaire de la femme.....	14
B.	Spécificités du risque cardio-vasculaire chez la femme ménopausée.....	16
1.	Impact des facteurs de risque cardio-vasculaire classiques chez la femme ménopausée .....	17
2.	Autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez la femme ménopausée...	24
3.	Le risque hormonal.....	28
4.	Stratification du risque cardio-vasculaire chez la femme.....	39
C.	« Cœur, artères et femmes » : un parcours de santé cardio-gynécologique pilote dans les Hauts-de-France.....	41
II.	POPULATION ET METHODES .....	45
A.	Objectifs de l'étude .....	45
1.	Objectif principal .....	45
2.	Objectifs secondaires .....	45
B.	Population .....	45
1.	Critères d'inclusion .....	45
2.	Critères d'exclusion .....	46
3.	Constitution de la population .....	46
C.	Paramètres étudiés .....	47
D.	Analyses statistiques .....	55
E.	Ethique et droits des patients .....	56
III.	RESULTATS.....	57
A.	Analyse descriptive.....	57
1.	Caractéristiques de la population .....	57
2.	Résultats des examens complémentaires .....	63
B.	Analyse comparative .....	68
1.	Evolution de la coordination inter-spécialités médicales entre 2013 et 2016 dans le cadre du parcours « Cœur, artères, femmes ».....	68
2.	Evaluation des adaptations thérapeutiques après les hospitalisations .....	69

3.	Association entre la stratification du risque cardio-vasculaire et le dépistage positif de la maladie cardio-vasculaire .....	70
4.	Association entre les antécédents gynéco-obstétricaux à risque CV et la stratification du risque cardio-vasculaire .....	71
5.	Recherche les facteurs cliniques prédictifs d'un dépistage positif de la maladie athéromateuse.....	74
IV.	DISCUSSION .....	76
A.	Profil des femmes ménopausées dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes ».....	76
B.	Evaluation de la pluridisciplinarité inter-spécialités du parcours.....	77
1.	Prise en compte des antécédents gynéco-obstétricaux .....	77
2.	Médecins adresseurs .....	77
3.	Coordination gynécologique .....	78
C.	Evaluation de la pertinence du parcours de soins « Cœur, artères et femmes » chez la femme ménopausée .....	78
1.	Prévention primaire cardio-vasculaire .....	78
2.	Stratification cardio-vasculaire.....	80
3.	Dépistage de la maladie cardio-vasculaire .....	80
4.	Adaptation du traitement à visée cardio-vasculaire .....	83
D.	Facteurs prédictifs de maladie athéromateuse .....	84
1.	Facteurs de risque cardio-vasculaire.....	84
2.	La ménopause.....	85
3.	La gestité et parité .....	86
E.	Limites de l'étude.....	87
V.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....	89
A.	Conclusions.....	89
B.	Perspectives.....	90
VI.	BIBLIOGRAPHIES.....	93

## RESUME :

**Contexte :** La maladie cardio-vasculaire (CV) est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme. Les femmes sont sous-dépistées, et sous-traitées. Les bouleversements métaboliques et vasculaires de la ménopause sont à haut risque CV. Le parcours de soins « Cœur, artères et femmes », initié en 2013, a pour but d'améliorer la prise en charge CV des femmes à risque, notamment à la ménopause.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, avec recueil rétrospectif, portant sur des femmes ménopausées hospitalisées au CHRU de Lille, dans le service d'HTA et de médecine vasculaire, de 2013 à 2016, dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes ». L'objectif principal était d'évaluer la pertinence du parcours de soins pour l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement chez la femme ménopausée à risque cardio-vasculaire. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la coordination inter-spécialités et d'étudier le rôle des antécédents gynéco-obstétricaux sur le risque CV global.

**Résultats :** Parmi les 397 femmes de notre population, 63% étaient stratifiées à très haut risque CV selon l'AHA. Les facteurs de risque CV n'étaient pas contrôlés (67% pour l'HTA, 80% pour la dyslipidémie et 43% pour le diabète). Les thérapeutiques étaient adaptées selon les recommandations avec augmentation significative à la sortie d'IEC, d'inhibiteur calcique et de diurétique thiazidique ( $p=0.001$ ), et du taux de la trithérapie à visée vasculaire ( $p=0.002$ ). On objectivait une augmentation entre 2013 et 2016 de la liaison avec le gynécologue ( $p=0.002$ ), du nombre d'items gynécologiques renseignés ( $p<0.001$ ), et du taux de médecin traitant comme adresseur ( $p=0.001$ ). Une maladie athéromateuse a été dépistée chez 127 femmes (18 coronaropathies, 84 athéromes carotidiens, 8 artériopathies de membres inférieurs, 35 sténoses de l'artère rénale). L'ancienneté de la ménopause de plus de 10 ans (OR:4.6;IC:2.7-7.7 ;  $p<0.001$ ) et la gestité (OR:1.7; IC1.04-2.08;  $p=0.03$ ) étaient significativement associées de manière indépendante au risque CV ainsi qu'à la maladie athéromateuse et permettaient d'améliorer la stratification du risque CV.

**Conclusion :** Le parcours « Cœur, artères, femmes » permet une amélioration de la prise en charge de la maladie cardio-vasculaire des femmes ménopausées à risque. La coordination inter-spécialités tend à s'intégrer aux pratiques. Il s'agit d'un parcours de santé pilote à proposer à d'autres centres multidisciplinaires.

## I. INTRODUCTION

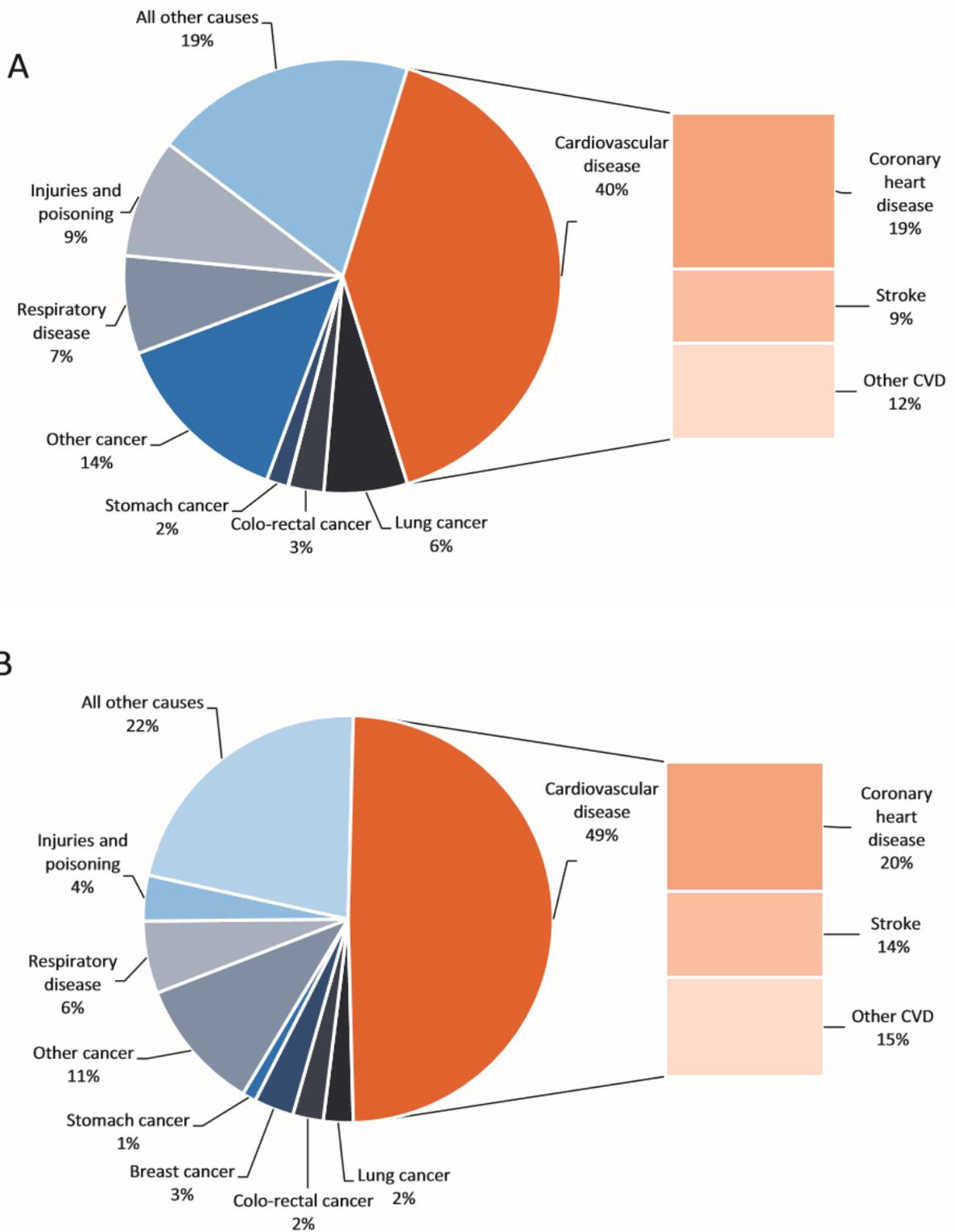
### A. Un constat épidémiologique alarmant

#### 1. La maladie cardio-vasculaire : la première cause de morbi-mortalité chez la femme

Les différentes études épidémiologiques publiées à ce jour montrent que la maladie cardio-vasculaire est la principale cause de décès chez la femme dans les pays développés (1),(2),(3). Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique encore sous-estimé.

##### a) **Maladies cardio-vasculaires chez la femme en Europe et en France**

La mise à jour épidémiologique concernant les maladies cardio-vasculaires (MCV), parue en 2016 dans European Heart Journal, souligne le fait que la maladie cardio-vasculaire demeure la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme en Europe. Sur 53 pays européens, on compte 4 millions de décès par an de cause cardio-vasculaire, dont 1.8 millions de coronaropathies et 1 million d'accidents vasculaires cérébraux. En nombre absolu, plus de femmes que d'hommes décèdent chaque année de maladie cardio-vasculaire, tous âges confondus (2.2 millions de décès chez la femme, contre 1.8 millions chez l'homme)(4)(**Figure 1**).



**Figure 1.** Proportions de décès toutes causes en Europe. A : pour les hommes et B : pour les femmes (4). CVD : cardiovascular disease.

Le bulletin épidémiologique hebdomadaire publié en 2011 par l'institut de veille sanitaire (InVS) présente les données sur la mortalité en France en 2008, et son évolution depuis l'année 2000. En 2008, il est rapporté 543 139 décès en France. Le nombre de décès chez la femme est plus important après 84 ans. Depuis 2000, la maladie cardio-vasculaire reste la cause la plus fréquente de décès chez la femme tous âges confondus (suivi des tumeurs) soit environ 30.1% (79 820 décès) en 2008. Les maladies cardio-vasculaires représentent la 3ème cause de mortalité (soit 10.3% des décès) chez les femmes entre 25 et 44 ans ; puis la 2ème cause de mortalité dans les groupes 45-64 ans et 65-84 ans (avec respectivement 15% et 27%). Après 84 ans, la maladie cardio-vasculaire est la 1ère cause de mortalité avec un taux de décès de 38% et une prédominance des cardiopathies (2) (**Figure 2**).

	Deux sexes			Hommes			Femmes			Ratio
	n	%	Taux	n	%	Taux	n	%	Taux	Tx H/Tx F
< 1 an	3 095	0,6	374,9	1 706	0,6	404,3	1 389	0,5	344,1	1,2
1-14 ans	1 409	0,3	12,8	790	0,3	14,0	619	0,2	11,5	1,2
15-24 ans	3 428	0,6	42,0	2 584	0,9	62,5	844	0,3	21,0	3,0
25-44 ans	17 698	3,3	103,1	11 971	4,3	140,8	5 727	2,2	66,1	2,1
45-64 ans	86 707	16,0	530,9	59 157	21,3	741,9	27 550	10,4	329,6	2,3
65-84 ans	236 374	43,5	2 606,4	134 834	48,6	3 467,9	101 540	38,2	1 959,9	1,8
85 ans et +	194 428	35,8	13 650,0	66 556	24,0	16 051,8	127 872	48,2	12 663,8	1,3
Total	543 139	100,0	719,5*	277 598	100,0	972,1*	265 541	100,0	544,6*	1,8*

Taux/100 000 habitants  
\*Taux standardisés pour 100 000 habitants - Population de référence France - Deux sexes, 1990.

**Figure 2** : Effectif, part et taux de décès selon la classe d'âge et le sexe. France, 2008 (2)

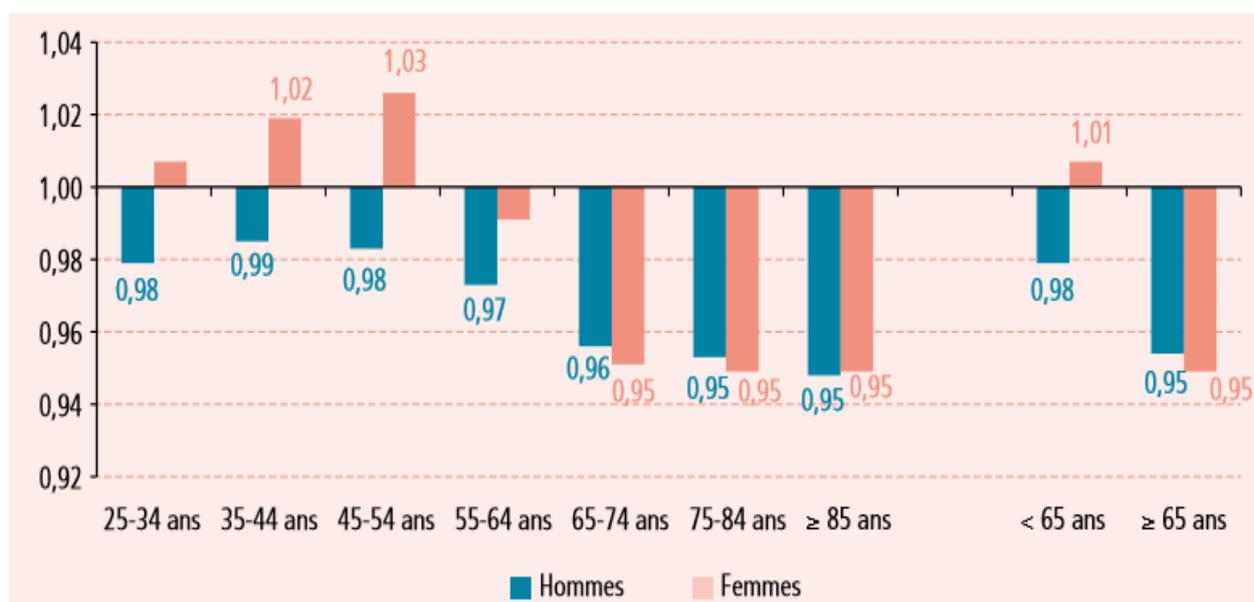
L'ensemble de ces données confirment le poids très important et croissant que représentent les maladies cardio-vasculaires chez la femme.

### **b) Une évolution inquiétante des infarctus du myocarde chez la femme**

Dans une étude épidémiologique publiée en 2012 dans *JAMA*, depuis 15 ans, sur 5 grands registres français, la proportion d'hospitalisations pour infarctus du myocarde est en nette augmentation chez la femme jeune (avant 60 ans) avec un taux qui passe de 11.8% à 25.5%. Ces données s'expliquent essentiellement par l'évolution de leur mode de vie. En effet, depuis 30 ans, les femmes adoptent les mêmes comportements à risque que des hommes (tabagisme, stress, sédentarité, habitudes alimentaires, plus récemment alcool). Chez ces femmes victimes d'infarctus du myocarde, la proportion

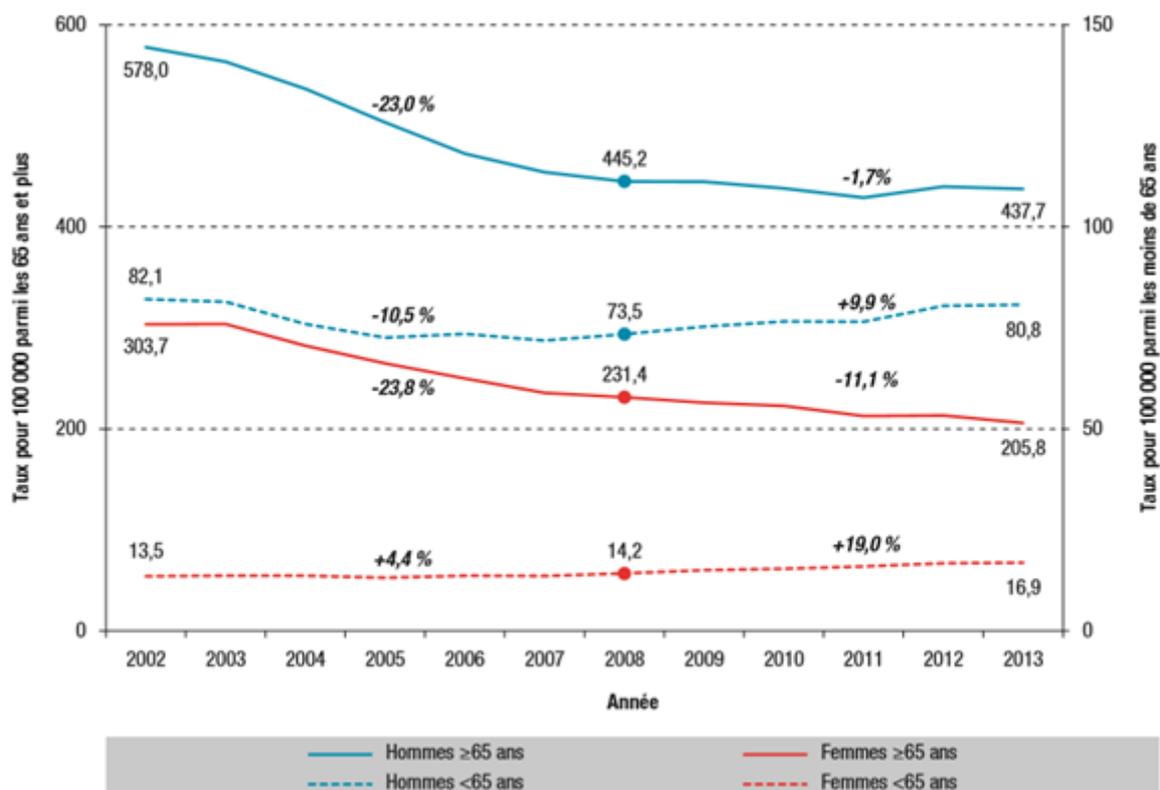
de fumeuses passe de 37.3% en 1995 à 73.1% en 2010, et le taux d'obésité passe de 17.6% en 1995 à 27.1% en 2010 (5).

Ces tendances se confirment dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire publié en novembre 2012 qui étudie les personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France entre 2002 et 2008. Durant cette période, on observe une diminution de 7.4% du taux d'hospitalisations pour syndrome coronarien aigu. La réduction est homogène chez les patients de plus de 65 ans (- 22.7 % chez l'homme et - 23.7 % chez les femmes). Chez l'homme avant 65 ans, il est observé également une diminution, même si moindre (- 10.2 %). En revanche, le taux d'hospitalisations pour infarctus est augmenté chez la femme de moins de 55 ans (+ 6.7 %). Dans la tranche des femmes de 45-54 ans, on constate une augmentation de 17.9 % d'hospitalisations. Chez les femmes âgées entre 30-40 ans, l'augmentation est de 14.3 %. De plus, quel que soit l'âge, la mortalité intra-hospitalière est plus importante chez la femme (3) **(Figure 3)**.



**Figure 3** : Évolution annuelle des taux de personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde selon le sexe et la classe d'âge (régression de Poisson), 2002-2008, France entière (4)

Cette évolution inquiétante chez la femme est confirmée dans une étude française réalisée entre 2003 et 2013, avec une augmentation du taux d'hospitalisations pour infarctus du myocarde chez les femmes, particulièrement dans la tranche des 45-54 ans (+ 4.8% par an)(5),(6)**(Figure 4)**.

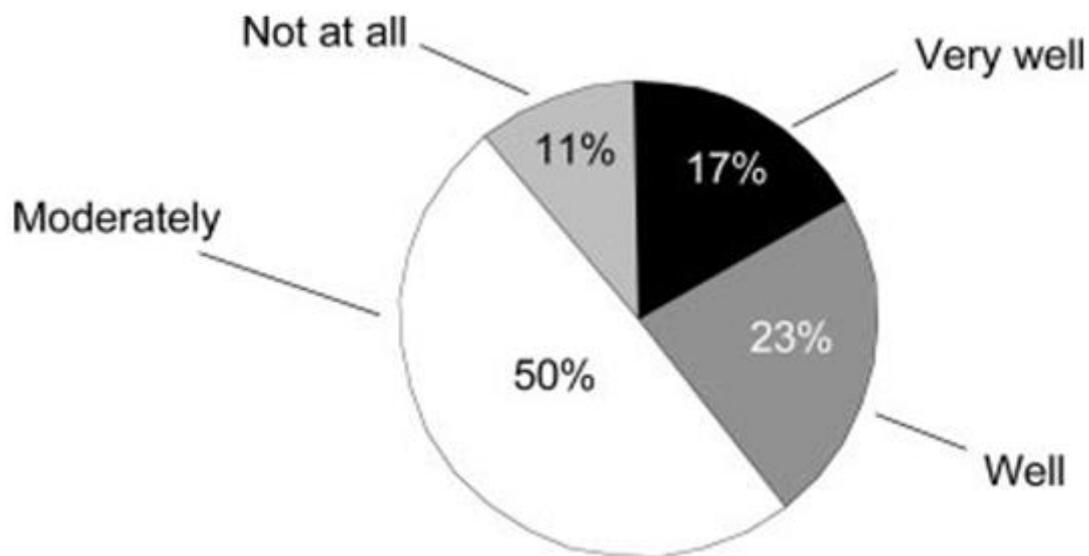


**Figure 4** : Évolution des taux standardisés de patients hospitalisés pour infarctus du myocarde selon le sexe et l'âge, 2002-2013, France entière (5)

## 2. Une prise de conscience nécessaire de la maladie cardiovasculaire de la femme

### a) Par les femmes

Face à cette alerte épidémiologique, des efforts ont été faits pour mieux informer les femmes sur les maladies cardio-vasculaires et leur poids sous-estimé. Persiste néanmoins un écart entre le risque perçu et le risque réel (7). Dans une étude datant de 2004 paru dans *Circulation*, sur 1024 femmes de plus de 25 ans, en 2003, 46 % d'entre elles pensaient que la maladie cardio-vasculaire était la première cause de mortalité, contre 34 % en 2000 ( $p < 0.05$ ), et 30 % en 1997 ( $p < 0.05$ ). De plus, 11% des femmes pensaient ne pas être informées sur la maladie cardiaque et 50% que modérément informées. Ces données ont motivé la mobilisation d'une campagne de prévention cardio-vasculaire (8), **(Figure 5)**. Les femmes deviennent ainsi les propres vecteurs de prévention.

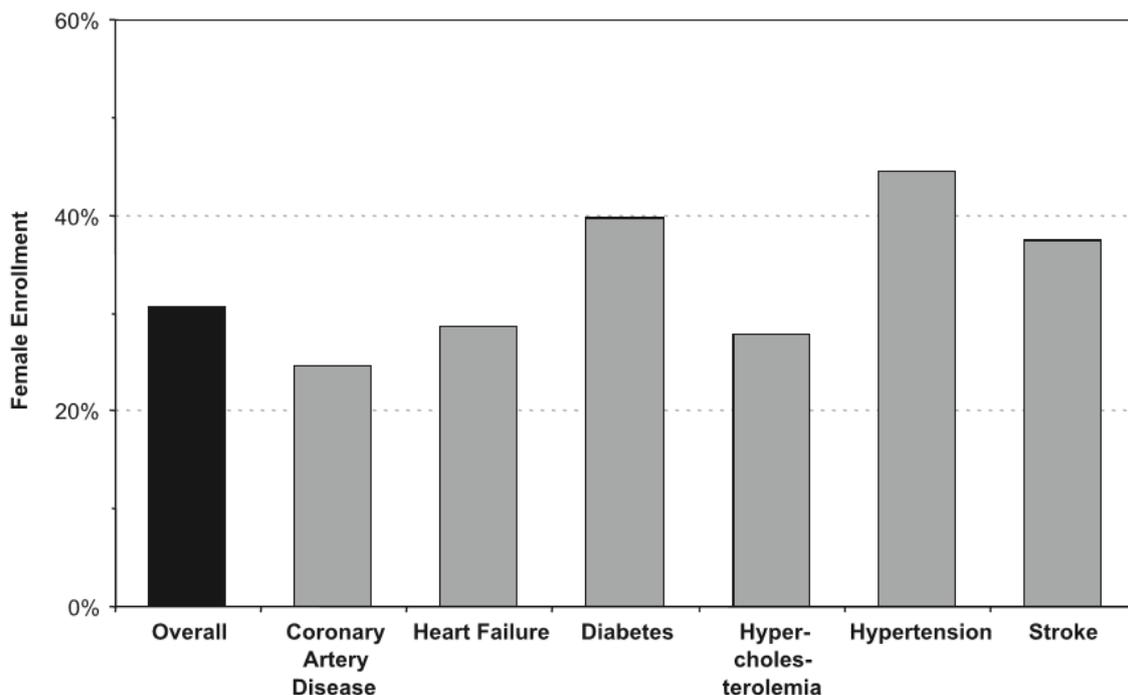


**Figure 5 :** Connaissances et informations sur les maladies cardiaques chez les femmes en 2003 (7).

#### **b) Par les médecins**

Le poids des maladies cardio-vasculaires de la femme est encore sous-estimé chez les médecins eux-mêmes. Dans une thèse réalisée en 2014 sur l'évaluation de la connaissance du risque cardio-vasculaire spécifique à la femme en médecine générale, il a été souligné que les médecins généralistes du Nord-Pas-De-Calais interrogés auraient une connaissance insuffisante des spécificités du RCV de la femme avec un score de  $38.55 \pm 7.25$  sur 62 obtenu au questionnaire (soit un score de 12.40 sur 20). Les médecins généralistes ont obtenu en moyenne 13,05 sur 20 au score «RCV» ; ils ont obtenu 11.87 sur 20 au score «hormone» (9). Ces connaissances doivent être améliorées par la formation des professionnels de santé.

Une étude publiée en 2010 dans *Circulation* a évalué la proportion de femmes incluses dans les essais cliniques. Celle-ci a significativement augmenté au fil des années (avec 9% de femmes en 1970 contre 41% en 2006), mais reste plus faible par rapport à leur représentation dans la maladie cardio-vasculaire (10), **(Figure 6)**. Des études dédiées aux femmes et une meilleure représentation de la population féminine dans les essais cliniques sont ainsi nécessaires pour progresser dans nos connaissances des spécificités de la maladie cardio-vasculaire féminine.



**Figure 6** : Pourcentage de femmes inscrites dans des essais cliniques randomisés en général et par indication clinique (8).

## **B. Spécificités du risque cardio-vasculaire chez la femme ménopausée**

La spécificité du risque cardio-vasculaire chez les femmes est de mieux en mieux documentée. Elle doit être prise en compte pour permettre une amélioration de la prévention primaire et secondaire. On soulignera un chapitre particulier pour la femme dans les recommandations européennes de l'hypertension artérielle parue en 2013 (11) et sur la prévention cardio-vasculaire en 2016 (12).

L'évolution socio-environnementale détériore la santé cardio-vasculaire de la femme. Certains facteurs de risque « classiques » sont plus délétères pour la femme (13). Trois moments de leur vie sont associés à des modifications hormonales et sont responsables de perturbations métaboliques : la contraception, la grossesse, et la ménopause (14).

La ménopause est une période particulièrement à risque cardio-vasculaire par la perte du caractère protecteur des œstrogènes naturels. A cela s'ajoute une augmentation des facteurs de risque avec le développement d'un syndrome métabolique et vasculaire (15),(Figure 7).

<b>Profil lipidique</b>	Augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides Diminution du HDL-cholestérol
<b>Pression artérielle</b>	Augmentation de la rigidité artérielle Augmentation de la prévalence de l'HTA
<b>Métabolisme glucidique</b>	Augmentation de l'insulino-résistance Augmentation de la prévalence du diabète
<b>Obésité</b>	Redistribution des graisses avec obésité abdominale Augmentation de la prévalence de l'obésité
<b>Syndrome métabolique</b>	Augmentation de la prévalence du syndrome métabolique

**Figure 7** : Effet de la ménopause sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (15) .

## 1. Impact des facteurs de risque cardio-vasculaire classiques chez la femme ménopausée

### a) L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension artérielle est la maladie chronique la plus fréquente, avec un risque avéré d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronaire, de mort subite, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, de troubles cognitifs et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (11),(16),(17).

- **HTA et vie hormonale**

Une hypertension artérielle peut se développer simultanément à la contraception, la grossesse et/ou la ménopause. L'HTA sous contraception oestro-progestative (COP) survient dans 5% des cas (18),(19). Il est ainsi recommandé de mesurer la pression artérielle lors de sa prescription (11). La maladie hypertensive peut également se déclarer par une hypertension artérielle gravidique ou une prééclampsie. Les femmes ayant présenté un trouble hypertensif de la grossesse doublent leur risque de développer une hypertension artérielle dans les 5 à 10 ans après la grossesse (20).

- **HTA et ménopause**

En raison des modifications hormonales, la ménopause est souvent associée au développement d'une hypertension artérielle. Après la ménopause, l'incidence de l'HTA est plus importante chez la femme que chez l'homme. Il s'agit le plus fréquemment d'une hypertension artérielle systolique, avec plus de la moitié des femmes ménopausées qui sont hypertendues. Cela est liée à la carence en œstrogène diminuant la distensibilité artérielle avec altération de la fonction endothéliale (21), (22),(23).

- **Bénéfices de la baisse des chiffres tensionnels**

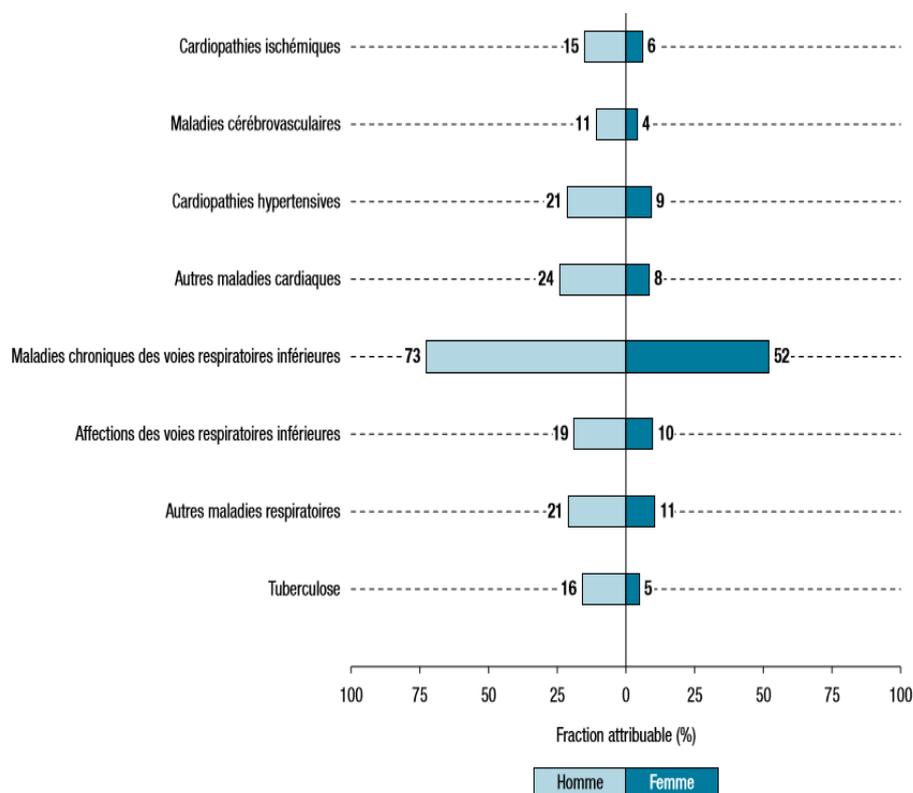
La baisse de la pression artérielle a montré un bénéfice dans de nombreuses études sur la mortalité cardio-vasculaire (24). Dans la revue *Hypertension* publiée en 2011, une étude comportant 4397 femmes et 4960 hommes, il existe une relation significative entre la valeur de la pression artérielle systolique prise en mesure ambulatoire de la pression artérielle avec la mortalité globale, les maladies cardio-vasculaires, ainsi que les AVC ( $p < 0.05$ ). Chez ces femmes, il existe un net potentiel de diminution des événements cardio- et cérébrovasculaires confondus par la baisse des chiffres tensionnels, par rapport à l'homme (25).

**b) Le tabac**

Le tabac est un facteur de risque modifiable reconnu. Son action comprend un effet pro-agrégant plaquettaire et une altération de la fonction endothéliale. Chez la femme, il contrebalance l'effet bénéfique des œstrogènes, ce qui potentialise son action délétère.

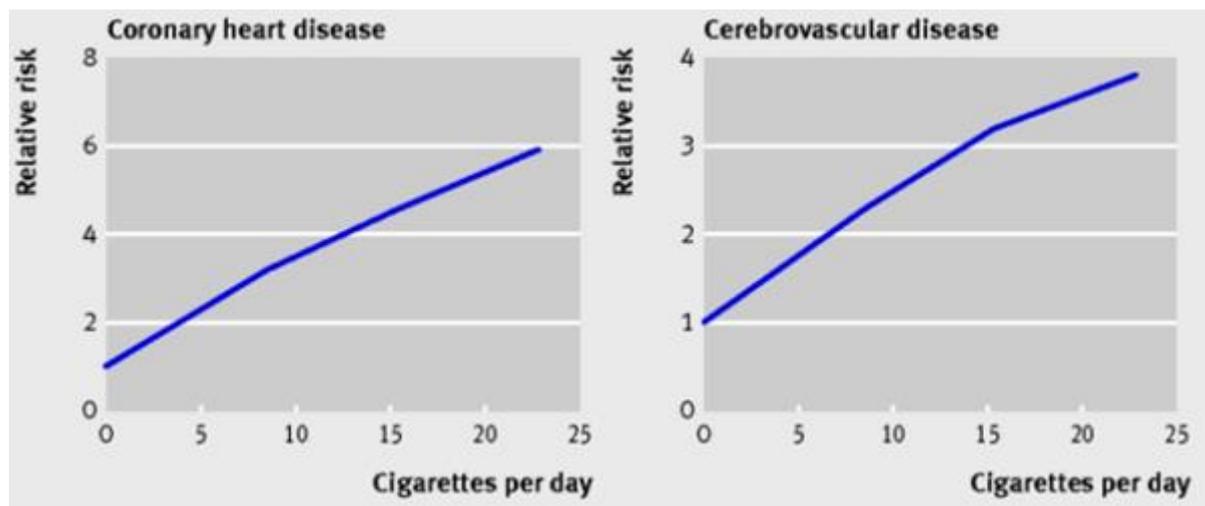
Plusieurs études ont montré l'effet dévastateur du tabac sur la santé de la femme. C'est le cas du registre publié en 2002 à Atlanta. Dans ce registre, depuis 1980, 3 millions de femmes américaines sont décédées prématurément en raison d'une néoplasie, mais également de cause cardio-vasculaire. Aussi, 22% des femmes en 1998 étaient fumeuses. Ces données ont obligé les autorités à engager des actions de prévention pour la réduction du tabagisme chez la femme, en faisant l'une des priorités les plus élevées pour leur santé. En France, le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire publié en octobre 2016, montre que le taux de décès attribuable au tabagisme chez la femme est en nette augmentation en 2013 avec 6,3% de tous les décès féminins, contre 3.1% en 2000 (26).

Le tabac est également la principale cause de coronaropathie chez la femme. Il est responsable chez les femmes avant 50 ans de la grande majorité des infarctus du myocarde (27). En France, dans le bulletin épidémiologie hebdomadaire de 2016, la fraction de décès attribuable au tabagisme était de 6% pour les cardiopathies ischémiques et 4% pour les maladies cérébro-vasculaires (**Figure 8**). Cette évolution est expliquée par les modifications comportementales, avec une recrudescence du tabagisme chez la femme depuis les années 1970 (26).



**Figure 8 :** Fractions des décès attribuables au tabagisme par pathologie non cancéreuse, pour la France métropolitaine dans la population âgée de 35 ans et plus, année 2013 (26).

Les femmes fumeuses perdent 11 ans de leur vie par rapport aux femmes non fumeuses et augmentent 4 fois leur risque de mourir de cause cardio-vasculaire (28), (29)(**Figure 9**). Ce risque est encore augmenté en cas d'association à la contraception oestroprogestative (30). Les risques cardio-vasculaires liés au tabac sont proportionnels au nombre de cigarettes consommées par jour. Il diminue de moitié après 3 ans d'arrêt et totalement après 5 ans.



**Figure 9 :** Risque relatif de décès des fumeurs par rapport aux non-fumeurs par catégorie de maladie (28).

### c) La dyslipidémie

La chute du taux d'œstrogène, au cours de la ménopause, induit une augmentation du taux de triglycérides et une baisse du taux d'HDL cholestérol. Ces modifications métaboliques sont associées à une augmentation risquée de maladie cardiovasculaire chez ces femmes. La dyslipidémie est associée à une augmentation du risque de diabète, d'obésité, et de maladie coronaire (14). Le taux de cholestérol est un prédicteur puissant d'évènements cardio-vasculaires plus important chez la femme que chez l'homme (31).

Dans une méta-analyse, publiée en 1999 dans JAMA (32), sur 30817 patients traités par statine (vs placebo), on note une diminution significative des évènements cardio-vasculaires, avec notamment une baisse de 29% d'évènements coronariens chez la femme. Il persiste cependant une large proportion de femmes à haut risque cardio-vasculaire, non traitée dans les objectifs des recommandations (33).

### d) Le diabète

Le diabète est en perpétuelle augmentation en raison du vieillissement de la population, et de l'obésité. Il annule l'effet protecteur des œstrogènes naturels sur la maladie coronaire notamment. Le contrôle de la glycémie ralentit les complications. Le diabète gestationnel est associé de manière indépendante à une augmentation de la maladie cardio-vasculaire et des accidents vasculaires cérébraux après la ménopause et augmente le risque de 50% de développer un diabète de type 2 à 5 ans (34). Il

n'existe pas de différence entre les hommes et les femmes concernant le risque de mortalité cardio-vasculaire lié au diabète (35).

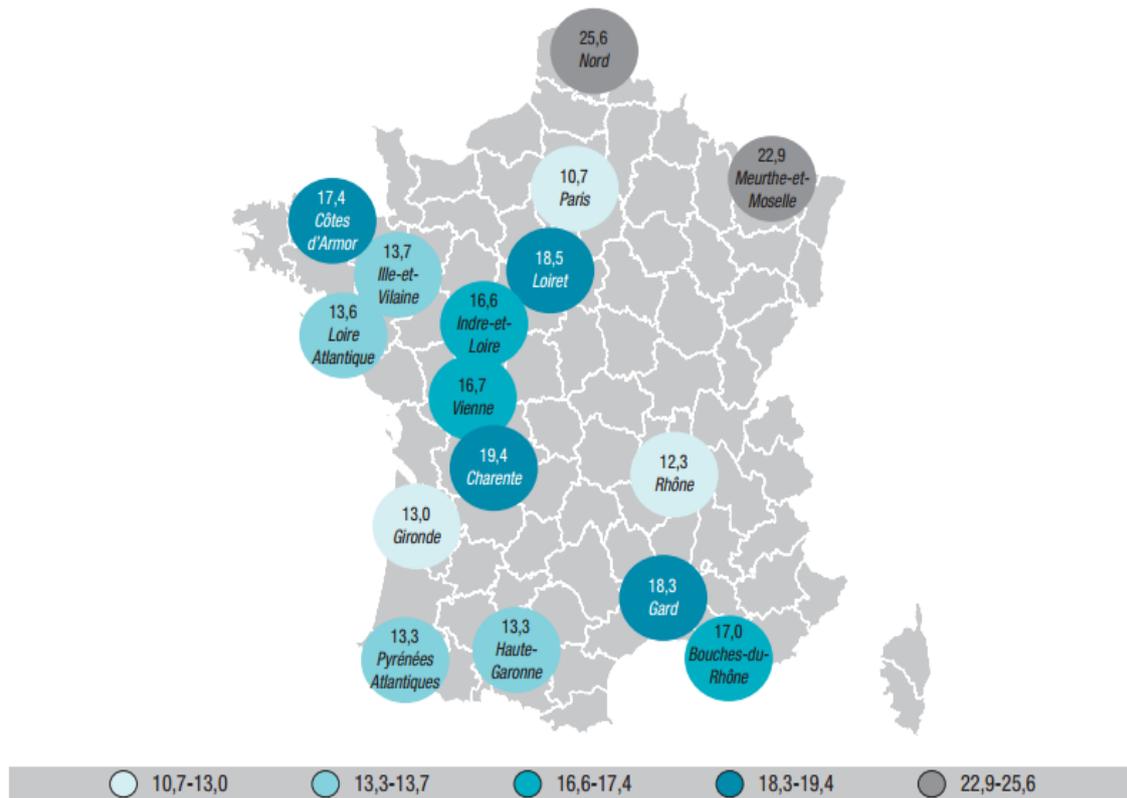
### **e) L'obésité et le syndrome métabolique**

La ménopause modifie la répartition des graisses, qui passe d'une localisation gynoïde à une localisation androïde. Le tissu adipeux abdominal est une véritable glande endocrine qui influence l'appareil cardio-vasculaire avec la sécrétion de cytokines, d'interleukines, d'adipokines. Ces protéines ont un effet pro-inflammatoire avec une action sur le développement de l'athérosclérose. Comparativement à l'homme, le périmètre abdominal est davantage corrélé à l'atteinte coronaire, chez la femme (12).

- **Prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique**

Dans une étude américaine, publiée dans JAMA en 2001(36), comprenant 195005 adultes, on compte une augmentation importante de l'obésité et du diabète (avec respectivement de 5.6% et 8.2% entre 2000 et 2001).

En France, la prévalence du surpoids chez la femme est de 25.3% et de l'obésité globale de 15.6%. La prévalence de l'obésité abdominale est de 48.5% sur les données issues du Bulletin épidémiologique Hebdomadaire de 2016. On note une augmentation du poids moyen des femmes, au cours de ces quinze dernières années de 3.5 kg en moyenne. Cette tendance est plus importante dans le Nord-Pas-De-Calais (37)(**Figure 10**).



**Figure 10** : Prévalence(%) de l'obésité dans les 16 départements de France métropolitaine couverts par la cohorte Constances (37).

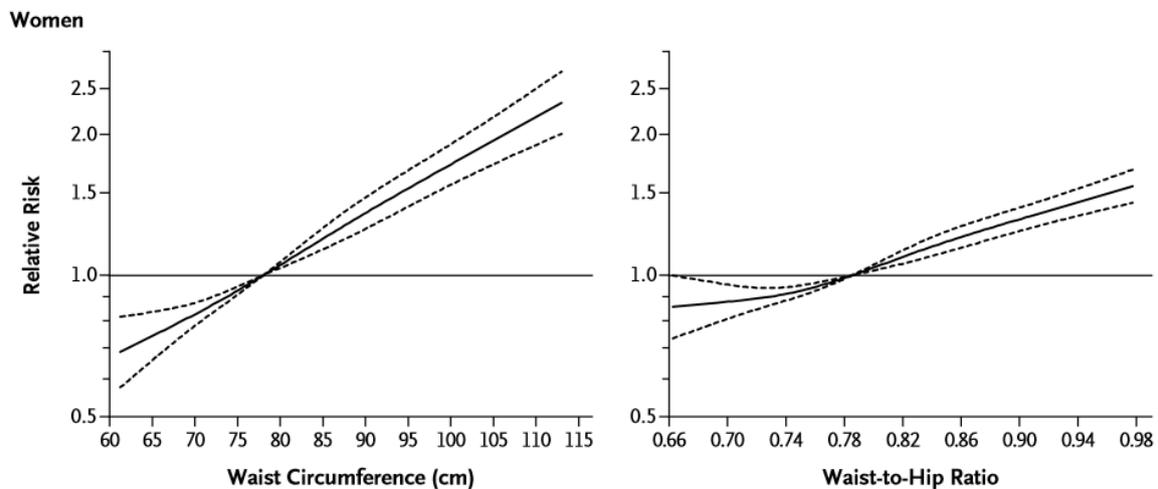
- **Effets sur la morbi-mortalité**

Chez les adultes avec un indice de masse corporelle supérieure (IMC) à 40 kg/m<sup>2</sup>, on note une augmentation significative du taux de diabète (odd ratio à 7.37), d'hypertension artérielle (odd ratio 6.38), de dyslipidémie (odd ratio de 1.88), et de syndrome métabolique (36).

Le syndrome métabolique, contrairement à l'IMC, est associé de manière significative à une coronaropathie (38). Dans une étude publiée en 1998 dans JAMA (39), sur un total de 44702 femmes âgées entre 40 et 65 ans, il a pu être relevé 320 évènements cardio-vasculaires. Le rapport taille-hanche et la circonférence de la taille sont indépendamment associés au risque de maladies cardio-vasculaires chez les femmes.

Une étude prospective, publiée dans le New England Journal en 2008 (40), réalisée sur 359387 participants dans 9 pays européens, a examiné l'association IMC, circonférence de la taille et le rapport taille-hanche. L'IMC est significativement associé au risque de décès toute cause ( $p < 0.001$ ). Après ajustement pour l'IMC, la

circonférence de la taille et le rapport taille-hanche ont été fortement associés au risque de décès (**Figure 11**).



**Figure 11** : Risque relatif ajusté de décès chez les femmes, selon la circonférence de la taille et le rapport taille-hanche après ajustement pour l'IMC (37).

#### f) Le stress psycho-social

Le stress psycho-social présente un impact délétère plus important chez la femme. Il est associé de manière significative à la survenue d'infarctus du myocarde (OR à 2.67,  $p < 0.001$ ), dans l'étude INTERHEART menée dans 52 pays et portant sur 29972 patients (13). Le stress psycho-social est ainsi retrouvé dans 40% des infarctus de la femme (41). De plus, la femme présente 9 fois plus de cardiomyopathie de stress que l'homme; avec un odd ratio à 3.49 pour la femme et 2.58 pour l'homme.

Cela s'explique par un défaut d'hygiène de vie, et de prise en charge médicale. Chez les femmes, le risque est d'autant plus important dès lors qu'il s'y ajoute une sédentarité, un surpoids ou un tabagisme. Le stress psycho-social chez la femme est un facteur de risque indépendant et pronostique majeur de la maladie cardiovasculaire (42). Dans une étude parue en 2005 dans *Journal Biological Psychology*, on retrouve une exposition plus importante sur 5 ans au stress au travail, et dans la vie conjugale (43). Il en découle des symptômes dépressifs plus fréquents chez les femmes coronariennes.

La précarité est aussi associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire en raison de comportements à risque comme le tabagisme, et un défaut d'hygiène de vie (43),(44),(21).

## **2. Autres facteurs de risque cardio-vasculaire chez la femme ménopausée**

### **a) Les maladies inflammatoires**

La littérature souligne que les maladies inflammatoires augmentent le risque cardio-vasculaire. L'athérosclérose étant une maladie immuno-inflammatoire, elle favorise sa progression (45).

- **Le lupus érythémateux disséminé (LED)**

Les femmes atteintes d'un lupus érythémateux disséminé présentent à l'âge de 40 ans, 50 fois plus de risque de présenter un IDM qu'une femme non lupique du même âge. Cela s'explique par la maladie athéromateuse et le risque thrombo-embolique augmenté. Le risque cardio-vasculaire associé au lupus est d'autant plus important en présence d'un âge avancé, d'une durée plus longue de la maladie, d'une durée plus longue d'utilisation des corticoïdes, de l'hypercholestérolémie et du statut ménopausique. La maladie cardio-vasculaire prématurée est beaucoup plus fréquente chez les jeunes femmes pré-ménopausées atteintes de lupus.

Le LED doit être ainsi considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire à part entière (46). Chez ces femmes, le dépistage des autres facteurs de risque est indispensable (47),(48).

- **La polyarthrite rhumatoïde**

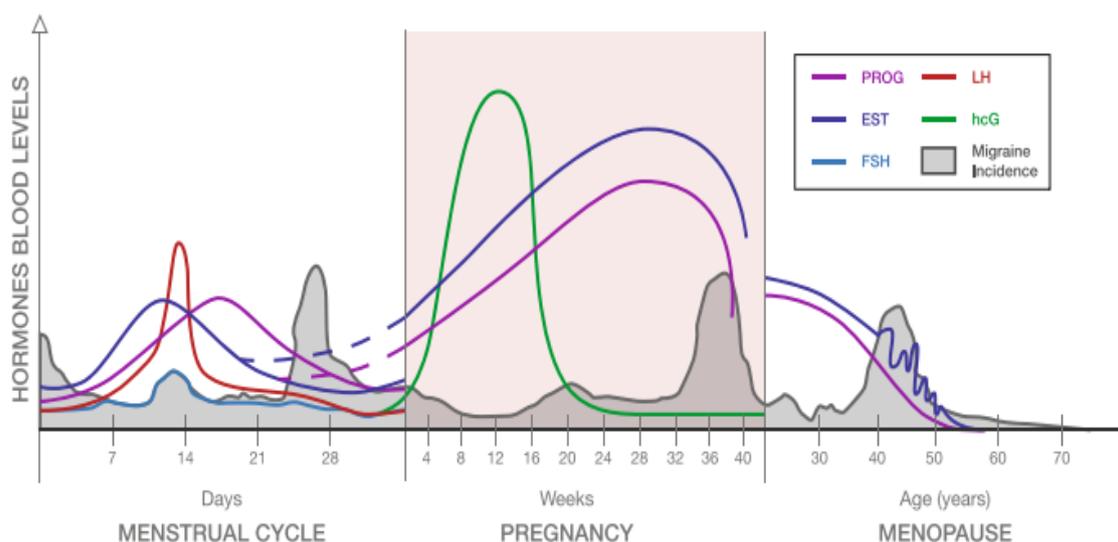
La polyarthrite rhumatoïde est une autre maladie inflammatoire également grave à risque cardio-vasculaire. La prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire « traditionnels » est plus importante chez ces patientes, ainsi que le syndrome métabolique. La polyarthrite rhumatoïde entraîne un risque augmenté d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et de mortalité cardio-vasculaire. Il est ainsi préconisé de réaliser de façon annuelle un bilan cardio-vasculaire chez ces patientes.

- **Les marqueurs inflammatoires**

La CRP est un marqueur prédictif de maladie cardio-vasculaire(45). Une CRP us supérieure à 3 multiplie le risque d'évènements cardio-vasculaires par 2. La CRP us améliore la précision de la stratification des femmes à risque « intermédiaire » d'après le travail de Ridker et al(49). Elle a ainsi été intégrée au score de Reynolds. Cependant, son dosage n'est pas recommandé en routine.

## b) La migraine

La migraine touche 4 fois plus la femme que l'homme. Les différentes étapes de la vie de la femme peuvent influencer l'apparition de migraine. Elle commence en général à la ménarche, et s'améliore pendant la grossesse et la ménopause (**Figure 12**). Ces variations sont dues aux variations des taux d'œstrogène. L'administration d'œstrogène exogène peut entraîner une aggravation de la migraine et peut exposer les femmes migraineuses à un risque cardio-vasculaire accru (50). Sur le plan physiopathologique, cela s'explique par la présence d'une dysfonction endothéliale, d'une hypercoagulabilité, et d'une réactivité vasculaire pathologique.



**Figure 12** : Changements hormonaux et incidence de la migraine sans aura chez les femmes (50). (*PROG = progestérone, EST : œstradiol, FSH : hormone folliculo-stimulante, LH : Hormone lutéinisante, hcG : hormone chorionique gonadotrope humaine*)

- **Migraine et risque d'accident vasculaire cérébral**

Dans une méta-analyse parue en juillet 2010, sur 622381 patientes, il existe une association forte entre les migraineux et la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) avec un Odd Ratio à 2.04 (IC95% : 1.72-2.43). L'étude excluait les études à faibles puissances, rendant ces résultats robustes (51).

Ainsi la migraine multiplie le risque d'AVC par 2. L'association migraine/COP augmente par 8 le risque de survenue d'AVC, et l'association tabac/COP/migraine par 30. La migraine avec aura est un facteur de risque accru d'AVC, avec un odd ratio à 2.16 (versus 1.23 sans aura), d'après une autre méta-analyse (50).

- **Migraine et autres maladies cardio-vasculaires**

Dans une méta-analyse parue dans BMJ en 2009, la migraine est associée aux cardiopathies ischémiques d'autant plus en cas de migraine avec aura. La migraine multiplie par 2 le risque de syndrome coronarien et de décès par maladie cardio-vasculaire chez la femme (52).

**c) La fibrillation atriale**

La fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquente. Soixante pour cent des patients présentant une fibrillation atriale sont des femmes. Sa prévalence augmente avec l'âge. C'est un facteur de risque indépendant d'accident vasculaire cérébral (7). Ce risque est plus important chez la femme que chez l'homme, avec une multiplication du risque par 4 voire 5 (53). Ainsi, dans le score CHADS2VASc de la société Européenne de Cardiologie, on note un point dédié au sexe féminin. Il est recommandé de dépister ces patientes, dès 75 ans, en consultation par la prise du pouls, voire par la réalisation d'un électrocardiogramme (34).

**d) Le syndrome d'apnée du sommeil**

Le syndrome d'apnée du sommeil est présent chez 5% de la population générale. Il s'agit d'un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont liés à l'activation du système nerveux sympathique (stress oxydatif, inflammation systémique et hypercoagulabilité). Il existe ainsi une hyperadrénergic lors des épisodes d'hypoxie, associé à une hypercapnie (54).

- **Particularités cliniques du SAS chez la femme**

Le syndrome d'apnée du sommeil est moins fréquent chez la femme (2 hommes pour 1 femme), mais probablement moins diagnostiqué chez la femme et donc sous-estimé. La présentation clinique est différente avec des difficultés d'endormissement, une qualité de sommeil médiocre, une dyspnée, ou des palpitations (55), souvent confondu avec le syndrome climatérique à la ménopause. Cette symptomatologie trompeuse est responsable d'un retard diagnostique chez la femme, comme le montre l'étude PARITE, chez des femmes à risque cardio-vasculaire équivalent à celui des hommes (56).

- **SAS et vie hormonale**

Pendant la grossesse, le risque de développer une hypertension artérielle en présence d'un SAS est multiplié par 4, et le risque de développer un diabète de type 2 est multiplié par 2. Le SAS est à rechercher, en cas de suspicion, lors de la grossesse, notamment pour prévenir les complications fœtales (ischémie placentaire, mort fœtale, retard de croissance intra-utérin) (57),(58).

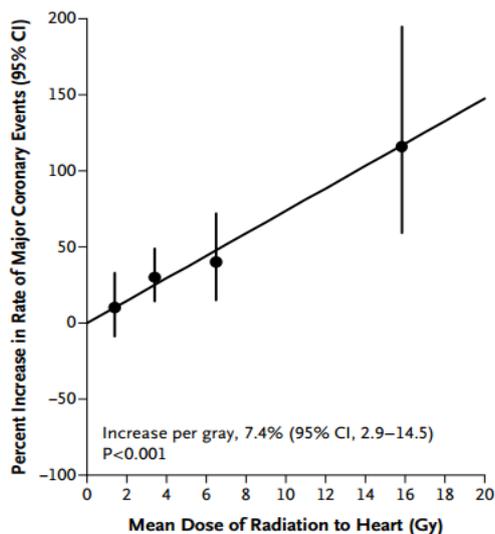
La ménopause multiplie par 4 le risque de syndrome d'apnée du sommeil. Dans ce contexte, il est recommandé de rechercher les facteurs favorisants que sont le surpoids, le traitement anxiolytique, la consommation d'alcool, et une hypothyroïdie.

- **SAS et HTA**

La prévalence du SAS est 3 fois plus importante chez les hypertendus, particulièrement chez les jeunes patients entre 50 et 60 ans. Il induit une hypertension artérielle volontiers résistante, avec souvent un profil nocturne « non dipper » (59).

**e) La radiothérapie pour le cancer du sein**

La radiothérapie pour le cancer du sein est associée à une augmentation de la prévalence des cardiopathies ischémiques, liée aux irradiations (**Figure 13**). Cet effet dure pendant 20 ans environ. Ce risque est majoré en cas de facteurs de risque cardio-vasculaire associé (60). Une méta-analyse publiée en 2017 montre que le risque cardio-vasculaire est plus important en cas de cancer du sein gauche avec une augmentation du risque relatif de 1.12 (95% CI: 1.07-1.18,  $p < 0.001$ ). La différence se retrouve en terme de mortalité entre le cancer du sein droit et gauche après 15 ans de suivi avec un risque relatif de 1.23 (95% CI: 1.08-1.41,  $p < 0.001$ ) (68). Des études sont en cours pour dépister ces femmes à risque, notamment par la réalisation d'un coroscanner (61),(62).



**Figure 13** : Taux d'événements coronaires majeurs selon la dose moyenne de rayonnement cardiaque, par rapport au taux estimé sans exposition (60).

### 3. Le risque hormonal

#### a) Différentes étapes à risque cardio-vasculaire au cours de la vie hormonale d'une femme

- **Contraception oestroprogestative**

La COP a un effet pro-coagulant, modulé par la présence de facteurs génétiques, environnementaux, et personnels.

- ✓ Risque thrombo-embolique veineux

La COP augmente le risque thromboembolique veineux, qui est maximal la première année d'utilisation. Il diminue par la suite puis se stabilise la 5<sup>ème</sup> année (63). Ce risque dépend de la dose d'éthinylestradiol, du type et de la dose de progestatif. Il est identique pour toutes les voies d'administration. Les facteurs de risque cardio-vasculaires associés augmentent d'autant plus ce risque.

- ✓ Risque thrombo-embolique artériel

Le risque de thrombose artérielle sous COP, sur une étude menée entre 1968 et 2007, augmentait avec l'âge, et le tabagisme ; mais n'était pas majoré à long terme ou à distance de l'arrêt de la contraception (64).

L'association COP et tabac augmente le risque cardio-vasculaire surtout après 35 ans, et précisément multiplie le risque d'infarctus du myocarde par 2.2. En cas d'association

au tabac, ce risque est multiplié par 10.6 (65). Sur le plan cérébro-vasculaire, on compte 6 fois plus d'AVC ischémiques. Ce risque triple en cas de migraine avec aura associée (66). Ces effets sont dose-dépendants.

✓ COP et HTA

Cinq pourcents des femmes sous contraception présentent une HTA (67). La COP interagit avec le métabolisme de l'angiotensine, ainsi que par un effet progestatif androgénique. Elle est donc contre-indiquée en cas d'HTA non contrôlée, ou compliquée, chez les patientes aux antécédents thrombo-emboliques artériels ou veineux, ou chez les patientes tabagiques après 35 ans. Les patientes en surpoids ou obèses doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée.

• **Les évènements obstétricaux à risque cardio-vasculaire**

L'HTA gravidique, la prééclampsie et le diabète gestationnel sont des indicateurs indépendants et précoces de la maladie cardio-vasculaire (11). Ces évènements obstétricaux démasquent une dysfonction endothéliale et des désordres métaboliques, influençant les évènements cardio-vasculaires à long terme et notamment à la ménopause. La grossesse est un véritable stress métabolique et vasculaire, marqueur du risque cardio-vasculaire futur de la femme (68). Chez la femme, il s'agit donc d'une opportunité de prévention cardio-vasculaire.

✓ Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel multiplie par 2 le risque de développer un diabète de type 2 dans les 4 mois suivant l'accouchement, et 50% des femmes atteintes en présenteront un dans les 5 ans. De manière générale, leur risque de développer un diabète de type 2 est multiplié par 7 et une maladie cardio-vasculaire par 1.5 (69).

✓ L'HTA gravidique et la prééclampsie

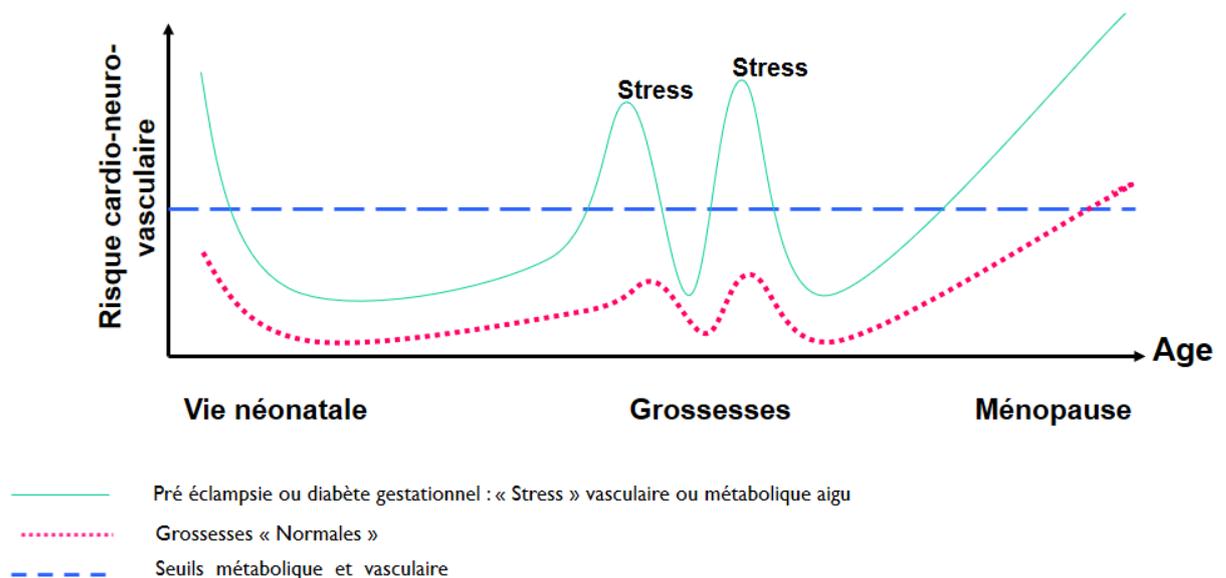
L'hypertension artérielle gravidique ou la prééclampsie, ont été reconnues comme facteurs prédictifs du risque cardio-vasculaire de la femme. Des recommandations par un consensus d'experts ont été établies pour la prise en charge des patientes hypertendues pendant la grossesse (70),(71).

En effet, l'HTA gravidique augmente le risque cardio-vasculaire de 1.9 à 2.5 selon les études. La prééclampsie augmente le risque de développer une HTA et un syndrome

métabolique par 3, et le risque de coronaropathie, d'AVC, de maladie thromboembolique veineuse ou de diabète type 2 par 2 (72),(73),(74).

Ce risque semble augmenter si la pré-éclampsie est précoce (avant 34 semaines d'aménorrhée) ou sévère (retard de croissance intra-utérin, HELLP syndrome),(75).

Des études suggèrent que l'antécédent de prééclampsie augmente le risque d'évènement cardio-vasculaire et métabolique à la ménopause. Il semble exister ainsi un continuum avec le syndrome vasculaire et métabolique de la ménopause, lié aux mêmes mécanismes physiopathologiques tels que la dysfonction endothéliale (76)(Figure 14).



**Figure 14** : Risque cardio-neuro-vasculaire identifiable pendant la grossesse et continuum avec la ménopause (76).

- **La ménopause**

Avec l'allongement de l'espérance de vie, et un âge de ménopause restant en moyenne aux alentours de 50 ans, la phase ménopausique représente aujourd'hui 30 à 40% de la vie d'une femme.

A court terme, elle provoque un syndrome climatérique dominé par les bouffées vasomotrices. A plus long terme, on note une augmentation de la déminéralisation de l'os trabéculaire, responsable d'épisodes fracturaires. Ces symptômes altèrent la qualité de vie de ces patiente (77). A cela s'ajoute un risque métabolique et vasculaire.

✓ Le syndrome métabolique de la ménopause

L'œstradiol a des effets bénéfiques protecteurs sur les facteurs de risque cardio-vasculaire. Son déclin à la ménopause provoque un véritable syndrome métabolique, avec dysrégulation sur le plan glucidique et lipidique, et apparition d'une obésité androïde (78). Il est recommandé d'identifier le syndrome métabolique ménopausique distinct qui provient d'une déficience en œstrogènes et qui pourrait contribuer au risque accru de maladie coronarienne chez les femmes ménopausées.

✓ Le syndrome vasculaire de la ménopause

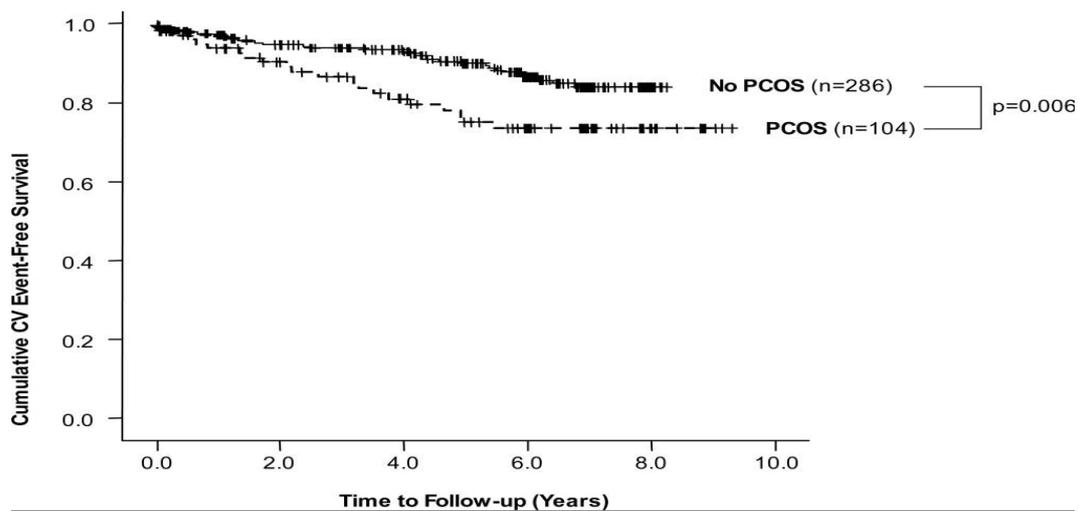
A ce risque métabolique s'ajoute un risque vasculaire. Les œstrogènes sont des régulateurs de la coagulation avec un effet vasodilatateur direct (fixation des récepteurs alpha et bêta sur la paroi vasculaire), expliquant l'athéromatose, la rigidité artérielle, et le risque de complication thrombotique. La diminution du tonus vasculaire diminue l'effet cicatriciel et régénérateur de l'endothélium entraînant une rigidité artérielle. Ces phénomènes favorisent les événements thrombotiques artériels et le développement d'une hypertension artérielle systolique. La péri ménopause est ainsi associée à la survenue de plaques coronariennes, aortiques et carotidiennes (79).

La ménopause précoce est également associée à une surmortalité par maladie cardio-vasculaire en raison de la carence oestrogénique avec un risque multiplié par 2 de maladie coronarienne et d'AVC (80).

## b) Autres situations à risque hormonal

- **Le syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK)**

Le syndrome des ovaires polykystiques est associé au développement du syndrome métabolique et de résistance à l'insuline. Une méta-analyse a ainsi conclu que les femmes présentant un SOPK ont une prévalence accrue d'intolérance au glucose, d'insulinorésistance, et de syndrome métabolique par rapport aux femmes non atteintes (81). Le SOPK n'est pas encore tout à fait défini comme un facteur de risque cardio-vasculaire mais les données récentes suggèrent un risque élevé chez les femmes atteintes de SOPK indépendant des facteurs de risque cardio-vasculaire établis, surtout chez la femme ménopausée. En outre, dans l'étude du programme WISE, les femmes ménopausées atteintes de SOPK avaient une survie cumulée à 5 ans sans événement cardio-vasculaire de 79%, contre 89% pour les femmes non atteintes de SOPK (82), **(Figure 15)**.



**Figure 15 :** Risque cumulé d'évènements cardio-vasculaires chez les femmes atteintes ou pas de SOPK (82) *SOPK : syndrome des ovaires polykystiques*

- **L'hystérectomie sans ovariectomie**

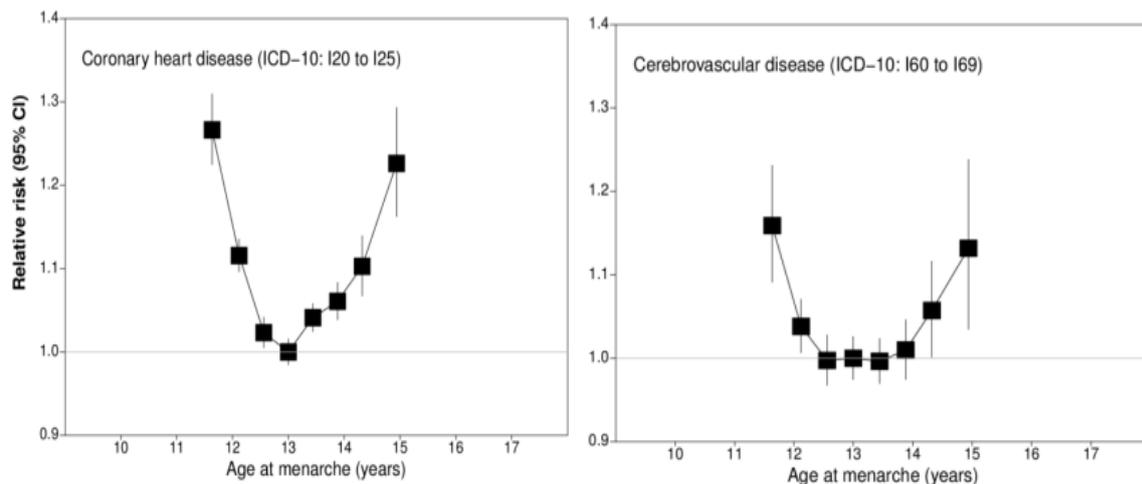
Il existe une forte prévalence de facteurs de risque cardio-vasculaire (obésité, HTA et syndrome métabolique) ainsi que de maladies cardio-vasculaires, chez les femmes subissant une hystérectomie sans ovariectomie (83). L'hystérectomie sans ovariectomie est associée à une augmentation de l'IMC par rapport à la chirurgie avec conservation ovarienne ou à la ménopause naturelle (84). Cela peut s'expliquer par le gain de poids accéléré suite à une annexectomie chez les femmes en milieu de vie, avec une augmentation du risque de maladies chroniques liées à l'obésité (83),(84).

Les femmes subissant une hystérectomie sans ovariectomie avant l'âge de 36 ans, voient leur risque de survenue d'événements cérébro-vasculaires augmenter d'autant plus (83). Ces tendances ont été également retrouvées pour l'HTA (85). La nécessité d'une hystérectomie sans ovariectomie doit faire rechercher ces facteurs de risque cardio-vasculaire et mettre en route une prise en charge préventive chez ces femmes à risque.

- **Les règles précoces**

Les règles précoces avant 11 ans sont associées à la survenue d'hypertension artérielle, de coronaropathie, et de maladie cérébro-vasculaire. Sur le plan physiopathologique, ce phénomène semble s'expliquer par une augmentation de l'épaisseur intima-média, et une augmentation du processus athéromateux (19),(86).

Dans une étude portant sur 1.2 millions de femmes, 73378 femmes étaient hospitalisées pour maladie cardio-vasculaire, 25426 pour maladies cérébro-vasculaires et pour 249426 maladies hypertensives), on trouve un risque relatif avec une courbe en U. Comparé aux femmes ayant présenté leur ménarche à 13 ans, le risque relatif ajusté de maladie cardio-vasculaire pour une ménarche avant 10 ans était de 1.27 (intervalle de confiance de 95%, 1.22-1.31;  $p < 0,0001$ ) et pour la ménarche après 17 ans de 1.23 (intervalle de confiance de 95%, 1.16-1.30,  $p < 0,0001$ ) (**Figure 16**),(86).



**Figure 16** : Risque relatif (RR) de maladie cardio-vasculaire incidente en fonction de l'âge de la ménarche (86).

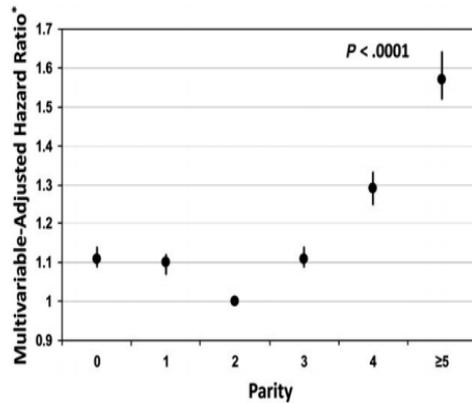
Dans une méta-analyse, on note également une surmortalité de cause cardio-vasculaire chez les patientes ayant eu une ménarche avant 12 ans, avec un Odd Ratio à 1.23. Enfin, dans une étude publiée en 2009, sur 809 décès en raison d'une cardiopathie ischémique et 378 en raison d'un AVC, on note une diminution de la mortalité de 4.5% par an (95% CI 2.3-6.7) d'âge retardé de la ménarche (87),(88).

- **Gestité et parité**

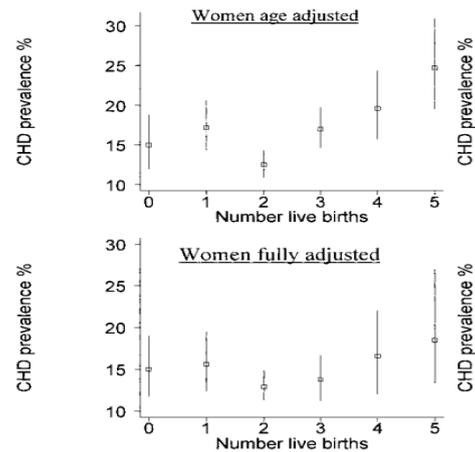
Dans la littérature, quelques études ont montré une association entre la gestité/parité et la survenue de maladie cardio-vasculaire. Dans 2 études prospectives américaines, les femmes ayant eu 6 enfants minimum augmentent leur risque de maladie coronaire et cardio-vasculaire avec un odd ratio environ de 1.5 (IC95% 1,1-1,9)(89). On note un taux de HDL cholestérol plus bas, un taux de triglycérides plus élevé, un taux de diabète augmenté, ainsi qu'une prévalence accrue de plaques athéromateuses

carotidiennes chez les femmes ayant plus de 2 enfants (90). Le nombre d'enfants était positivement associé à l'indice de masse corporelle et au ratio taille-hanche par ailleurs chez les deux sexes (91).

Deux études décrivent cette tendance par une courbe en «J », comme illustrée dans les **figures 17 et 18**. En effet, le risque pour les femmes avec 1 enfant étaient de 1,09 (IC95% 1.03-1.15) et avec 5 enfants de 1.47 (IC95% 1.37-1.57)(92). Le nadir de cette courbe en « J » était de 2 enfants (91). Une autre étude décrit plutôt cette tendance par une courbe en « U ». En prenant les femmes avec 2 à 3 naissances vivantes comme référence, celles avec 4 enfants vivants ou plus avaient une prévalence accrue de calcifications coronaires diagnostiquées au coroscanner (OR 2.2, IC 95% 1.28-3.65) et une augmentation de l'épaisseur de la paroi aortique (OR 1.6, IC 95% 1.04-2.41). Les femmes avec 0-1 naissance vivante présentaient également plus de calcifications coronaires au coroscanner (OR 1.9, IC 95% 1.16-3.03) et une augmentation de l'épaisseur de la paroi aortique (OR 1.5, IC 95% 1.05-2.09)(93). Ainsi la gestité et la parité apparaissent comme des situations à risque cardio-vasculaire émergentes chez la femme.



**Figure 17 :** L'incidence de la parité et des maladies cardio-vasculaires chez 1.3 millions de femmes suédoises(92).



**Figure 18 :** Prévalence ajustée en fonction de l'âge (Intervalle de confiance de 95%) chez les femmes par nombre de naissances vivantes (91) (CHD= coronary heart disease)

### c) Le traitement hormonal de substitution de la ménopause (THM)

Le traitement hormonal de la ménopause est le traitement le plus efficace contre les symptômes de la ménopause. L'étude World Health Initiative (WHI) avait initialement montré une augmentation significative du risque cardio-vasculaire et du cancer du sein. Des études plus récentes montrent que chez des patientes ciblées ménopausées depuis moins de 10 ans, on note une diminution de la mortalité globale, du risque d'arrêt cardio-circulatoire, de syndrome coronarien aigu sans augmentation significative du cancer du sein, des événements thrombo-emboliques et des AVC (94). A cette notion de fenêtre thérapeutique, s'ajoute l'importance du choix de la voie d'administration. L'œstrogène par voie transcutanée associée à un progestatif à dose minimale efficace est la forme la plus recommandée. L'IMS (société internationale de la ménopause) a édité de nouvelles recommandations de prescription du THM avec le recul sur les différentes études (95).

- «De l'étude WHI aux études récentes»

L'étude publiée dans JAMA en 2002 par Rossouw et al. de la WHI, portant sur 16608 femmes ménopausées de 50 à 79 ans, a montré initialement un effet néfaste du THM sur la survenue d'événements cardio-vasculaires, thrombo-emboliques et de cancer du sein. Le THM prescrit était à base d'œstrogènes conjugués équins par voie orale

et d'un progestatif de synthèse. Son efficacité sur le syndrome climatérique était par ailleurs indéniable. Cette étude a entraîné une chute drastique de la prescription de THM (96).

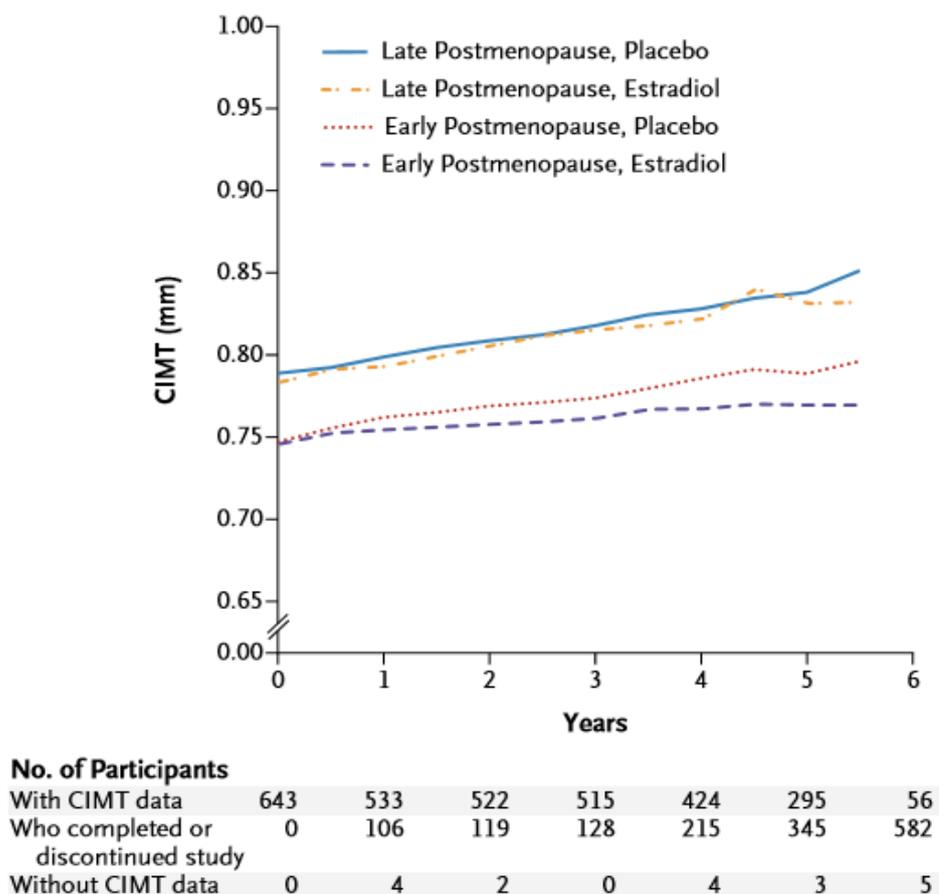
L'étude post-hoc publiée en 2007 avait souligné que les patientes incluses dans l'étude étaient ménopausées depuis plus de 10 ans dans la majorité des cas. Les patientes n'avaient pas été sélectionnées en fonction de leur comorbidités cardio-vasculaires (97), mais une large population était obèse.

Depuis cette étude, de nombreuses données ont démontré l'effet bénéfique du THM s'il est introduit dès le début de la ménopause (notion de fenêtre d'intervention thérapeutique).

Ainsi, en 2005, sur 720 femmes, une étude montre que le THM n'entraîne pas de progression de la plaque d'athérome (étudiée au niveau carotidien), ni des calcifications coronaires. Il existait peu d'effet sur la pression artérielle. Les patientes ont été randomisées pour recevoir le traitement selon plusieurs modes d'administration. La voie transdermique n'a montré aucune modification sur le plan métabolique (métabolisme lipidique et glucidique). Par ailleurs, le THM était efficace sur le syndrome climatérique (98).

En octobre 2012, sur 1006 femmes récemment ménopausées ou en péri-ménopause randomisées sur la prise de THM versus placebo, on observe après 10 ans de traitement une diminution des évènements cardio-vasculaires, sans augmentation de la survenue du cancer du sein (95).

Dans l'étude ELITE du GEMVI parue dans le New England en 2016, la thérapie par l'estradiol par voie orale est associée à une moindre progression de l'athérosclérose (par l'étude de l'épaisseur média-intima) que le placebo lorsque le traitement est initié dans les 6 ans suivant la ménopause (**Figure 19**). Cet effet s'annule lors de l'initiation à 10 ans ou plus après la ménopause. Un suivi par coroscanner a été également réalisé, ne montrant pas de différence significative concernant la présence de plaque ou de sténose coronaire, quel que soit le groupe d'étude (99).



**Figure 19** : Association de l'épaisseur intima-média en fonction de la ménopause précoce ou tardive, avec ou sans traitement hormonal substitutif (99). *CIMT* : Épaisseur intima-média de l'artère carotide

Une étude plus récente, publiée en 2015 expose les risques de surmortalité cardiovasculaire, en cas de prise discontinue ou absente du THM dans les premières années de la ménopause. Ces résultats seraient expliqués sur le plan physiopathologique par le fait que l'arrêt brutal du traitement aboutirait à une réduction de la production de monoxyde d'azote, favorisant la vasoconstriction artérielle et le risque de développer une fibrillation atriale, cause majeure de décès lié à un AVC. Le traitement hormonal tendrait à diminuer l'inflammation systémique. Son arrêt induirait un effet rebond, une inflammation et des ruptures de plaques, ainsi que la formation d'athérosclérose (100).

- **Recommandations actuelles sur le THM**

Les études publiées ces 15 dernières années doivent faire évoluer les mentalités dans la prescription du THM en considérant l'importance de la fenêtre thérapeutique

et de la voie d'administration. C'est ce que retranscrivent les différentes recommandations récentes sur le THM.

La Haute Autorité de la Santé (HAS) en 2014 ([www.has-sante.com](http://www.has-sante.com)), recommande un traitement à doses minimales efficaces, avec une durée la plus courte possible. Le traitement doit être considéré après évaluation systématique du rapport global bénéfice/risque propre à chaque femme. Les risques globaux (cancer et accident cardio-cérébro-vasculaire) doivent être exposés aux patientes. Enfin, ces patientes doivent bénéficier d'un suivi cardio-vasculaire et gynécologique annuel (101).

Comme l'HAS, l'American Heart Association (AHA), l'American Stroke Association (ASA), l'European Society of Cardiology (ESC) soulignent que le THM n'est pas indiqué en prévention primaire ou secondaire de la maladie cardio-vasculaire dans l'état actuel des connaissances. Le THM est de plus formellement contre-indiqué en cas d'antécédent de maladie cardio-vasculaire (diabète, fibrillation atriale, cardiopathie, HTA non contrôlée), cérébro-vasculaire ou d'évènements thrombo-emboliques veineux (11),(46),(35).

Un consensus a été écrit en 2013 par la Société Internationale de la Ménopause (IMS), puis mis à jour en 2016 concernant la prescription du THM(102). Il insiste sur ces mêmes principes de prescription. Le GEVMI (Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillissement Hormonal) en 2013, a également publié une fiche d'information dédiée aux patientes(103).

Dans nos pratiques, il faut privilégier l'utilisation d'hormones « naturelles » de la femme par œstrogènes et progestérone naturelle (ou rétroprogestérone), à doses minimales efficaces. La voie d'administration préférée de l'œstrogène est la voie transdermique, qui n'augmente pas le risque thrombo-embolique veineux. Enfin, l'administration doit être discutée en début de ménopause, dans les 10 ans suivant la ménopause, au mieux dans les 5 ans, ou chez les femmes de moins de 60 ans.

Ces données soulignent l'importance du partenariat entre cardiologue et gynécologue. Il s'agit d'évaluer de manière pluridisciplinaire les risques et les bénéfices du traitement hormonal de la ménopause pour chaque patiente, de le prescrire de manière personnalisée et de réévaluer son indication tous les ans.

#### **4. Stratification du risque cardio-vasculaire chez la femme**

Il est essentiel que l'estimation du risque cardio-vasculaire de la femme tienne compte des facteurs de risque spécifiques et du risque hormonal.

##### **a) Scores de risque cardio-vasculaires existants**

- **Le score européen SCORE**

L'échelle SCORE en 2003 permet d'évaluer le risque de décès en rapport avec une maladie cardio-vasculaire à 10 ans. Les recommandations européennes utilisent l'échelle SCORE, pour stratifier le risque cardio-vasculaire global. Cette échelle a tendance à sous-estimer le risque chez les femmes lors de la péri-ménopause. Il ne tient pas compte également d'un éventuel diabète (104).

- **Le score de Framingham**

Le score de Framingham en 2003 est le plus utilisé de façon générale, en raison de son ancienneté, et estime la survenue d'évènements coronariens à 10 ans. Il n'est pas adapté à la population européenne. Il sous-estime largement le risque cardio-vasculaire des femmes car 20% d'entre elles déclarent un événement coronaire en l'absence des facteurs de risque classiques utilisés dans ce score (105).

- **Le score de Reynolds**

Le score de Reynolds en 2007 permet l'évaluation à 10 ans du risque d'évènements coronariens, d'AVC, de revascularisation coronaire, et de décès en rapport avec une pathologie cardio-vasculaire chez les femmes de plus de 45 ans. Ce score prend en compte les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire avant 60 ans, la CRP ultrasensible, et l'HbA1c. Il permet de reclasser 43% des femmes à « risque intermédiaire » selon le score de Framingham, vers un « haut » risque ou « bas » risque d'après les auteurs. Ce score serait donc plus précis pour la stratification du RCV féminin (49). Il ne prend cependant pas en compte le risque hormonal.

- **Stratification de l'ESC et ESH**

L'European Society of Cardiology (ESC), et l'European Society of Hypertension (ESH), publient en 2013, une stratification permettant une évaluation semi-quantitative du risque cardio-vasculaire global permettant de classer les patients dans la catégorie de risque « faible », « intermédiaire », « élevé » ou « très élevé ». Il ne permet pas d'estimer le niveau de risque cardio-vasculaire dans le temps. Il sous-estime

également le RCV de la femme, car il ne prend pas en compte les spécificités hormonales, thrombo-emboliques, ou psycho-sociales(68).

- **Le Healthy Heart Score**

L'American Heart Association (AHA), et l'American Stroke Association (ASA), publient fin 2015, le Healthy Heart Score, un score original basé sur les habitudes de vie. La population était composée de femmes infirmières américaines et d'hommes professionnels de santé, d'âge moyen (52 ans en moyenne). Ce score permet d'évaluer le risque cardio-vasculaire à plus long terme, car il estime le risque à 20 ans, chez des femmes indemnes de toutes pathologies type cancer, ou maladie cardio-vasculaire (106). Il pourrait être particulièrement utile, pour évaluer le risque cardio-vasculaire à plus long terme, chez les patientes présentant un faible risque cardio-vasculaire, selon les scores de risque disponibles actuellement. Ce modèle de risque, prend en compte 5 composants de l'alimentation, l'âge, et 4 habitudes de vie modifiables (exemple : heures devant la télévision). Cet outil intéressant pourrait s'intégrer dans des modèles de prévention primaire, en identifiant les comportements et les individus à risque.

## **b) Vers une stratification spécifique du risque cardio-vasculaire féminin**

Aucun des scores décrits précédemment ne prend en compte les facteurs de risque émergents chez la femme ni son risque hormonal. Une stratification du risque cardio-vasculaire spécifique aux femmes a été proposée par l'American Heart Association en 2011. Elle prend en compte les spécificités hormonales ainsi que les facteurs de risque émergents de la femme (**Figure 20**),(107). Chaque femme est classée en 3 catégories de risque : à haut risque, à risque intermédiaire, ou à faible risque ; en fonction du nombre de facteurs de risque retrouvés.

Niveau de risque à 10 ans	Stratification américaine du risque cardio-vasculaire de la femme : critères cliniques
<b>A haut risque</b>  ≥ 1 situation clinique à risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Femme Vasculaire</b></li> <li>• <b>Insuffisance rénale chronique ou terminale</b></li> <li>• <b>Diabète</b></li> <li>• <b>Score de risque cv à 10 ans ≥ 10%</b></li> </ul>
<b>Risque intermédiaire</b>  ≥ 1 FRCV majeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS ≥ 120 mm Hg; PAD ≥ 80 mm Hg</li> <li>• HTA TRAITÉE +++</li> <li>• Syndrome métabolique +++</li> <li>• ATCD Pré-éclampsie, HTA gestationnelle, diabète gestationnel</li> <li>• Atteinte vasculaire infra-clinique (ex: calcifications coronaires, plaques carotide, EIM augmentée, VOP augmentée?)</li> <li>• Tabac +++</li> <li>• Diététique inappropriée, Sédentarité</li> <li>• Obésité, surtout centrale</li> <li>• CT ≥ 2g/l; HDL &lt; 0,5 g/l, Dyslipidémie traitée</li> <li>• Antécédents familiaux d'accidents CV précoces: &lt; 55 ans (H); &lt; 65 ans (F)</li> <li>• Adaptation CV médiocre à l'effort; anomalie de récupération de la FC à l'arrêt de l'exercice.</li> <li>• Maladie systémique auto immune (ex: lupus, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis et rhumatisme psoriasique )</li> </ul>
<b>Faible risque</b> <b>Situation optimale santé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aucun FRCV et aucun traitement pour un FRCV</b></li> <li>• <b>Excellente hygiène de vie</b></li> </ul>

**Figure 20** : Stratification du risque cardio-vasculaire selon Mosca et al (107)

### **C. « Cœur, artères et femmes » : un parcours de santé cardio-gynécologique pilote dans les Hauts-de-France**

#### **a) Des actions coordonnées pour « le cœur des femmes »**

L'American Heart Association (AHA), et la Société Européenne de Cardiologie (ESC), recommandent un dépistage chez la femme aux 3 phases clés de sa vie hormonale, que sont la contraception, la grossesse et la ménopause (108). Les connaissances sur la spécificité du risque cardio-vasculaire de la femme doivent être améliorées et concernent à ce jour cardiologues, gynécologues, médecins traitants, endocrinologues, angiologues. La qualité de la prise en charge de ces femmes dépend de la qualité de leur collaboration (109).

Aux Etats-Unis, grâce au programme « Go red for Women's » associant campagnes d'information, recherches cliniques et recommandations, on note une amélioration à 10 ans de la connaissance des symptômes spécifiques, et de la prise en charge des femmes à risque. En France, la Fédération Française de Cardiologie (FFC) a lancé de nombreuses campagnes d'information, des programmes de recherche et de sensibilisation par l'intermédiaire de multiples supports : conférences, médias écrits et télévisés. Le livre blanc, disponible en ligne sur le site de FFC (110), expose dès les premières pages un chapitre sur les femmes et leur risque cardio-vasculaire. Il pointe

les inégalités dans la prise en charge des patientes et expose un recueil de recommandations disponible pour tout public. Parmi les recommandations, sont à souligner la formation des professionnels de santé à la santé cardio-vasculaire de la femme, l'aménagement du mode de prise en charge spécifiquement dédiés aux femmes et notamment dans les services d'urgence. Il s'agit aussi d'adapter la prévention chez la femme en ciblant les périodes clés, opportunités de dépistage : contraception, grossesses, ménopause. Il s'y associe l'information des femmes sur leurs symptômes spécifiques et leur risque hormonal particulier.

## **b) Un parcours de soins innovant dans la région Hauts-de-France**

- **Objectifs du parcours de soins « Cœur, artères et femmes »**

En 2012, le CHRU de Lille, sous la coordination du Professeur Claire Mounier-Vehier, a développé le parcours de santé « Cœur, artères et femmes » (111). Il s'inscrit dans le projet d'établissement « 2012-2016 ». Ce parcours se développe autour de 4 axes depuis janvier 2013 :

- Un parcours de soins au CHRU de Lille, interpoles, avec des échanges de pratiques et une meilleure coordination des soins, une optimisation des traitements et de l'hygiène de vie, ainsi qu'un accompagnement éducatif ;
- Une amélioration de la connaissance des femmes, par l'intermédiaire de journées de dépistage, de conférences grand public, et de campagnes grand média ;
- Une optimisation de la formation des professionnels de santé ;
- Le développement de projets de recherche clinique.

Son instauration a permis de renforcer la coordination entre les pratiques libérales et hospitalières pour le dépistage et la prise en charge de ces femmes à risque élevé ou très élevé selon la classification de Mosca (107).

- **« Mode d'entrée » dans le circuit « Cœur, artères et femmes »**

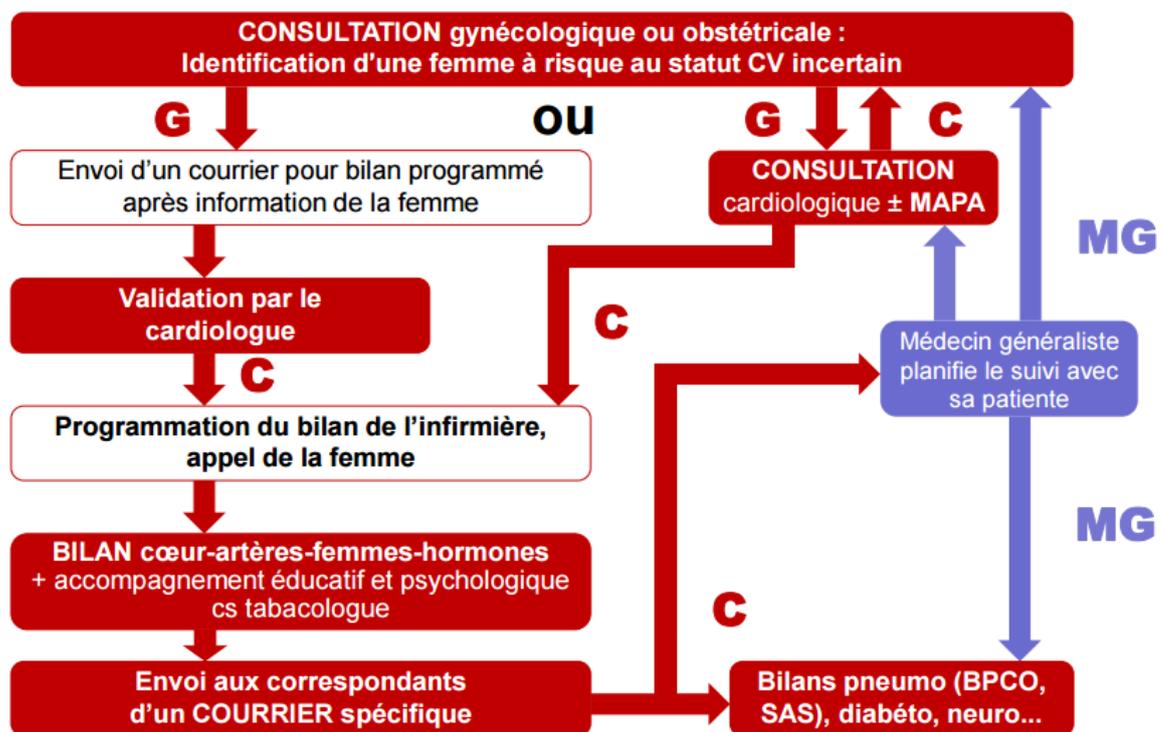
En fonction de l'étape de leur vie hormonale, par l'intermédiaire de leur médecin traitant ou de leur gynécologue, les facteurs de risque cardio-vasculaire doivent être dépistés pour une prévention efficace (**Figure 21**). Ces bilans d'étape permettent, par la même occasion, de réévaluer les indications des traitements (comme la contraception oestroprogestative ou le THM).

Le parcours « Cœur, artères et femmes » s'inscrit par exemple dans le suivi des femmes ayant présenté une HTA gravidique, une prééclampsie ou un diabète gestationnel, leur permettant d'accéder à une prise en charge coordonnée gynécologique et cardiologique.

Les patientes ayant subi une radiothérapie ou une chimiothérapie après une néoplasie mammaire peuvent également entrer dans ce parcours de soins pour identifier leur risque cardio-vasculaire et organiser un suivi.

Les femmes à risque cardio-vasculaire avant instauration d'un THM sont également des cibles privilégiées du parcours de soins coordonné entre gynécologues et cardiologues.

Les femmes en précarité, ne possédant pas de prise en charge médicale, souvent à risque cardio-vasculaire, peuvent bénéficier un accès aux soins via ce parcours.



**Figure 21** : Le parcours de soins « Cœur, artères et femmes » concrètement depuis sa mise en place en 2013, au CHRU de Lille G= gynécologue, C= cardiologue, MG= médecin généraliste, IDE= infirmière diplômée d'état, CV= cardio-vasculaire, BPCO = bronchopathie chronique obstructive, MAPA = mesure ambulatoire de la pression artérielle, SAS = syndrome d'apnée du sommeil

- **Evolution du parcours « Cœur, artères et femmes » depuis 3 ans**

Depuis trois ans d'évolution du parcours de soins « cœur, femmes et artères », un premier recul sur cette pratique a pu être réalisé. Afin d'optimiser la coordination gynécologique, une fiche spécifique dédiée aux antécédents gynéco-obstétricaux précis a été mise en place dans chaque observation médicale. Elle permet de répertorier les antécédents gynéco-obstétricaux de façon exhaustive, d'évaluer la prise d'une contraception hormonale, d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, d'identifier les situations à risque comme l'hypertension artérielle gravidique, le diabète gestationnel, d'évaluer le suivi gynécologique avec notamment le dernier frottis ou la dernière mammographie, et enfin de mentionner le nom du gynécologue de la patiente, afin de lui adresser un courrier de synthèse pour la coordination des soins.

Cela a permis également de sensibiliser les gynécologues-obstétriciens sur l'opportunité d'évaluer le risque cardio-vasculaire chez la femme, de dépister une HTA chez la patiente à risque, de sensibiliser l'importance du dépistage de l'ischémie myocardique chez les femmes notamment fumeuses et de la nécessité d'une évaluation cardio-gynécologique coordonnée avant la prescription du THM.

Le présent travail a pour but d'évaluer la pertinence du parcours « Cœur, artères et femmes » à 4 ans de sa mise en place. Aussi, le recueil de données que représente ces hospitalisations permet de constituer une cohorte importante de femmes à risque cardio-vasculaire. Cette cohorte permet de réaliser des études observationnelles afin d'identifier des éléments spécifiques au risque cardio-vasculaire féminin.

## **II. POPULATION ET METHODES**

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale avec recueil rétrospectif et consécutif des données d'une cohorte de patientes à risque cardio-vasculaire et ayant bénéficié d'un bilan d'hypertension artérielle ou vasculaire dans le cadre du parcours de soins « Cœur, artères et femmes », au CHRU de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2016.

### **A. Objectifs de l'étude**

#### **1. Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la pertinence du parcours de soins pour l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement chez la femme ménopausée à risque cardio-vasculaire; et d'évaluer la coordination gynécologique au sein du parcours.

#### **2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Réaliser une analyse descriptive des patientes ayant eu un bilan d'HTA ou un bilan vasculaire, et évaluer si elles s'intégraient dans la cible prédéfinie du parcours « Cœur, artères et femmes » ;
- Evaluer les adaptations thérapeutiques en lien avec les recommandations actuelles ;
- Evaluer l'évolution depuis 2013 :
  - De la spécialité des médecins « adresseurs »
  - De la coordination avec le gynécologue traitant à la sortie d'hospitalisation
  - De la prise en compte des antécédents gynéco-obstétricaux ;
- Etudier les antécédents gynéco-obstétricaux des patientes de la cohorte et leurs associations avec le risque cardio-vasculaire.

### **B. Population**

#### **1. Critères d'inclusion**

Ont été incluses de manière consécutive :

- Les femmes ménopausées définies par la survenue d'une aménorrhée de plus de 1 an ou l'antécédent d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie

- à risque ou très haut risque cardio-vasculaire selon les recommandations AHA (7),
- adressées pour un bilan d'HTA ou vasculaire dans le service d'HTA et médecine vasculaire au CHRU de Lille dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes »
- entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2016.

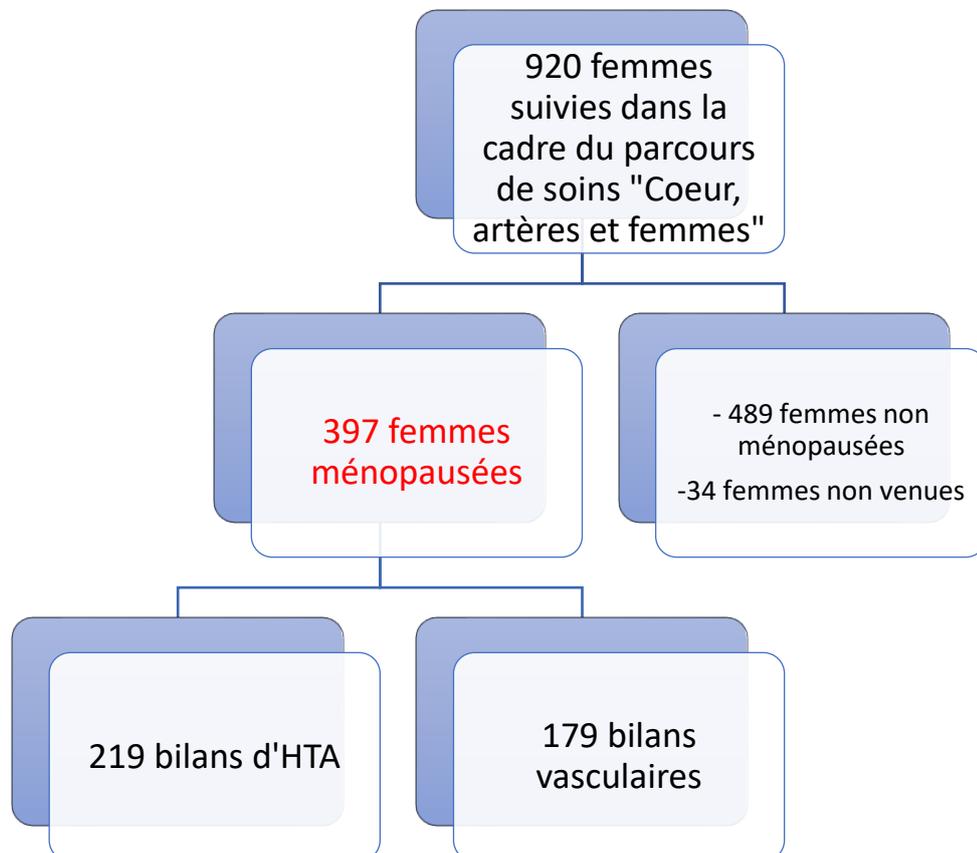
## 2. Critères d'exclusion

Ont été exclues les femmes :

- non ménopausées
- ayant présenté une insuffisance ovarienne précoce avant 40 ans
- non venues ou ayant refusé le bilan.

## 3. Constitution de la population

Au total, 920 femmes étaient suivies dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes ». Parmi ces patientes, 489 femmes n'étaient pas ménopausées, et 34 femmes ne se sont pas présentées au bilan. Au total, on comptait 397 patientes répondant aux critères d'inclusion, soit 43% des femmes suivies (**Figure 22**).



**Figure 22** : Constitution de la population de l'étude

### C. Paramètres étudiés

Les données ont été saisies de manière rétrospective et consécutive, à partir des dossiers médicaux informatisés par utilisation du logiciel Sillage, et en consultant les dossiers papiers disponibles aux archives de l'institut cœur-poumon du CHRU de Lille. Les données à recueillir dans le cadre du parcours de soins ont été remplies de manière prospective dans les dossiers médicaux.

#### a) **Les modalités d'admission**

Ont été relevés la spécialité du médecin adresseur et le type de bilan réalisé (bilan d'hypertension artérielle ou bilan vasculaire).

#### b) **Les facteurs de risque cardio-vasculaire**

Pour chaque patiente, ont été répertoriés les facteurs de risque cardio-vasculaire suivants :

- **Tabagisme**

La présence d'un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans était considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire (12).

- **Hypertension artérielle**

La présence d'une hypertension artérielle traitée ou non, à partir des mesures réalisées aux deux bras selon les recommandations ESC, a été recueillie (11). Les seuils étaient définis par une pression artérielle systolique à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique à 90 mmHg.

- **Diabète**

Il a été également relevé la présence d'un diabète, son type (type 1 ou type 2), son insulino-requérance, et ses complications micro- ou macro-angiopathiques éventuelles (rétinopathie, néphropathie et neuropathie).

- **Dyslipidémie**

La présence d'une dyslipidémie selon les seuils recommandés de la société européenne de cardiologie a été recueillie (12) :

- Cholestérol total > 1.9 g/L
- Et / ou LDL Cholestérol > 1.15 g/L
- Et / ou HDL Cholestérol < 0.45 g/L
- Et / ou Triglycérides > 1.15 g/L

- **Hérédité cardio-vasculaire**

Elle était définie par l'existence d'au moins un antécédent au premier degré de maladie cardio-vasculaire survenue avant 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (12).

- **Syndrome d'apnée du sommeil**

Il a été relevé la présence d'un SAS appareillé ou non, ainsi que la présence d'une insuffisance respiratoire (BPCO, asthme).

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale avec les stades de sévérité en fonction de la clairance selon Cockcroft ont été classée de la manière suivante :

- *Insuffisance rénale très modérée pour une clairance entre 60-89 ml/min/1.75m<sup>2</sup>,*
- *Insuffisance rénale modérée pour une clairance entre 30-59 ml/min/1.75m<sup>2</sup>,*
- *Insuffisance rénale sévère entre 15-29 ml/min/1.75m<sup>2</sup>,*
- *Insuffisance rénale terminale <15 ml/min ou dialysée.*

- **Obésité**

Ont été recueillis le poids (en kg), la taille (en cm), l'indice de masse corporelle (en kg/m<sup>2</sup>), et le périmètre abdominal (en cm) :

- un surpoids était défini par un IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>,
- une obésité légère pour un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>,
- une obésité modérée pour un IMC entre 35 et 40 kg/m<sup>2</sup>,
- et une obésité morbide pour un IMC dépassant 40 kg/m<sup>2</sup>.

- **Syndrome métabolique**

Il était défini par la présence de 3 critères sur 5 parmi les suivants selon les recommandations de l'ESC, et l'AHA (12),(7) :

- circonférence abdominale > 88 cm,
- triglycérides > 1.5 g/l,
- HTA définie par une PAS > 130 mmHg ou PAD > 85 mmHg ou traitement antihypertenseur,
- glycémie à jeun > 1g/L ou diabète, traité ou non.

- **Sédentarité**

La présence d'une sédentarité définie par l'absence d'activité physique régulière a été répertoriée.

- **Facteur psycho-social**

Ont été recueillis la présence d'une anxiété, d'un syndrome dépressif actuel ou ancien ainsi que la précarité, si elle avait été identifiée.

- **Maladie de système ou inflammatoire**

Ont été pris en compte la présence d'un antécédent de maladie inflammatoire comme un lupus érythémateux disséminé ou d'une polyarthrite rhumatoïde, d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides, d'une spondylarthrite ankylosante, cryoglobulinémie, d'une maladie de Takayasu.

- **Migraine**

La présence d'une migraine avec ou sans aura a été relevée selon les recommandations américaines(34).

### **c) Les antécédents cardio-vasculaires**

Dans les antécédents des patientes, ont été relevé la présence :

- ✓ d'une coronaropathie avec le type de traitement (angioplastie, pontage, traitement médical),
- ✓ d'une artériopathie des membres inférieurs avec le type de traitement (angioplastie, pontage, traitement médical),
- ✓ d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral et le type (hémorragique ou ischémique),
- ✓ d'un antécédent de maladie aortique connue (anévrisme de l'aorte, dissection),
- ✓ d'une fibrillation atriale (paroxystique, persistante ou permanente),
- ✓ d'une sténose de l'artère rénale et le type de traitement,
- ✓ d'une insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ou diastolique,
- ✓ d'un antécédent thrombo-embolique veineux (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde).

### **d) Les antécédents gynéco-obstétricaux**

Par l'intermédiaire de la fiche de recueil gynécologique dédiée, ont été relevés les antécédents gynéco-obstétricaux :

- ✓ L'âge des premières règles
- ✓ L'antécédent de contraception :

- contraception oestroprogestative
- progestatif seul,
- contraception par dispositif intra-utérin : cuivre ou à libération de progestérone (Mirena)
- ✓ La gestité et la parité
- ✓ Les complications de la grossesse :
  - Diabète gestationnel défini par un diabète débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse,
  - HTA gravidique définie par une HTA isolée apparue après 20 semaines d'aménorrhée (SA) ou dans le post-partum immédiat chez une femme jusque-là « normo-tendue », avec normalisation des chiffres tensionnels après l'accouchement (dans les 10 jours du post-partum),
  - Pré-éclampsie définie par une HTA associée à une protéinurie significative (> 0,3 g/24h) après 20 SA,
  - HELLP syndrome défini par une hémolyse (frottis sanguin périphérique anormal, bilirubine élevée, LDH élevés), augmentation des enzymes hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques GOT, GPT, LDH), et thrombopénie,
  - Mort fœtale in utéro,
  - Fausse-couche spontanée précoce (avant 22 SA), ou tardive,
  - Prématurité, malformation intra-utérine, petit poids de naissance.
- ✓ La date de la ménopause afin de classer la ménopause des patientes en groupe : ménopause depuis moins de 5 ans, entre 5 et 10 ans, et depuis plus de 10 ans.
- ✓ La présence ou un antécédent de syndrome climatérique
- ✓ La présence de la prise du traitement hormonal de la ménopause en cours ou passé, le type de traitement et la voie d'administration (œstrogène oral, transdermique),
- ✓ Le suivi gynécologique avec la date de la dernière mammographie, du dernier frottis, et la date du prochain rendez-vous avec le gynécologue traitant. On considèrerait le frottis et la mammographie à jour, s'ils dataient de moins de 2 ans,

- ✓ La présence d'un antécédent de cancer ou de chirurgie gynécologique, et notamment le cancer du sein et un traitement par radiothérapie mammaire, la présence d'un antécédent d'hystérectomie avec plus ou moins ovariectomie.

**e) Les traitements d'entrée et de sortie**

La liste des traitements d'entrée et de sortie a été relevé comprenant :

- ✓ Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- ✓ Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
- ✓ Association IEC et ARA 2
- ✓ Bloqueurs de la rénine
- ✓ Béta-bloquant
- ✓ Inhibiteur calcique
- ✓ Alpha-bloquant
- ✓ Antihypertenseur central
- ✓ Diurétique thiazidique
- ✓ Diurétique épargneur potassique
- ✓ Diurétique de l'anse
- ✓ Anti-agrégant plaquettaire
- ✓ Anticoagulant : nouveau anticoagulant (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) ou anti-vitamine K)
- ✓ Statine
- ✓ Autres hypolipémifiants
- ✓ Traitement hormonal de la ménopause
- ✓ Anti-dépresseur ou anxiolytique

**f) Evaluation du risque cardio-vasculaire**

- Par la stratification de Mosca et al. selon l'AHA (107). Les femmes étaient classées en 3 catégories : situation optimale de santé cardio-vasculaire, et à risque élevé et très élevé ;
- Par la stratification du RCV de l'ESC qui détermine le risque de décès cardio-vasculaire à 10 ans (112). Les femmes étaient classées en faible risque, risque modéré, risque élevé et risque très élevé (**Figure 23**).

Niveau de risque	Patients concernés
<b>Risque très élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie cardiovasculaire attestée par un examen invasif ou non invasif, infarctus du myocarde antérieur, SCA, revascularisation coronaire et autres procédures de revascularisation artérielle, AVC ischémique, AOMI.</li> <li>• Diabète de type 1 ou 2 avec lésion d'un organe</li> <li>• Patients souffrant d'IRC modérée à sévère (DFG &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Risque SCORE calculé à 10 ans ≥ 10 %.</li> </ul>
<b>Risque élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteurs de risque individuels manifestement marqués tels que dyslipidémie familiale et hypertension sévère.</li> <li>• Risque SCORE calculé ≥ 5 % et &lt; 10 %</li> </ul>
<b>Risque modéré</b>	Risque SCORE ≥ 1 % et < 5 % à 10 ans Ce risque est en outre modulé par des antécédents familiaux de MC précoce, par une obésité abdominale, par les habitudes d'activité physique faible, les taux d'HDL-C, de TG, de hsCRP, de Lp (a), de fibrinogène, d'homocystéine, d'apo B et par la classe sociale.
<b>Faible risque</b>	Risque SCORE < 1 %.

*SCA : syndrome coronaire aigu, AVC : accident vasculaire cérébral, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, IRC : insuffisance rénale chronique, DFG : débit de filtration glomérulaire, TG : triglycérides, Lp (a) : lipoprotéine a*

**Figure 23** : Stratification du risque cardio-vasculaire selon l'ESC(112)

### g) Les examens complémentaires à visée cardio-vasculaire

Le bilan réalisé avait pour but de dépister des atteintes d'organes cibles (par la micro albuminurie), ou de dépister une maladie cardio-vasculaire ou rénale avérée chez ces femmes à risque (coronaropathie, AOMI, anévrisme de l'aorte ascendante, sténose des artères rénales, HTA, sténose carotidienne).

Dans le cadre du bilan, les patientes ont bénéficié des examens cliniques et paracliniques suivants (soit de manière systématique, soit en fonction des constatations cliniques, des antécédents cardio-vasculaires ou du motif d'hospitalisation) :

- **De manière systématique**

Toutes les patientes, à l'entrée, bénéficiaient du bilan clinique et paraclinique suivant :

- ✓ Recherche des signes fonctionnels cardiovasculaires ou physique avec dyspnée (avec le stade NYHA), palpitation, douleur thoracique typique ou atypique, syncope.
- ✓ **Mesure des indices de pression systoliques (IPS) droit et gauche.**

- ✓ **Mesure de la pression artérielle** clinique en hospitalisation, ainsi que la **fréquence cardiaque**,
  - ✓ **Electrocardiogramme avec étude des paramètres suivants :**
    - le rythme sinusal ou présence d'une arythmie,
    - la fréquence cardiaque,
    - la présence d'une HVG selon l'indice de Sokolow (somme de l'onde S en V1 et de l'onde R en V5 > 35 mm) (113),
    - la présence d'anomalies faisant redouter une coronaropathie (trouble de la repolarisation tels que des ondes T négatives ou plates ou l'écrêtage de l'onde R en antérieur, un bloc de branche gauche ; la présence d'onde Q de nécrose).
  - ✓ **Un bilan biologique :**
    - Créatinine (avec calcul de la clairance Cockcroft et MDRD),
    - Micro albuminurie (pathologique entre 30 et 300 mg/L),
    - Protéinurie (> ou < à 150mg/24h),
    - Bilan lipidique (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol et triglycérides),
    - Glycémie à jeun, hémoglobine glyquée,
    - CRP us dans les bilans d'HTA.
  - ✓ **Mesure de la pression artérielle sur 24h réalisée au cours de l'hospitalisation** avec les seuils d'hypertension artérielle suivants (identique au MAPA)(16):
    - Pression artérielle moyenne sur les 24h > 130 mmHg pour la PAS et/ou 80 mmHg pour la PAD ;
    - Pression artérielle moyenne diurne > 135 mmHg pour la PAS et/ou 85 mmHg pour la PAD ;
    - Pression artérielle moyenne nocturne > 120 mmHg pour la PAS et/ou 70 mmHg pour la PAD ;
- Le holter des 24h permettait également d'étudier le cycle nyctéméral de la pression artérielle à la recherche d'un « dipping » (chute de 10% de la PAS, ou chute de 10 mmHg pour la PAS et 5 mmHg pour la PAD) ou « non dipping ».
- ✓ **Echocardiographie de repos** avec les mesures suivantes réalisées selon la société américaine d'échocardiographie (114):
    - Masse ventriculaire gauche (MVG) (norme < 95 g/m<sup>2</sup>),

- Diamètre de l'aorte ascendante en millimètre, au niveau de la chambre de chasse ventriculaire gauche, les sinus de Valsalva, la jonction sino tubulaire et l'aorte ascendante,
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche selon la méthode Simpson Biplan,
- Diamètre télé diastolique du ventricule gauche en mm (en parasternal grand axe),
- ✓ **Le risque du SAS** par les auto-questionnaires (test de Berlin et échelle de somnolence d'Epworth) ; et le résultat du dépistage par polysomnographie si réalisé,
- ✓ **Echographie Doppler des troncs supra-aortiques** avec la présence de plaque ou de sténose. Une sténose était considérée comme significative si elle était supérieure à 50%, non significative si inférieure à 50%.

- **En fonction des constatations cliniques :**

Certains examens ont été réalisés en raison d'une symptomatologie suspecte, dans le cadre du suivi d'une maladie cardio-vasculaire, ou d'un diabète, ou encore d'un bilan vasculaire orienté.

- ✓ **Test d'ischémie myocardique non invasif** : épreuve d'effort sur tapis roulant ou vélo, échographie de stress (d'effort ou à la Dobutamine), scintigraphie myocardique, ou IRM de stress. Cet examen était conditionné en fonction de la clinique et du niveau de risque cardio-vasculaire. Nous avons relevé si le résultat du test était positif, négatif ou litigieux :
    - Une épreuve d'effort sur tapis roulant était positive en cas d'apparition d'une douleur thoracique typique d'effort +/- associée à un sous ou sus décalage du segment ST de plus de 1 mm dans 2 dérivations, ou l'apparition d'un trouble du rythme ventriculaire.
    - Une échocardiographie de stress était positive en cas d'apparition d'une douleur thoracique d'effort +/- l'apparition en échocardiographie d'un trouble de la cinétique segmentaire à type d'hypokinésie, d'akinésie ou de dyskinésie
- En fonction des résultats du test, une coronarographie était réalisée. Une lésion coronaire était définie comme significative en cas de sténose de plus de 50%.

- ✓ **Echographie Doppler des artères des membres inférieurs** consistait à l'étude morphologique et la recherche de lésions athéromateuses sur l'aorte, les axes iliaques, fémoro-poplités et jambiers. Cet examen était réalisé en cas de point d'appel clinique, d'IPS pathologique ou de diabète. Une sténose de plus de 50% était définie comme significative.
- ✓ **Echographie Doppler des artères rénales** pour la recherche d'une sténose définie par une accélération systolique, dépassant largement 1.8 m/s, associée à la présence d'une dispersion spectrale, et surtout d'une turbulence systolique. L'angioscanner des artères rénales était également réalisé systématiquement au cours des bilans d'HTA.

#### **h) Organisation du suivi et correspondance avec le gynécologue**

La présence du gynécologue traitant dans les destinataires du courrier de sortie a été relevée. Cette information pouvait être également retrouvée dans la fiche gynécologique dédiée.

### **D. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées par Monsieur Patrick Devos, EA2694, ingénieur biostatisticien à la Délégation à la Recherche du CHRU de Lille et au CERIM (Université de Lille 2), avec le logiciel SAS V9.4. Les analyses statistiques suivantes ont été réalisées :

- 1) Contrôle et correction des données : le contrôle des variables numériques a été réalisé à l'aide des diagrammes de boîte à moustache (box-plot) afin d'identifier d'éventuelles valeurs anormales ou aberrantes.
- 2) Analyse descriptive : les variables continues ont été décrites par la moyenne, écart-type et quartiles (Q1, médiane et Q3). Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et fréquences (pourcentage).
- 3) Comparaison selon des sous-groupes : la comparaison des variables numériques selon certains sous-groupes a été réalisée avec les tests de Wilcoxon (2 groupes) ou Kruskal-Wallis (3 groupes ou plus). Les comparaisons de fréquences ont été réalisées à l'aide du test Khi-2, ou du Fischer exact quand le Khi<sup>2</sup> n'était pas applicable.
- 4) Les comparaisons des traitements à l'entrée et à la sortie d'hospitalisation ont été réalisées avec le test du Khi<sup>2</sup> apparié (test de MacNemar).

5) Pour la recherche de facteurs prédictifs d'athérome, les variables significatives en  $\text{Khi}^2$ , ont été analysées de manière multivariée à l'aide d'une régression logistique.

### **E. Ethique et droits des patients**

Notre fichier de données a été déclaré à la CNIL le 10 février 2015. Les patientes ont été informées de l'évaluation du circuit « Cœur, artères et femmes » pour la majorité d'entre elles. Elles ont toutes été informées par écrit de l'analyse possible de leur bilan à la fin de leur compte-rendu de consultation, d'hospitalisation et du compte-rendu d'examens complémentaires.

Ces courriers contenaient le texte suivant : « Vos données médicales recueillies lors de la consultation ou de l'hospitalisation peuvent être utilisées de façon anonymisée, sauf opposition de votre part, à des fins de recherche médicale. Dans ce cadre, elles pourront être transmises à d'autres organismes de recherche. Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous pouvez obtenir communication de ces données en contactant le secrétariat du lieu de votre consultation ou d'hospitalisation »

### III. RESULTATS

#### A. Analyse descriptive

##### 1. **Caractéristiques de la population**

Notre population était constituée de 397 femmes ménopausées, dont l'âge moyen était de 63+/- 8 ans. La plus jeune avait 42 ans, la plus âgée 88 ans.

##### a) **Modalités d'admission**

Les patientes étaient le plus souvent hospitalisées pour bilan d'HTA (n= 219 ; 55%), et étaient adressées majoritairement par leur cardiologue ou leur médecin vasculaire (dans 58% des cas), (**Tableau 1**).

	Effectif Cumulé	Pourcentage
Bilan d'HTA	219	55
Bilan vasculaire	179	45
Médecin traitant	76	19
Cardiologue, ou Vasculaire	231	58
Gynécologue	6	2
Diabétologue	60	15
Autres	25	6

**Tableau 1** : Type de bilan et médecins adresseurs (n=397)

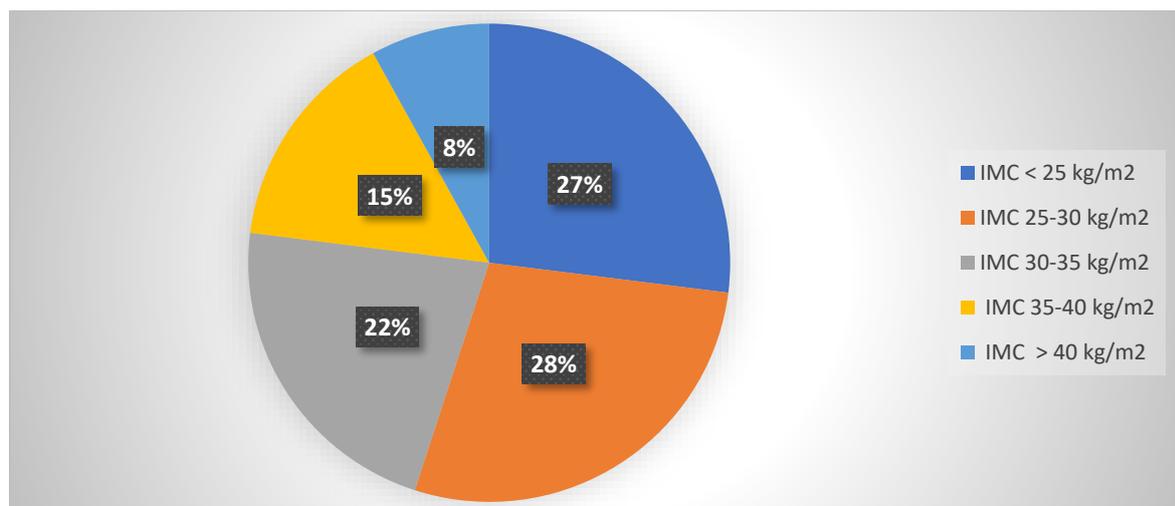
##### b) **Caractéristiques anthropométriques**

Les médianes de poids, du périmètre abdominal et d'IMC sont rapportées dans le **tableau 2**. L'IMC médian, dans notre population, était au-dessus de la normale  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. La circonférence abdominale médiane était au-dessus du seuil définissant l'obésité abdominale chez la femme (>88 cm) et 71%, soit 232 femmes présentaient une obésité abdominale.

	Médiane	Interquartile (25%-75%)	Min -Max	Données manquantes
Poids (kg)	78,6	65 - 90	44 - 160	6
P. abdominal (cm)	106	94 - 116	52 - 188	69
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )	30	25 - 34	14 - 56	7

**Tableau 2** : Données anthropométriques (n=397)

La **Figure 24** représente la répartition des valeurs d'IMC au sein de la population. Parmi les 397 femmes de notre population, 73% soit 285 femmes avaient un IMC supérieur à la normale (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>), 46 % des femmes soit 133 femmes étaient au-dessus du seuil d'obésité (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>).



**Figure 24** : Répartition de l'indice de masse corporelle dans la population (n=397)

### c) Facteurs de risque cardio-vasculaire

La **Figure 25** représente la répartition des facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population.

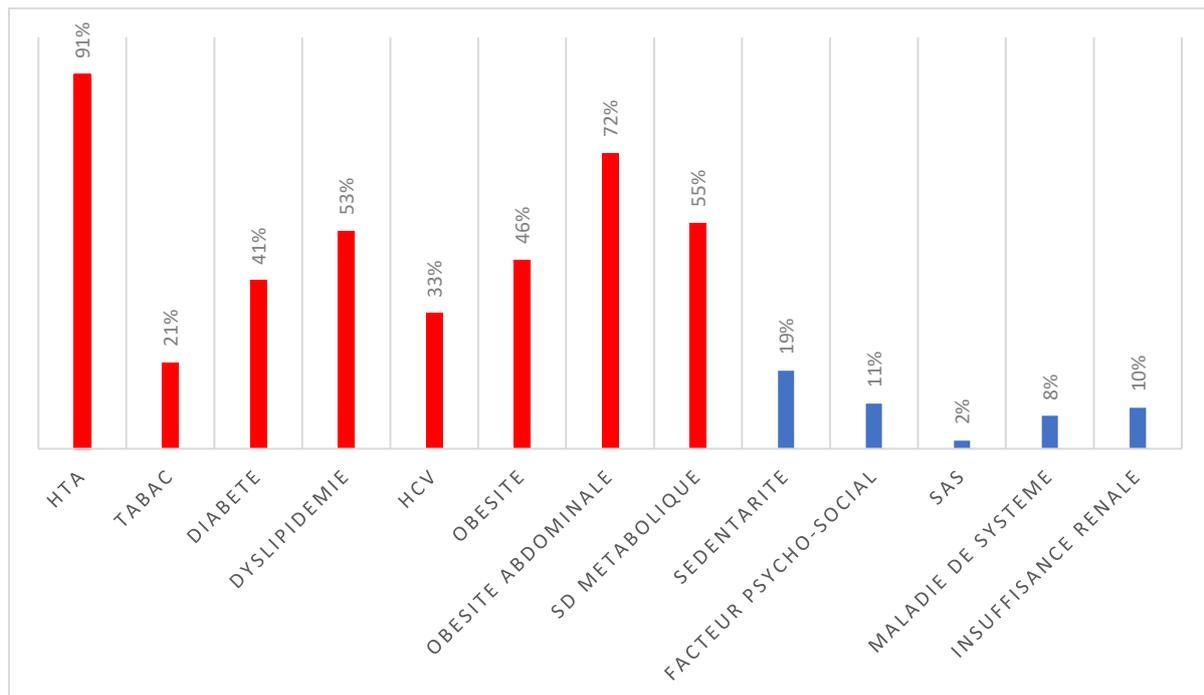
- **Facteurs de risque cardio-vasculaire classiques**

La grande majorité des patientes avait une hypertension artérielle connue à l'entrée (n= 362 ; 91%). Plus de la moitié des femmes avait une dyslipidémie (n= 211 ; 53%). Moins de la moitié était diabétiques (n= 163 ; 41%). Un cinquième de la population

était fumeuse active, ou sevrée depuis moins de 3 ans (n= 86 ; 21%). Enfin, la moitié des femmes présentait un syndrome métabolique (n= 222 ; 55%).

- **Autres facteurs de risque cardio-vasculaire**

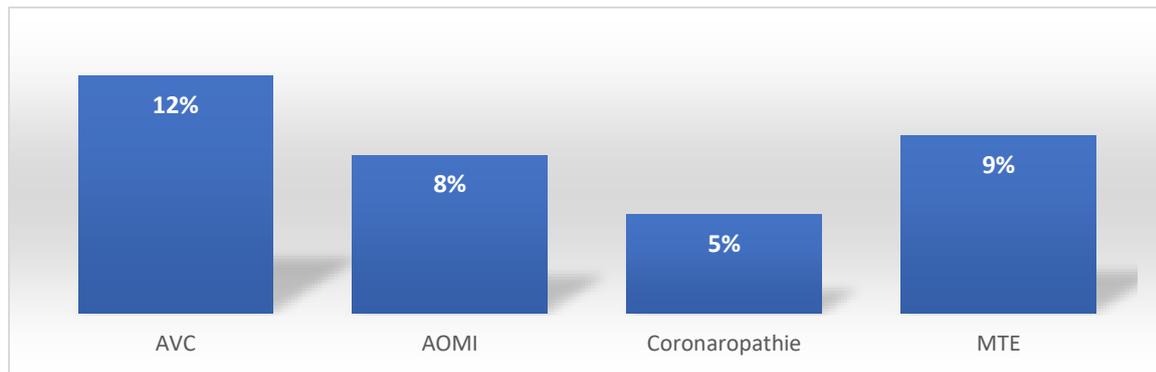
Un cinquième des patientes présentait une sédentarité (n= 77 ; 19%). Un facteur psycho-social à risque était retrouvé dans un dixième de la population (n= 46 ; 12%). Onze patientes présentaient un syndrome d'apnée du sommeil (2%).



**Figure 25 :** Répartition des facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population (n=397). HCV : *hérédité cardio-vasculaire*, SAS : *syndrome d'apnée du sommeil*. En rouge : *facteurs de risque cardio-vasculaire classiques*. En bleu : *autres facteurs de risque cardio-vasculaire*

#### d) **Antécédents cardio-vasculaires**

Un tiers des femmes avait un antécédent cardio-vasculaire (n= 132 ; 33 %), comme représenté sur la **figure 26**. L'antécédent cardio-vasculaire le plus fréquent était la maladie cérébro-vasculaire, avec 49 patientes ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique, soit 12% ; suivi de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (n= 32, soit 8%), et de la coronaropathie (n= 22 ; 5%). Un antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse était présent chez 35 femmes (8%).

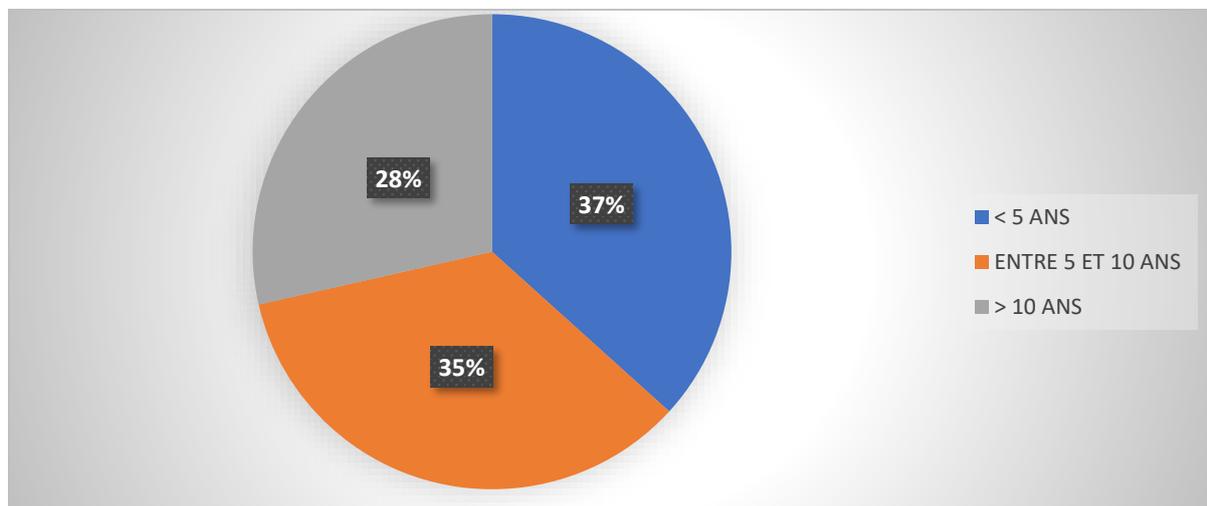


**Figure 26:** Antécédents cardio-vasculaires à l'entrée (n=397). AVC : *accident vasculaire cérébral*, AOMI : *artériopathie oblitérante des membres inférieurs*, MTE : *maladie thrombo-embolique veineuse*

### e) Antécédents gynéco-obstétricaux

- Antécédents gynécologiques

L'âge moyen des premières règles était de 12.6 +/- 1.9 ans. Un cinquième de la population avait un antécédent d'hystérectomie associée à une annexectomie (n= 81 ; 20%). Un peu plus d'un tiers de la population était ménopausée depuis moins de 5 ans (n= 146 ; 36%), un tiers entre 5 et 10 ans (n=139 ; 34%), un tiers depuis plus de 10 ans (n= 113 ; 28%) (**Figure 27**). Un dixième des patientes avait bénéficié d'un traitement hormonal de la ménopause actuel ou ancien (n= 44 ; 11%).

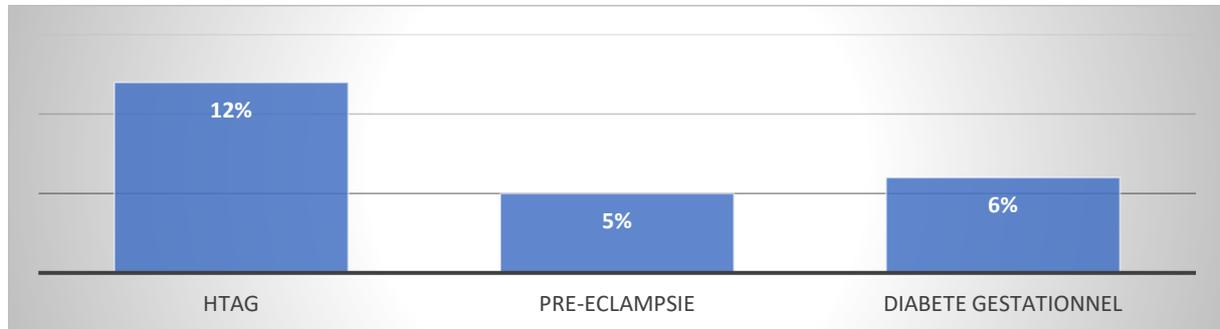


**Figure 27 :** Répartition de la population en fonction de la date de la ménopause (n=397)

- Antécédents obstétricaux

Le nombre moyen de grossesse était de 3.5 +/- 2.4 par femme, et la parité moyenne de 3.0 +/- 2.1. La **figure 28** représente les antécédents obstétricaux à risque cardio-

vasculaire. Un évènement hypertensif de la grossesse (HTA gravidique ou pré-éclampsie) était retrouvé chez 71 patientes (18%). Un antécédent de diabète gestationnel était retrouvé chez 26 patientes, soit 6% de la population. Un antécédent de fausse-couche spontanée précoce était présente chez 7 femmes (1.7%).



**Figure 28 :** Antécédents obstétricaux à risque cardio-vasculaire (n=397) *HTAG : hypertension artérielle gravidique*

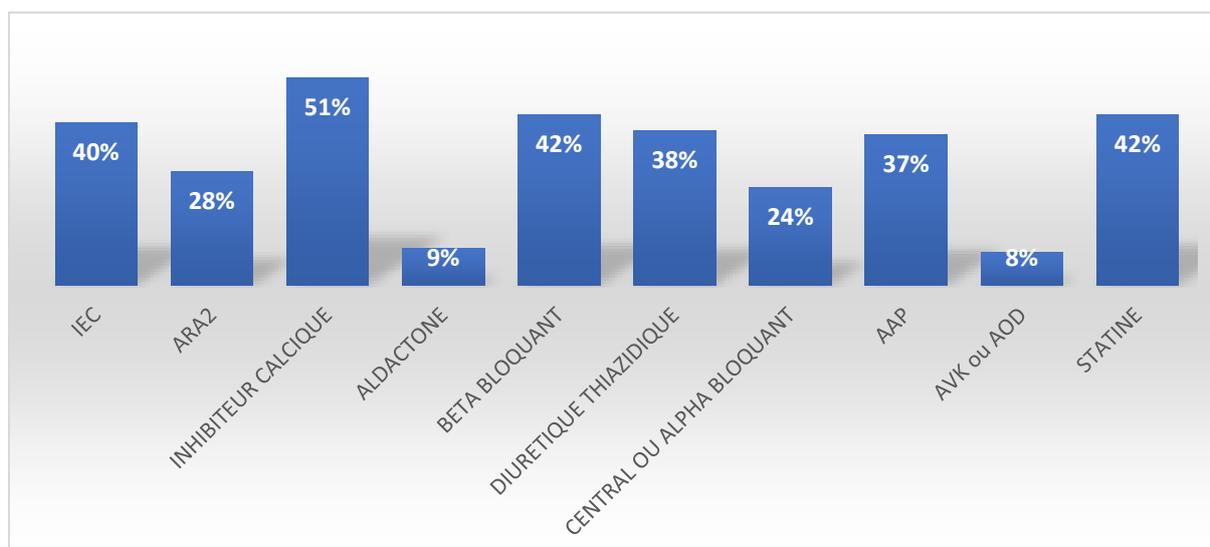
- **Suivi gynécologique**

Un tiers des patientes avaient un suivi gynécologique régulier (n= 135 ; 34 %). Un tiers de la population avait réalisé une mammographie au cours des 2 dernières années (n= 129 ; 32 %) et 28% un frottis cervico-vaginal dans les 2 ans, soit 94 patientes.

**f) Traitements à visée cardio-vasculaire à l'entrée**

Dix patientes n'avaient aucun traitement à visée cardio-vasculaire, soit 2% de la population totale, 8% aucun traitement antihypertenseur, soit 33 patientes.

La **figure 29** représente les traitements à visée cardio-vasculaire à l'entrée. Treize pourcents des patientes bénéficiaient d'un traitement anti-athéromateux associant IEC ou ARA2, anti-agrégant plaquettaire et statine, soit 52 patientes. Les patientes étaient majoritairement traitées par bêta-bloquant (n= 169 ; 42%), et par inhibiteur de l'enzyme de conversion (n= 161 ; 40%) ou par diurétique thiazidique (n=151 ; 38%). Un anti-agrégant plaquettaire était retrouvé chez 37% des patientes et une statine chez 42% des patientes.

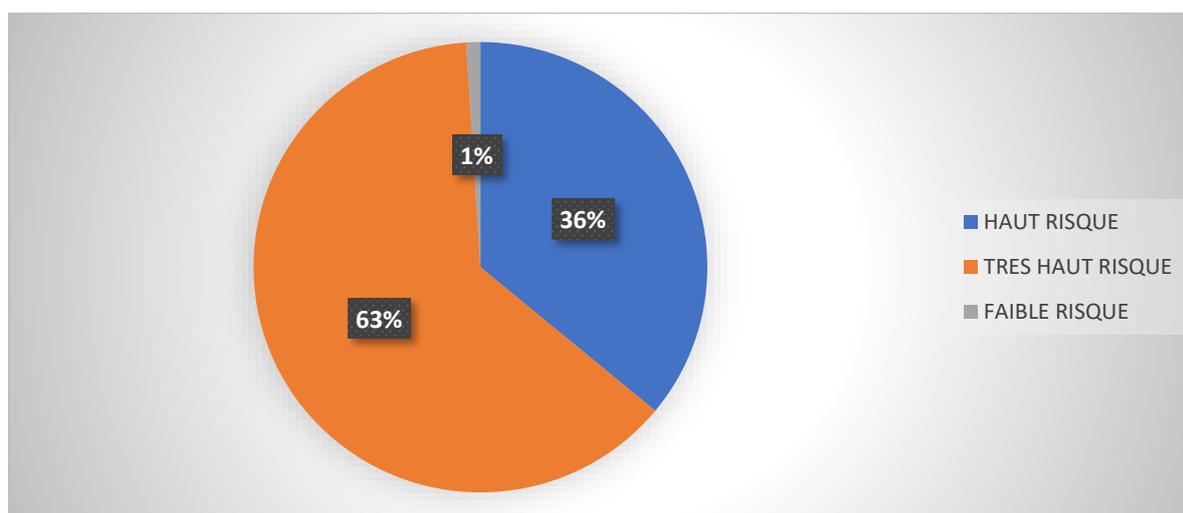


**Figure 29** : Traitements à visée cardio-vasculaire relevés à l'entrée (n=397). IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA 2 : antagoniste du système rénine angiotensine 2, AAP : antiagrégant, AVK : anti vitamine K, AOD : anticoagulant oraux direct

### g) Stratification du risque cardio-vasculaire

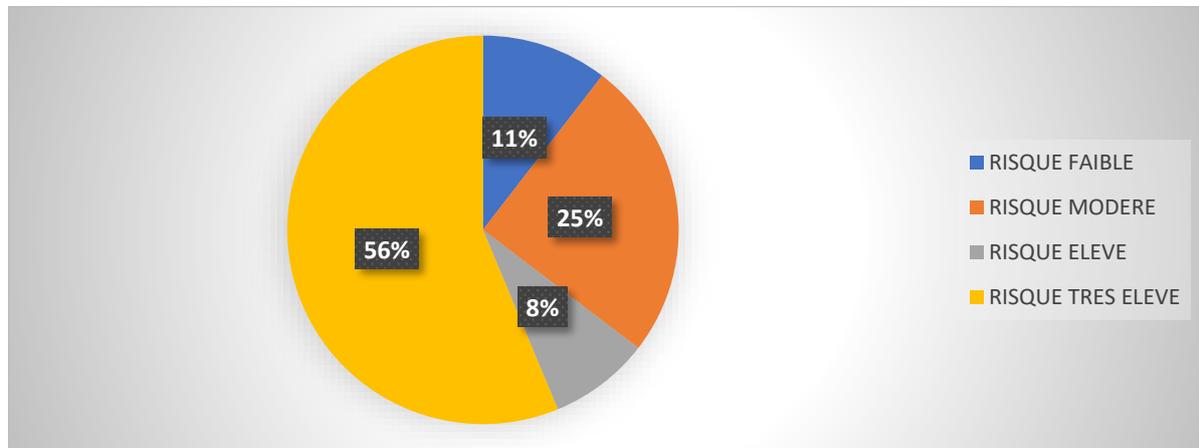
- Stratification cardio-vasculaire selon l'AHA

La répartition de la population selon la stratification cardio-vasculaire de l'AHA est présentée dans la **figure 30**. Un tiers des patientes est classé à risque cardio-vasculaire intermédiaire (n=142, 36%), et plus de la moitié des patientes à haut risque (n=253, 63%).



**Figure 30** : Répartition de la population selon la stratification de l'AHA (American Heart Association) (n=397)

La répartition des patientes selon la stratification européenne du risque cardiovasculaire est présentée dans la **figure 31**. La moitié des patientes était classée à très haut risque (n=217 ; 54 %) et un quart des patientes à risque modéré (n=98, 24 %).



**Figure 31** : Répartition de la population selon la stratification du risque cardiovasculaire de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (n=397)

## 2. Résultats des examens complémentaires

### a) Mesure de la pression artérielle

Une hypertension artérielle a été dépistée avec la mesure de la PA des 24h réalisée en hospitalisation, chez 9 patientes sur 36 non connues hypertendues à l'entrée, soit 25%. Deux tiers des patientes connues hypertendues, présentaient une HTA non contrôlée à la mesure de la PA des 24h (n=241, 67%) et plus de la moitié sur les mesures cliniques (n=220, 55%).

Plus de la moitié de la population avait une hypertension artérielle systolique à la mesure de la PA des 24h réalisée à l'hôpital (n=228 ; soit 57%), ainsi que diastolique (n=162, soit 41%). Les chiffres de pression artérielle diurne étaient également élevés dans la population : 59% des femmes avaient une PAS supérieure à 135 mmHg (n= 236), et 34% une PAD supérieure à 80 mmHg (n=137). Enfin, toutes les patientes avaient une hypertension artérielle nocturne (n=397 ; 100%). Soixante et une patientes présentaient un profil « non-dipper » à la mesure de la PA des 24h réalisée à l'hôpital (61%). Les médianes des chiffres de pressions artérielles sont présentées dans le **tableau 3**.

Une HVG électrique était retrouvée chez 5 femmes parmi les 198 ayant eu un électrocardiogramme avec mesure du Sokolow, soit (2.3%), et une HVG

échocardiographique chez 23 patientes sur 88 femmes ayant eu une mesure de la masse VG en échocardiographie (26%).

	Médiane (en mmHg)	Interquartile (25%- 75%)	Min - Max
<b>PAS clinique</b>	144	127-159	105-205
<b>PAD clinique</b>	80	71-97	40-136
<b>PAS des 24h</b>	136	122- 149	88 -187
<b>PAD des 24h</b>	76	70 – 94	54 – 105
<b>PAS diurne</b>	141	126 – 154	88 – 230
<b>PAD diurne</b>	80	72- 87	53 -140
<b>PAS nocturne</b>	130	116-144	72- 230
<b>PAD nocturne</b>	72	65-79	50-140

**Tableau 3** : Moyennes des pressions artérielles mesurées à la mesure de la PA des 24h réalisée en hospitalisation et en clinique (n=397) *PAS* : pression artérielle systolique, *PAD* : pression artérielle diastolique

## b) Résultats biologiques

Les résultats du bilan biologique sont présentés dans le **tableau 4**. Quatorze pourcents des patientes avaient une micro-albuminurie, et 10% une protéinurie. Quinze pourcents de la population présentaient une insuffisance rénale avec une clairance inférieure à 60 ml/min, soit 60 patientes.

Trois cent dix-neuf patientes (80%) avaient une dyslipidémie. La moitié de la population présentait un taux de cholestérol total supérieur à 1.9 g/l soit 207 patientes, un taux de LDL est supérieur à 1.15 g/l (n=198 ; 49%), et un taux de triglycérides au-dessus de 1.15 g/l (n=183 ; 46%). Un tiers des femmes avait un taux de HDL cholestérol inférieur à 0.45 g/l (n= 114, soit 28%). Quarante-trois pourcents de la population diabétique avaient une hémoglobine glyquée supérieure à 7.5%, soit 71 patientes.

	Valeur	Interquartile (25%-75%)	Min - Max	Données manquantes
<b>Cholestérol total (g/l)</b>	1.96	1.64 – 2.31	0.60 – 4.28	7
<b>LDL-c(g/l)</b>	1.17	0.85 – 1.47	0.32 – 2.95	4
<b>HDL-c (g/l)</b>	0.54	0.44 – 0.64	0.26 – 1.83	4
<b>Triglycérides en (g/l)</b>	1.26	0.82 – 1.52	0.44- 4.70	5
<b>Glycémie à jeun en g/l</b>	1.07	0.99 – 1.22	0.19 – 2.67	241
<b>HbA1c en %</b>	7.12	6.0 – 8.0	4.6 – 12.4	213
<b>Créatinine en mg/l</b>	8.2	7.0 – 9.0	3.0 – 23	3
<b>Clairance de la créatinine MDRD (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	82	68 -93	22 – 175	3
<b>Clairance de la créatinine Cockcroft (ml/min/m<sup>2</sup>)</b>	76	55 – 93	33 - 179	3

**Tableau 4** : Résultats biologiques (n=397) *LDL-c= LDL cholestérol, HDL-c =HDL cholestérol, HbA1c = hémoglobine glyquée*

### c) Dépistage de la maladie cardio-vasculaire

Les résultats du dépistage de la maladie cardio-vasculaire sont représentés dans le **tableau 5**. Au décours du bilan, 127 femmes se sont vu découvrir une maladie athéromateuse.

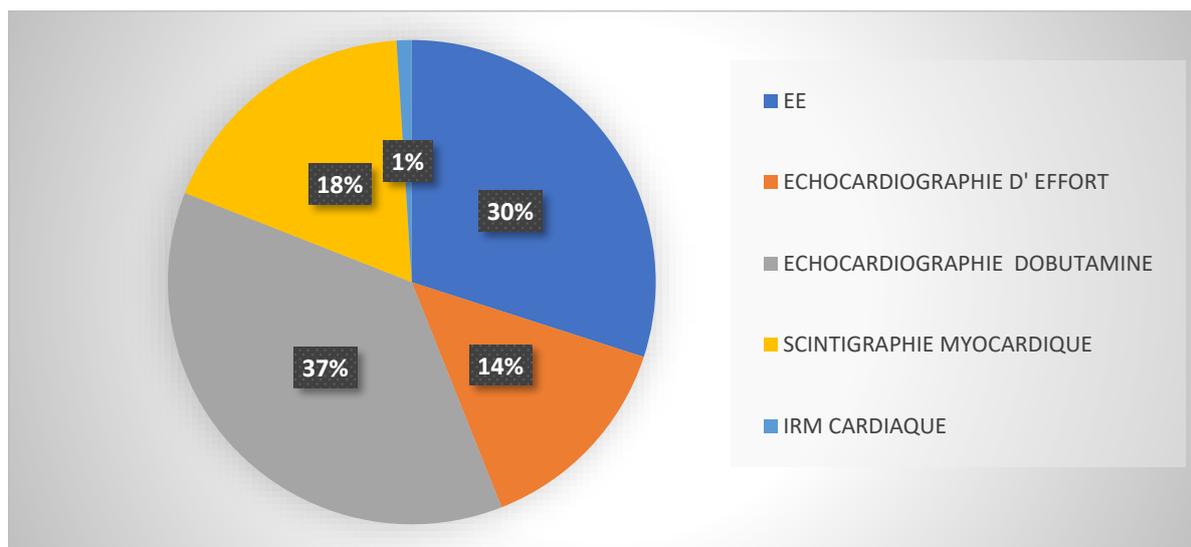
	Effectif n= (%)
<b>Coronaropathie dépistée</b>	18 (4 %)
<b>AOMI dépistée</b>	9 (2.2%)
<b>Athérome des troncs supra-aortiques dépistée</b>	84 (21%)
<b>Sténose des artères rénales dépistée</b>	35 (8%)

**Tableau 5** : Dépistage de la maladie cardio-vasculaire (n= 397) *AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs*

- **Test d'ischémie non invasif**

Un tiers des patientes a bénéficié d'un test d'ischémie non invasif (n=123 ; 30%). La répartition des examens réalisés pour le dépistage de l'ischémie myocardique est présentée dans la **figure 32**. L'examen le plus souvent réalisé était l'échocardiographie à la Dobutamine (n=35 ; 37%), puis l'épreuve d'effort pour un tiers des patientes (n=28, 30%).

Parmi tous les tests d'ischémie non invasifs, 26% étaient positifs, représentant 33 femmes. Sur les 20 expertises angio-coronarographiques réalisées, 13 patientes avaient des lésions coronaires non significatives (54%), et 4 patientes avaient des lésions significatives nécessitant une angioplastie (22%). Enfin, une patiente nécessitait un pontage. Deux coronarographies étaient normales. Treize patientes étaient en attente de leur examen ou ne l'ont jamais eu. Aucune de ces patientes ne présentaient de symptomatologie typique.



**Figure 32** : Répartition des différents tests d'ischémie non invasifs réalisés (n=123)  
*EE : Epreuve d'effort*

- **Atteintes vasculaires périphériques**

- AOMI

On dépistait 9 patientes atteintes d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec une sténose significative au doppler artériel des membres inférieurs qui n'était pas connue, soit 2.3%.

Les valeurs médianes des IPS mesurés sont présentées dans le **tableau 5**. Sur 178 patientes dépistées, 50 avaient un IPS inférieur à 0.9 (28%). Vingt-trois patientes avaient un IPS supérieur à 1.2 (soit 13%).

	Valeur	Interquartile (25%-75%)	Min - Max	Données manquantes (n= 397)
<b>IPS droit</b>	1.05	0.96 - 1.15	0.40 - 1.86	219
<b>IPS gauche</b>	1.05	0.96 – 1.18	0.40 – 1.67	219

**Tableau 5** : Valeurs des IPS droit et gauche mesurés en hospitalisation (n=178)

- Athérome carotidien

Parmi les 84 femmes présentant un athérome carotidien, 81 présentaient des plaques non sténosantes et 3 patientes une sténose carotidienne significative nécessitant une chirurgie par thrombo-endartériectomie.

- Sténose des artères rénales

Une sténose des artères rénales a été retrouvée chez 35 patientes, soit 8% de la population totale, dont 6% étaient d'origine athéromateuse (n=25) et 2% d'origine angiodyplasique (n=10).

**d) Syndrome d'apnée du sommeil**

Les auto-questionnaires stratifiaient 55% des patientes à risque de développer un syndrome d'apnée du sommeil (n=216). Onze patientes à risque ont refusé le dépistage par polysomnographie. Soixante-huit pourcents des patientes à risque n'avaient pas réalisé leur dépistage au décours du bilan. Parmi les 27 femmes ayant réalisé une polysomnographie, 8 avaient un SAS nécessitant un appareillage (29%) et 19 un SAS léger à modéré ne nécessitant pas d'appareillage (70%). Trente femmes devaient réaliser leur dépistage par polysomnographie en ville.

## B. Analyse comparative

### 1. Evolution de la coordination inter-spécialités médicales entre 2013 et 2016 dans le cadre du parcours « Cœur, artères, femmes ».

L'évolution de la coordination inter-spécialités médicales est représentée dans le **tableau 6**. Il existait une augmentation significative du taux de médecins traitants comme médecins « adresseurs » en bilan cardio-vasculaire. En 2013, 5% des patientes (n=5) étaient adressées par leur médecin traitant, contre 32% en 2016 (n=23), ( $p < 0,001$ ). Moins de 2% des patientes étaient adressées par leur gynécologue (n=6).

Aussi, il existait une augmentation significative entre 2013 et 2016, de la liaison avec le gynécologue par l'envoi du courrier de sortie ( $p = 0.002$ ). En 2013, 13% des courriers avaient été adressés au gynécologue (n=14), contre 23% des courriers en 2016 (n=21).

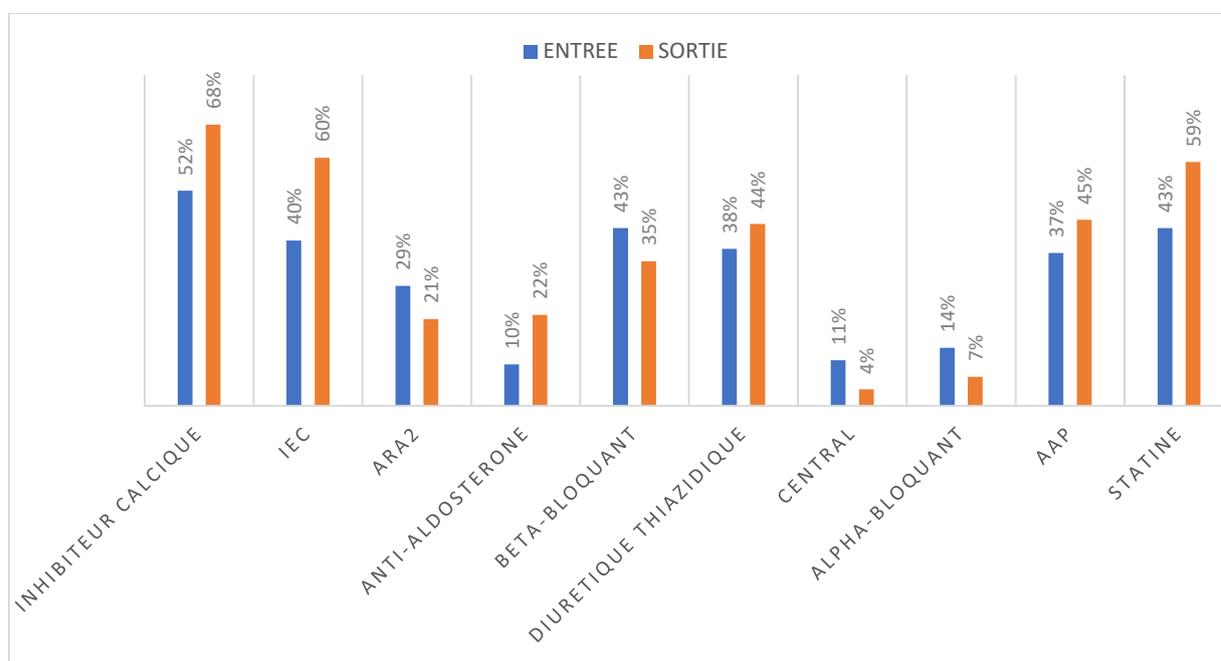
Il existait une augmentation significative entre 2013 et 2016, du taux d'items renseignés au cours de l'hospitalisation concernant les antécédents gynéco-obstétricaux ( $p < 0.001$ ).

	Année 2013	Année 2014	Année 2015	Année 2016	p
<b>Médecins traitants comme adresseurs (%)</b>	5 (4.6%)	6 (6.1%)	36 (35.6%)	29 (32.6%)	p = 0.001
<b>Liaison avec le gynécologue(%)</b>	14 (13%)	9 (9%)	32 (31.4%)	21 (23.6%)	p = 0.002
<b>Nombre d'items gynécologiques renseignés (moyenne +/- DS)</b>	11 +/- 2.9	7 +/- 3.1	9 +/- 3	15 +/- 3	p < 0.001

**Tableau 6** : Evolution de la coordination inter-spécialité médicale entre 2013 et 2016 dans le cadre du parcours « Cœur, artères, femmes » (n=397)

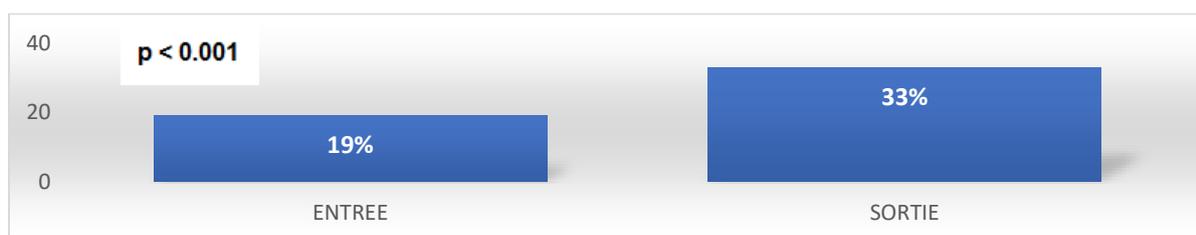
## 2. Evaluation des adaptations thérapeutiques après les hospitalisations

Les adaptations thérapeutiques sont représentées dans la **figure 33**. A la sortie, il existait une augmentation significative du taux de prescription d'inhibiteurs calciques ( $p < 0.001$ ), d'IEC ( $p < 0.001$ ), d'anti-aldostérone ( $p < 0.001$ ), de diurétiques thiazidiques ( $p < 0.01$ ), d'anti-agrégants plaquettaires ( $p < 0.001$ ) et de statines ( $p < 0.001$ ). Il a été observé une diminution significative de la prescription d'ARA2 ( $p < 0.001$ ), de bêta-bloquants ( $p < 0.001$ ), d'anti-hypertenseurs centraux ( $p < 0.001$ ), et d'alpha-bloquants ( $p < 0.001$ ).



**Figure 33** : Evolution des traitements à visée cardio-vasculaire à l'entrée et à la sortie (n=397) ARA2 : antagoniste du système rénine angiotensine aldostérone ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; AAP : anti-agrégant plaquettaire

La prescription d'une tri-thérapie à visée vasculaire par IEC ou ARA2/anti-agrégant/statine a significativement augmenté à la sortie (19% contre 33%) ( $p < 0.001$ ) (**figure 34**)



**Figure 34** : Comparaison du traitement à visée vasculaire (IEC ou ARA2/ Anti-agrégant / Statine) à l'entrée et à l'issue du bilan cardio-vasculaire (n=397)

### 3. Association entre la stratification du risque cardio-vasculaire et le dépistage positif de la maladie cardio-vasculaire

#### a) Stratification européenne du risque cardio-vasculaire

Le dépistage de la MCV selon la stratification européenne du RCV est représenté dans le **tableau 7**. Cinquante-sept pourcents des patientes présentant une plaque ou une sténose carotidienne étaient classées à très haut risque (n=48), contre 46% chez les patientes indemnes de lésion carotidienne (n=46), (p=0.047).

	Faible Risque n= (%)	Risque modéré n= (%)	Risque élevé n= (%)	Risque très élevé n= (%)	p =
<b>Coronaropathie (n=18)</b>	0 (0%)	3 (17%)	1 (5%)	14 (78%)	0.57
<b>HTA dépistée ou non contrôlée (n=248)</b>	23 (9.2%)	60 (24%)	27 (11%)	138 (56%)	0.11
<b>Athérome carotidien (n=84)</b>	4 (4.7%)	22 (26%)	10 (11.9%)	48 (57%)	0.047
<b>SAR (=34)</b>	1 (2.9%)	11 (32.3%)	4 (11.7%)	18 (53%)	0.29

**Tableau 7** : Dépistage de la maladie cardio-vasculaire selon l'échelle de risque cardio-vasculaire européenne SAR : *sténose des artères rénales*

En raison de la découverte de plaques d'athérome, 41 femmes estimées à risque faible ou modéré ont pu être reclassifiées à risque élevé, comprenant :

- 3 femmes coronariennes (2%),
- 12 patientes présentant une sténose athéromateuse des artères rénales (9%),
- 26 patientes présentant une athéromatose carotidienne (19%).

#### b) Stratification du risque cardio-vasculaire selon l'AHA

Soixante-sept pourcents des patientes présentant une lésion carotidienne étaient stratifiées à très haut risque selon l'AHA (n=56), contre 56% des patientes sans lésion athéromateuse carotidienne (n=57) (p=0.04).

Il n'existait pas d'association entre la stratification américaine du RCV et le fait d'avoir un test d'ischémie non invasif positif (p=0.81), une hypertension artérielle dépistée ou non contrôlée (p=0.37), ou une sténose des artères rénales (p=0.89).

En raison de la découverte de plaques d'athérome, un peu moins d'un tiers des femmes (n=37) estimé à risque a pu être reclassifiées à risque élevé, comprenant :

- 3 femmes coronariennes (2%),
- 6 patientes présentant une sténose athéromateuse des artères rénales (4%),
- 28 patientes présentant de l'athérome carotidien (20%).

#### 4. Association entre les antécédents gynéco-obstétricaux à risque CV et la stratification du risque cardio-vasculaire

##### a) Antécédents gynéco-obstétricaux à risque cardio-vasculaire

Dans notre population, les femmes ayant eu un antécédent de diabète gestationnel avaient un risque cardio-vasculaire significativement plus élevé selon la stratification européenne du RCV ( $p=0.044$ ). On objectivait 69% des femmes ayant présenté un diabète gestationnel (n=18) qui étaient stratifiées à très haut risque, contre 52% des femmes n'ayant pas présenté de diabète gestationnel. Cette tendance n'était pas retrouvée pour les autres facteurs de risque de la grossesse : l'hypertension artérielle gravidique ( $p=0.58$ ) et la prééclampsie ( $p=0.25$ ). Ces données sont présentées dans le **tableau 8**.

	Faible Risque n= (%)	Risque modéré n=(%)	Risque élevé n= (%)	Risque très élevé n= (%)	p =
<b>HTAG (n=51)</b>	8(15%)	11 (21%)	6(12%)	26(51%)	0.58
<b>Prééclampsie (n=20)</b>	3 (15%)	4 (20%)	4(20%)	9(45%)	0.25
<b>Diabète gestationnel (n=26)</b>	5(19%)	3(11%)	0(0%)	18(69%)	0.04

**Tableau 8:** Association entre le SCORE et les antécédents gynéco-obstétricaux à risque cardio-vasculaire CV : *cardio-vasculaire*.

##### b) Autres antécédents gynécologiques

- **Ancienneté de la ménopause**

Cinquante-deux pourcents des femmes ménopausées depuis moins de 5 ans étaient stratifiées à haut risque ou très haut risque (n=73), contre 70% pour les femmes ménopausées depuis plus de 5 ans (n=265), ( $p<0.001$ ). On retrouvait cette même tendance avec la ménopause prise à 10 ans ( $p=0.008$ ).

Il n'existait pas de relation significative entre l'ancienneté de la ménopause et la stratification américaine selon l'AHA ( $p < 0.10$ ).

- **Gestité et Parité**

- ✓ Stratification européenne SCORE

On notait une augmentation significative du risque cardiovasculaire évalué par la stratification européenne, chez les femmes ayant eu une gestité et parité plus importante ( $p = 0.0018$ ) (**tableau 9** et **figure 35**). Au-delà de trois enfants, les patientes étaient classées significativement plus souvent à risque élevé ou très élevé ( $p = 0.001$ ).

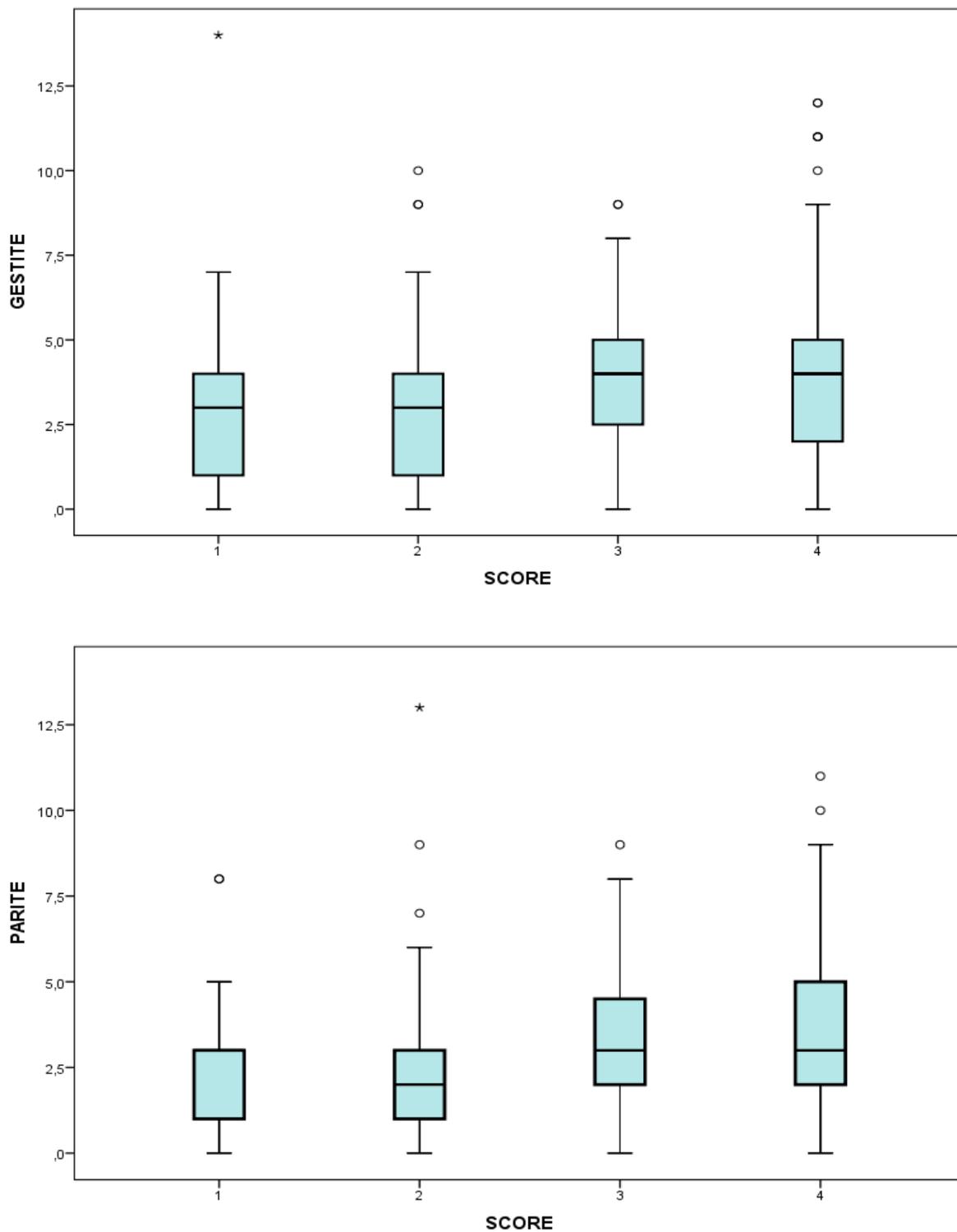
	Gestité (moyenne +/- DS)	Parité (moyenne +/- DS)
<b>Faible risque</b>	2.9 +/- 2.5	2.5 +/- 1.8
<b>Risque modéré</b>	2.9 +/- 2.1	2.5 +/- 1.9
<b>Risque élevé</b>	4.1 +/- 2.4	3.4 +/- 2.3
<b>Risque très élevé</b>	3.9 +/- 2.5	3.3 +/- 2.1

**Tableau 9** : Moyennes +/- déviation standard (DS) de la gestité et parité en fonction de la stratification européenne du RCV ( $p = 0.0018$ )

Dans la population, les femmes présentant un risque élevé selon la stratification européenne du RCV avaient plus souvent de façon significative un syndrome métabolique ( $p < 0.0001$ ) : 75% des femmes à haut ou très haut risque étaient associés à un syndrome métabolique contre 46% sans syndrome métabolique. Cependant, les valeurs de l'IMC n'influençaient pas de manière significative le fait d'avoir un risque élevé selon la stratification européenne ( $p = 0.066$ ).

- ✓ Stratification américaine AHA

Il a également été observé une association significative entre la gestité et parité avec la stratification américaine de l'AHA. Plus les femmes avaient d'enfants (médiane de 3.23 enfants +/- 2.07), plus elles étaient stratifiées à très haut risque selon l'AHA ( $p = 0.001$ ).



**Figure 34** : Représentation de la stratification européenne du RCV SCORE en fonction de la gestité (schéma du haut), et la parité (schéma du bas) (n=393) (p=0.001)

- **Autres antécédents gynécologiques**

Dans notre population, on ne retrouvait pas d'association entre la stratification européenne du RCV et de l'AHA concernant le fait d'avoir eu un antécédent

d'hystérectomie avec annexectomie ( $p=0.39$ ), et le fait d'avoir bénéficié d'un traitement hormonal de la ménopause ( $p=0.25$ ).

## **5. Recherche les facteurs cliniques prédictifs d'un dépistage positif de la maladie athéromateuse**

### **a) Analyse univariée**

Le **tableau 10** représente l'association des facteurs de risque cardio-vasculaire classiques, des antécédents gynéco-obstétricaux à risque cardio-vasculaire, de l'ancienneté de la ménopause et de la gestité/parité avec le dépistage positif de la maladie athéromateuse.

- **Facteurs de risque cardio-vasculaire classiques**

Dans la population étudiée, les facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels (tabac, diabète, dyslipidémie, HTA, IMC, l'âge) n'étaient pas associés à un dépistage positif de la maladie athéromateuse (AOMI, athérome carotidien, coronaropathie et sténose des artères rénales).

- **Antécédents gynéco-obstétricaux à risque cardio-vasculaire**

Dans la population étudiée, la présence d'antécédents gynéco-obstétricaux (HTAG, pré-éclampsie, diabète gestationnel) à risque cardio-vasculaire n'était pas significativement associée à la découverte d'athérome sur les axes vasculaires.

- **Ancienneté de la ménopause**

Chez les patientes ménopausées depuis plus de 5 ans, il était davantage dépisté de maladie athéromateuse (AOMI, athérome carotidien, coronaropathie et sténose des artères rénales) par rapport aux femmes ménopausées depuis moins de 5 ans ( $p=0.007$ ). Cette association persistait lorsque l'on comparait les femmes ménopausées depuis plus de 10 ans et moins de 10 ans ( $p < 0.001$ ).

- **Gestité et Parité**

Il existait une association significative entre la gestité/parité et la découverte d'une maladie athéromateuse (AOMI, coronaropathie, sténose des artères rénales, et athérome carotidien) ( $p= 0.01$ ).

	Association avec le dépistage de la maladie athéromateuse (p =)
Age	0.02
IMC	0.40
Diabète (n=163)	0.85
Dyslipidémie (n=211)	0.71
HTA (n=362)	0.09
HTAG (n=51)	0.31
Pré-éclampsie (n=20)	0.61
Diabète gestationnel (n=26)	0.33
Ménopause depuis > 5 ans (n= 236)	0.008
Ménopause depuis > 10 ans (n= 107)	<0.001
Gestité	0.01
Parité	0.02

**Tableau 10** : Association des évènements cardio-vasculaires (sténose des artères rénales, athérome carotidien, coronaropathie et AOMI) avec les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques, les antécédents à risque cardio-vasculaire, l'ancienneté de la ménopause et la gestité/parité

### b) Analyse multivariée

En analyse multivariée (représentée dans le **tableau 11**), les facteurs prédictifs indépendants du dépistage de la maladie athéromateuse positif étaient :

- l'ancienneté de la ménopause ( $p < 0.001$ ) : les femmes ménopausées depuis plus de 10 ans multipliaient par 4.6 fois leur risque de développer une maladie athéromateuse.
- la gestité et parité ( $p = 0.03$ ) : les femmes ayant au moins 4 enfants augmentaient de 70% leur risque de développer une maladie athéromateuse.

L'âge n'était pas un facteur prédictif indépendant ( $p = 0.51$ ).

	OR (IC 95%)	p =
Ménopause > 10 ans	4.6 (2.7-7.7)	<0.001
Gestité $\geq 4$	1.7 (1.04-2.8)	0.03

**Tableau 11** : Facteurs prédictifs indépendants ajustés de dépistage positif de la maladie athéromateuse (AOMI, athérome carotidien, sténose des artères rénales, maladie coronaire) OR : *odd ratio*, IC : *intervalle de confiance à 95%*

## **IV. DISCUSSION**

Notre étude a portée sur l'analyse de 397 femmes, ménopausées, à risque cardio-vasculaire, ayant réalisé un bilan d'hypertension artérielle ou un bilan vasculaire lors d'une hospitalisation programmée de courte durée, dans le service de médecine vasculaire et HTA, à l'hôpital cardiologique du CHRU de Lille.

### **A. Profil des femmes ménopausées dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes »**

L'âge moyen de notre population était de 63 ans. La majorité des patientes présentait plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire, comme attendu dans une population de femmes ménopausées. La plupart des femmes était hypertendue (91%), près de la moitié avait une dyslipidémie (53%), et/ou un diabète (41%), 73% d'entre elles en surpoids. Il s'agissait principalement de femmes en prévention cardio-vasculaire. Cependant, un tiers des femmes avait déjà présenté un évènement cardio-vasculaire, le plus souvent un accident vasculaire cérébral (12%).

Un tiers des patientes était ménopausée depuis moins de 5 ans, un tiers entre 5 et 10 ans, et un tiers depuis plus de 10 ans. Un cinquième avait présenté un évènement hypertensif au cours de leur grossesse (HTAG ou pré-éclampsie).

Les femmes répondaient ainsi aux objectifs d'inclusion du parcours de soins « Cœur, artères et femmes ». L'ensemble de nos femmes était classé à « très haut risque » cardio-vasculaire, ou à « risque intermédiaire » cardio-vasculaire, selon la stratification globale cardio-vasculaire américaine de l'AHA. Aucune femme n'était stratifiée en « risque optimal de santé » par le score global américaine de Mosca et al. Elles étaient stratifiées pour 56% d'entre elles à très haut risque selon l'échelle SCORE, et 36% à bas risque, ou à risque modéré. L'échelle européenne ne prend pas en compte le risque hormonal de la femme et sous-estime donc le risque cardiovasculaire de la femme, avec des conséquences de prise en charge notamment thérapeutique (104). Cette proportion de femmes à bas risque ou risque modéré par la stratification européenne était probablement sous-estimée.

## **B. Evaluation de la pluridisciplinarité inter-spécialités du parcours**

### **1. Prise en compte des antécédents gynéco-obstétricaux**

Notre étude a montré que la fiche gynéco-obstétricale, instaurée depuis 2 ans, a permis une nette amélioration de la prise en considération du risque hormonal de la femme. L'équipe de soins adopte de mieux en mieux un réflexe gynécologique qui n'était pas présent auparavant dans les habitudes traditionnelles du cardiologue. Ces réflexes doivent s'étendre à tous les praticiens afin d'améliorer la prise en charge préventive de ces femmes à risque. En 2016, il était presque possible de retrouver pour chaque patiente tous les items d'ordre gynécologique, permettant de réfléchir de façon plus globale à la prise en charge cardio-vasculaire de la femme ménopausée en fonction de son risque hormonal. Cette fiche a été améliorée en avril 2016, en raison de l'émergence de 2 nouveaux facteurs de risque dans la littérature que sont l'âge des premières règles avant 11 ans et la radiothérapie mammaire (65),(95). Ces 2 facteurs émergents n'ont été saisis que depuis avril 2016, ce qui n'a pas permis d'obtenir un nombre suffisant de données pour notre étude. Ces données sont répertoriées et pourront être utiles pour une étude future. Ces travaux renforcent la coordination cardio-gynécologique et permettent parallèlement d'améliorer nos connaissances en cherchant de nouveaux facteurs de risque cardio-vasculaire parmi les antécédents gynéco-obstétricaux.

### **2. Médecins adresseurs**

L'étude suggère qu'en quatre années, le parcours « Cœur, artères et femmes » sensibilise de plus en plus les pratiques libérales puisque l'on note une augmentation significative du taux de médecins traitants « adresseurs » entre 2013 et 2016, qui passe de 4.6% à 32.6%. Le médecin traitant est le pilier central de la prise en charge global du patient. Ce résultat s'explique par les diverses campagnes d'information sur ce parcours de soins « Cœur de femmes », par l'intermédiaire des journaux, radios, télévisions et conférences grand public. Les médecins libéraux sont également sensibilisés lors de la formation médicale continue. Les femmes adressées par leur gynécologue-obstétricien sont tout d'abord adressées en consultation de soins externes. Le cardiologue décide par la suite du bilan à réaliser, et de la nécessité d'une hospitalisation programmée. Le bilan sera ainsi adressé par le cardiologue, expliquant le faible nombre de gynécologues et obstétriciens comme adresseurs de bilan d'HTA ou bilan vasculaire en hospitalisation dans notre étude. La prise en charge initiale en

soins externes n'a pas été étudié dans notre étude. Il s'agit pourtant d'une partie intégrante du parcours « Cœur, artères et femmes », comme illustrée dans l'introduction par la **figure 21**. Elle sera étudiée dans un futur travail. En 2016 et 2017, des conférences et échanges positifs ont eu lieu avec les gynécologues et obstétriciens du CHRU de Lille et les gynécologues libéraux. Ces échanges devraient entraîner une augmentation du taux de gynécologue ou l'obstétricien, comme « adresseurs », dans le parcours de soins « Cœur, artères et femmes ».

### **3. Coordination gynécologique**

On note une amélioration significative de la coordination avec le gynécologue, depuis 2013. En 2016, 23% des courriers de sortie sont adressés au gynécologue contre 13% en 2013. Malgré cette amélioration, il existe encore une marge d'amélioration concernant la collaboration entre le cardiologue et le gynécologue, dans l'intérêt de ces femmes ménopausées à risque. Sur la fiche gynécologique, il a été relevé le nom du gynécologue permettant de lui envoyer de manière plus systématique, le courrier de sortie.

### **C. Evaluation de la pertinence du parcours de soins « Cœur, artères et femmes » chez la femme ménopausée**

#### **1. Prévention primaire cardio-vasculaire**

Notre étude souligne que les facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs et modifiables chez la femme ménopausée n'étaient pas assez contrôlés. On dépiste 9 nouvelles femmes hypertendues, alors qu'à l'entrée, déjà 90% des femmes étaient connues hypertendues, dont 67% non contrôlées. L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur chez la femme ménopausée. Il s'agissait d'une HTA systolique, en accord avec les données de la littérature chez la femme ménopausée (20),(21). On connaît actuellement les bénéfices de la baisse des chiffres de pression artérielle chez ces femmes (23),(24). Les femmes ménopausées étaient encore sous-traitées et sous-diagnostiquées. En France, selon l'étude FLAHS, seulement 55% des patients hypertendus de plus de 55 ans ont une pression artérielle contrôlée(115). Cela l'était bien moins dans notre population de femmes ménopausées, soit seulement 33% d'HTA contrôlée. Il existe un véritable enjeu de prévention primaire, en contrôlant l'HTA de ces femmes ménopausées à risque.

Soulignons que la mesure de la PA des 24h a été réalisée en hospitalisation. Cela doit être pris en considération pour son interprétation. Le stress de l'hospitalisation a pu majorer les chiffres de PA pouvant peut-être expliquer en partie que 100 % de nos femmes avaient une HTA nocturne. Le registre IDACAO a souligné que l'HTA systolique nocturne était plus délétère sur le risque d'AVC mais aussi sur la mortalité qui est de 30% chez la femme contre 14% chez l'homme ( $p=0.023$ )(25). Dans notre population à haut risque et très haut risque, toutes les femmes ménopausées avec une HTA nocturne, même si possiblement sur-estimée par l'hospitalisation, témoignent cependant de la nécessité de proposer plus souvent une MAPA pour optimiser le contrôle de leur HTA et de leur l'HTA nocturne.

Quatre-vingt pourcents des femmes présentaient une dyslipidémie, alors que 53% étaient connues comme ayant une anomalie du bilan lipidique. Les femmes n'étaient pas optimisées sur le plan thérapeutique, mais probablement aussi, sur le plan de l'éducation. Il existe une part liée à une mauvaise hygiène de vie (exemple : restauration rapide, absence d'activité physique régulière) responsable de ces anomalies du bilan lipidique. Cela souligne la nécessité de campagnes d'information, pour sensibiliser les femmes ménopausées quant à leur « santé cardio-vasculaire », et de les mobiliser pour qu'elles deviennent actrices de leur santé.

Concernant le diabète, 43% des femmes diabétiques n'avaient pas une HbA1c inférieure à 7,5%, selon les recommandations (12). Ce taux est assez conséquent et accélère le processus athéromateux. Ces femmes sont d'autant plus à risque de développer un syndrome métabolique.

Le risque de SAS était systématiquement réalisé à l'aide des questionnaires standardisés de Berlin et d'Epworth. Nous n'avons pas pu récupérer tous les résultats de la polysomnographie ou polygraphie ventilatoire nocturne. Les patientes n'avaient pas forcément réalisé le dépistage (en raison du caractère contraignant), ou ce dépistage n'était pas réalisé au CHRU de Lille. Nous n'avons pas pris contact avec les patientes pour relever cette information et recueillir les résultats de leur éventuelle polysomnographie réalisée en ville. Sur la mesure de PA des 24H réalisée en hospitalisation, on observait 61 femmes (soit 15%) avec un profil « non dipper » suggérant un réel bénéfice, en cas de SAS diagnostiqué, du traitement sur les chiffres de pression artérielle en prévention primaire et secondaire (11).

## **2. Stratification cardio-vasculaire**

Les scores de risque cardio-vasculaire étaient globalement bien corrélés à la maladie athéromateuse. Un tiers des patientes à bas risque ou risque modéré (41 patientes) selon la stratification européenne, a été reclassifié à haut risque ; et un tiers des patientes à haut risque selon l'AHA (39 femmes) a été reclassifié à très haut risque. Cette prise de conscience du haut ou très haut risque cardio-vasculaire chez ces femmes ménopausées a toute son importance, puisqu'elle motive l'introduction d'un traitement vasculaire adapté, associée à une conduite préventive plus rigoureuse, sur les objectifs de prévention primaire. L'étude illustre que la stratification américaine est plus pertinente pour l'évaluation du risque cardio-vasculaire de la femme, par rapport à la stratification européenne, car elle prend en compte les facteurs de risque hormonaux. En effet, toutes les femmes sélectionnées pour bilan d'HTA ou bilan vasculaire sont d'emblée stratifiées à risque intermédiaire ou à haut risque cardio-vasculaire selon l'AHA, correspondant donc au profil de femmes sélectionnées en hospitalisation dans le cadre du parcours de soins « Cœur, artères et femmes ».

## **3. Dépistage de la maladie cardio-vasculaire**

### **a) La maladie coronaire**

Au total, 133 patientes bénéficiaient d'un test d'ischémie non invasif pour le dépistage de la maladie coronaire, avec 33 examens positifs. Treize patientes présentaient de l'athérome coronaire nécessitant un traitement par anti-agrégant plaquettaire et statine. Cinq patientes ont pu être revascularisées, 4 femmes par angioplastie et 1 femme par pontage. Ces femmes étaient asymptomatiques (une seule patiente présentait une dyspnée stade 2b de la NYHA). Ce taux n'est pas négligeable surtout que ces femmes ne présentaient pas de symptomatologie typique. Des symptômes plus spécifiques et trompeurs pouvaient néanmoins être présents et doivent être recherchés. Il faudrait diffuser dans les dossiers médicaux des patientes de manière systématique, une fiche sur les spécificités de l'interrogatoire concernant les symptômes atypiques de la maladie coronaire de la femme. Cela permettrait de recueillir tous les symptômes atypiques et de pouvoir les corrélérer ou non à la maladie coronaire.

Comme décrit dans la littérature, les femmes présentaient plus souvent des lésions coronaires non obstructives. Une des explications physiopathologiques est l'atteinte

microcirculatoire, souvent retrouvée chez les femmes(116). Ce mécanisme s'explique par l'embolisation distale d'érosions ou d'ulcération de plaque sur des artères coronaires de petit calibre. Ces lésions sont pourtant responsables d'une authentique ischémie myocardique, sans sténose des gros troncs coronaires, répartie dans des zones disséminées n'entraînant pas de troubles de la contractilité myocardique. De plus, les femmes développent une collatéralité artérielle moins importante que les hommes (117). Le remodelage positif participe également aux mécanismes physiopathologiques de l'ischémie sans obstruction coronaire chez la femme. Chez la femme, la plaque se développe vers l'extérieur de l'artère, provoquant sa distension de manière progressive. Ce type de lésion ne provoque pas de sténose significative. L'athérosclérose est, dans ce cas, plus importante, mais diffuse. Chez l'homme, il s'agit du remodelage négatif, sténosant macroscopiquement les artères coronaires (118). Il est donc plus difficile de mettre en évidence une ischémie chez la femme de manière objective par les tests actuels classiques, plus adaptée à la physiologie cardio-vasculaire masculine (41).

Dans notre étude, il n'y avait pas de coroscaner réalisé. Dans la littérature, des études montrent que le score calcique coronaire réalisé en tomодensitométrie est une méthode de détection précoce de la charge calcique du réseau coronarien athéromateux (119). Le postulat de base est que le calcium intra-coronaire est quasi-systématiquement associé à une maladie coronaire angiographiquement significative, source d'une grande sensibilité. À l'inverse, la spécificité de ce test diagnostique est faible (120). Ainsi, un score calcique nul chez des patients à faible risque de coronaropathie est un argument fort contre l'existence d'une sténose coronaire significative. La littérature est pauvre concernant le score calcique et le risque de coronaropathie significative chez les femmes. Cependant, des valeurs prédictives négatives sont particulièrement intéressantes pour argumenter de façon fiable l'absence de lésions coronaires chez des patientes à risque coronaire faible à intermédiaire.

La place du coroscaner dans la prise en charge des femmes à risque fait l'objet d'études complémentaires. L'association d'un TINI fonctionnel et d'une étude morphologique coronaire améliore la rentabilité du dépistage coronaire avec des retombés thérapeutiques (indication d'une coronarographie, tri-thérapie athéromateuse), avec des objectifs stricts de contrôle des facteurs de risque cardio-

vasculaire. La prescription de ces 2 examens ne devrait pas être systématique mais proposée devant une symptomatologie atypique, un TIN1 négatif (ou douteux) et aux femmes à très haut risque CV : ménopausées, tabagiques, diabétiques, hypertendues, et dyslipidémiques.

### **b) Athérome carotidien**

Vingt pourcents de la population (soit 84 femmes) présentaient une lésion vasculaire carotidienne. Ce taux illustre que la femme ménopausée accélère le processus athéromateux. Ces femmes sont plus à risque de présenter des accidents vasculaires cérébraux (34). Ces lésions doivent être connues car relèvent d'une prévention plus rigoureuse, avec un contrôle plus strict des autres facteurs de risque cardio-vasculaire (LDL cholestérol, pression artérielle, diabète, tabac).

De nombreuses études ont évalué l'épaisseur intima-média et la présence de plaque carotidienne comme facteurs prédictifs d'évènements cardio-vasculaires (121), (122), (123), (124), (125), (126). L'intérêt clinique n'avait pas été démontré. Dans une large cohorte, la présence de plaques carotidiennes était un facteur prédictif puissant d'accident vasculaire cérébral, mais également d'infarctus du myocarde (127). L'AHA propose la mesure de l'épaisseur intima-média pour affiner l'évaluation du risque de maladie cardio-vasculaire chez certains patients asymptomatiques, avec un niveau de classe III (128). Cette approche non invasive permet de détecter une maladie vasculaire subclinique et aider à identifier les patients présentant un risque accru de maladie cardio-vasculaire (129).

### **c) Artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

Peu d'AOMI ont été dépistées dans notre population (9 femmes au total). Sur 178 femmes ayant bénéficié d'un IPS, un tiers de la population avait un IPS en-dessous de 0.9, et un cinquième avait un IPS au-dessus de 1.2. Les patientes n'ont pas eu de manière systématique une échographie Doppler de l'aorte et des membres inférieurs, au cours de l'hospitalisation, en l'absence de symptomatologie évocatrice. Nous n'avons pas relevé pour chaque patiente la présence de plaque au niveau des membres inférieurs, en raison du manque de données engendrées.

Dans une étude épidémiologique, chez les femmes, le diagnostic de maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs, par la mesure de l'IPS était environ 4 à 5 fois plus sensible et plus spécifique, que par l'histoire de la claudication

intermittente seule. Les femmes présentant de l'athérome au niveau des membres inférieurs augmentaient de 2 à 4 fois plus leur risque de morbi-mortalité de cause cardio-vasculaire(130). L'artériopathie des membres inférieurs est actuellement associée à une morbidité et à une mortalité égale à la maladie coronarienne et à l'accident vasculaire cérébral ischémique avec des coûts économiques de santé comparables (ou supérieurs) (131),(132),(133).

La société américaine AHA, en 2011, a établi des recommandations sur le dépistage par la mesure des IPS chez les patients suspects d'artériopathie des membres inférieurs, présentant des symptômes suivants : douleur de jambe d'effort, blessures non cicatrisantes, patients de 65 ans et plus, ou 50 ans avec un antécédent de tabagisme ou de diabète (134). On diagnostique des artères incompressibles pour des IPS supérieurs à 1.40, normaux entre 1.00 to 1.40, limites entre 0.91 to 0.99, et anormaux pour des valeurs inférieures à 0.90 (Niveau de preuve B). Ces recommandations sont notamment fondées sur une étude de morbi-mortalité sur l'artériopathie des membres inférieurs asymptomatiques. Le risque de mortalité était similaire chez les patients symptomatiques et asymptomatiques atteints d'AOMI et était significativement plus élevé que chez les patients indemnes d'AOMI. En prévention primaire, le diagnostic d'AOMI a une valeur pronostique majeure (135).

#### **4. Adaptation du traitement à visée cardio-vasculaire**

On observe une modification significative des thérapeutiques cardio-vasculaires à la sortie. En effet, les patientes n'étaient pas traitées à l'entrée de façon optimale, en lien avec les recommandations actuelles, puisque les patientes étaient majoritairement traitées par bêta-bloquant. Au décours du bilan, il était observé en première intention une augmentation du taux de prescription des inhibiteurs d'enzyme de conversion, d'inhibiteur calcique, de diurétique thiazidique. La prescription de bêta-bloquant a diminué à la sortie, ainsi que les anti-hypertenseurs centraux. Ces données sont en lien avec les recommandations actuelles de la Société Française d'HTA et de l'HAS (16), (17). L'augmentation de la prescription d'IEC au dépend des ARA2 est en accord avec les recommandations de la HAS. La prescription de statine était également augmentée à la sortie, notamment en raison du dépistage de la maladie athéromateuse.

Il existe une augmentation significative entre l'entrée et la sortie du taux de trithérapie vasculaire que représentent l'association IEC ou ARA2, statine, et anti-agrégant plaquettaire (19% à l'entrée, vs 33% à la sortie). Cette adaptation thérapeutique était en lien avec la découverte d'une maladie athéromateuse significative ou non lors du bilan. Cela souligne l'importance du dépistage de la maladie cardio-vasculaire chez les femmes ménopausées pour optimiser leur traitement avec des objectifs thérapeutiques rigoureux.

Enfin, nos résultats soulignent que les traitements cardiovasculaires sont encore sous-prescrits chez les femmes, en prévention primaire ou secondaire. Les recommandations de prévention cardio-vasculaire ne sont que rarement appliquées aux femmes. Les objectifs sur le contrôle des facteurs de risque sont souvent moins atteints et les femmes bénéficient moins souvent de conseils hygiéno-diététiques (7). Des publications récentes ont également souligné que les thérapeutiques cardio-vasculaires restaient sous-prescrits chez les femmes, en prévention primaire ou secondaire (136),(137).

## **D. Facteurs prédictifs de maladie athéromateuse**

### **1. Facteurs de risque cardio-vasculaire**

Dans notre population, les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques n'étaient pas prédictifs d'une maladie athéromateuse. Ceci s'explique par le fait que la majorité des patientes sélectionnées pour bilan d'HTA ou bilan vasculaire présentait de base des facteurs de risque CV classiques (90% de femmes hypertendues à l'entrée). Les facteurs de risque conventionnels ne permettaient donc pas de dépister dans notre population, les femmes encore plus à risque, qui ont développé une maladie athéromateuse. Cela souligne l'importance des antécédents gynéco-obstétricaux pour améliorer la stratification du risque cardio-vasculaire et identifier les femmes encore plus à risque.

Il n'a pas été mis en évidence d'association entre les facteurs de risque de la grossesse (HTAG, pré-éclampsie, diabète gestationnel) et le risque de maladie cardio-vasculaire. On notait tout de même une association entre la stratification européenne du RCV avec l'antécédent de diabète gestationnel ( $p=0.04$ ). Cela s'explique par l'augmentation du risque de développer un diabète en cas d'antécédent de diabète gestationnel.

## 2. La ménopause

Dans notre étude, l'ancienneté de la ménopause de plus de 5 ans, et d'autant plus de 10 ans était associée de manière significative au dépistage positif d'une maladie athéromateuse ( $p < 0.001$ ). Cette association était indépendante de l'âge. Cela illustre bien que chez la femme, la chute d'œstrogène liée à la ménopause, participe significativement au développement de la maladie cardio-vasculaire par le syndrome métabolique (dysrégulation lipidique et glucidique), et par le syndrome vasculaire (rigidité artérielle)(138). L'ancienneté de la ménopause se traduit par une rigidité et des calcifications artérielles. L'effet de la carence oestrogénique sur les calcifications vasculaires notamment coronariennes est bien documenté dans la littérature (77),(78),(79). Les résultats de notre travail soulignent que l'ancienneté de la ménopause est un facteur de risque hormonal spécifique permettant d'identifier sur un sous-groupe de femmes à haut risque, celles qui tireront un bénéfice au bilan cardio-vasculaire à la recherche de lésions menaçantes ou non. Ceci incitera dans tous les cas à l'optimisation du traitement médical de la maladie athéromateuse et à la coordination du parcours de soins impliquant un suivi cardiologique régulier.

Par ailleurs, ces données mettent en évidence l'intérêt de considérer la fenêtre thérapeutique pour le traitement hormonal de la ménopause. Dans notre étude, les femmes ménopausées depuis moins de 5 ans sont significativement moins à risque cardio-vasculaire que les femmes ménopausées depuis plus de 5 ans, où la calcification et la rigidité artérielles se sont installées. Dans la littérature, il a été montré que chez les femmes sélectionnées à bas risque, le THM n'était pas lié à une progression de la plaque d'athérome (étudiée au niveau carotidien), ni des calcifications coronaires (98). Les études actuelles suggèrent même qu'introduit dans les 10 premières années de la ménopause, le THM pourrait diminuer les calcifications artérielles chez les femmes à bas risque. Une étude randomisée a montré cet effet sur la diminution des événements cardio-vasculaires, sans augmentation de la survenue du cancer du sein, après 10 ans de traitement (97). L'étude ELITE du GEMVI montrait également une moindre progression de l'athérosclérose (par l'étude de l'épaisseur média-intima) que le placebo lorsque le traitement est initié dans les 6 ans suivant la ménopause. Cet effet n'était pas associé à une augmentation de la survenue de plaques ou de sténoses coronaires au coroscanner (99).

Notre étude suggère qu'un bilan CV de dépistage est utile pour la proportion de femmes hypertendues, obèses, diabétiques, anciennes ou actuelles fumeuses, pour la discussion de la balance bénéfico-risque globale du THM chez les femmes présentant un syndrome climatérique et qui souhaitent un traitement.

En cardiologie, la discussion du THM avec les patientes est peu courante. Le cardiologue doit mieux connaître les symptômes climatériques, connaître les contre-indications sur le plan CV, et savoir discuter du THM avec sa patiente. Il s'agit d'un des points d'amélioration de la prise en charge dans les années à venir. Il est important de s'intéresser aux symptômes climatériques chez les femmes à risque. Une étude récente suggère que le nombre de bouffées vaso-motrices était un facteur prédictif de maladie coronaire. La présence d'au moins 6 bouffées vaso-motrices par jour s'accompagnait d'un risque significativement majoré d'HTA, d'insulino-résistance et d'une augmentation du LDL cholestérol ( $p < 0,001$ ) et ( $p < 0,0001$ ) (139),(140).

### **3. La gestité et parité**

Dans notre étude, la gestité et la parité étaient associées de manière significative à un risque cardio-vasculaire plus élevé et au dépistage positif de la maladie athéromateuse. En effet, les femmes ayant au moins 3 enfants, avaient un risque CV plus élevé selon les stratifications européenne et américaine du RCV, et étaient également associées de manière significative au dépistage positif de la maladie athéromateuse. Ce résultat sur l'association de la maladie athéromateuse et de la gestité/parité est intéressant, car il est indépendant des autres facteurs de risque CV classique. Il permet donc de discriminer parmi les femmes à haut risque le sous-groupe de femmes encore plus à haut risque d'évènements cardio-cérébrovasculaires.

Ce facteur de risque spécifique a déjà été décrit dans quelques études, avec comme Nadir du risque le nombre de 2 enfants (89),(90),(91),(92),(93). Ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres études.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas bien élucidés à ce jour. Des mécanismes comme l'augmentation de l'IMC en raison du nombre de grossesses cumulé chez la femme, pourraient participer à l'augmentation du risque CV chez ces femmes. En raison de la parentalité, les femmes présentent un stress psycho-social délétère pour leur santé cardio-vasculaire. Aussi, l'hygiène de vie est moins respectée, avec une diminution des activités physiques régulières par manque de temps, une

alimentation déséquilibrée. Cette mauvaise hygiène de vie est proportionnelle aux nombres d'enfants, par augmentation des impératifs de vie en lien avec la parentalité. Dans une étude, cette tendance était également observée chez l'homme, mais à moindre mesure. Les réponses biologiques de la grossesse doivent avoir des effets néfastes supplémentaires chez les femmes par rapport à l'homme. Certaines études suggèrent que la procréation, et non la modification du mode de vie liée à l'éducation des enfants, constitue un facteur de risque d'athérosclérose. En effet, la courbe en « J » retrouvée chez la mère, n'était pas retrouvée chez le père (141). Dans un article publié dans la Presse Médicale en 2016, concernant le devenir des femmes après la grossesse, une théorie physiopathologique est abordée selon laquelle la grossesse induit un stress métabolique et vasculaire physiologique pour éviter les hypoglycémies délétères pour le fœtus et pour permettre la placentation. En cas de grossesse pathologique, les femmes ont une réponse au stress métabolique et cardio-vasculaire exacerbée. Elles en garderont un risque résiduel plus important par rapport à une femme sans grossesse et cela se majore à chaque grossesse. Il s'agit d'un continuum du risque vasculaire et métabolique entre les grossesses répétées et ménopause en l'absence d'une hygiène de vie drastique (142).

Dans notre étude, l'effet de la gestité et de la parité était indépendant de l'IMC et des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Ces données suggèrent l'importance de considérer le nombre d'enfants dans l'évaluation du niveau de risque cardio-vasculaire chez les femmes. D'autres études doivent être réalisées sur la population générale afin d'évaluer la gestité/parité comme un authentique facteur de risque cardio-vasculaire.

### **E. Limites de l'étude**

Notre étude est une étude monocentrique, réalisée au CHRU de Lille dans un centre d'expertise d'HTA. Notre population n'est pas représentative de la population générale, avec une sélection de femmes à risque élevé.

Notre population de patientes était encore relativement faible, entraînant un manque de puissance, pour certaines analyses comparatives.

Les patientes pré-sélectionnées étaient celles hospitalisées pour bilan d'HTA ou bilan vasculaire en hospitalisation programmée. Cependant, un certain nombre de femmes bénéficiaient d'examens en ambulatoire, sans hospitalisation.

Notre étude avait un recueil rétrospectif initialement, responsable d'un grand nombre de données manquantes. Cette tendance s'est inversée puisqu'en 2016, les données concernant les femmes ont été relevées de manière prospective au fur et à mesure des hospitalisations.

- Les items concernant les antécédents gynéco-obstétricaux n'étaient pas systématiquement recueillis au début de la mise en place du parcours « Cœur, artères et femmes ».
- Nous n'avons pas relevé la présence d'une claudication intermittente des membres inférieurs, ni la totalité des IPS afin d'évaluer la présence d'une AOMI. Les plaques d'athérome au niveau des artères des membres inférieurs, n'ont pas été définies. Il existait potentiellement plus de patientes présentant une maladie athéromateuse des membres inférieurs, nécessitant un traitement et une prise en charge préventive plus rigoureux.

L'activité physique, l'anxiété, la dépression et la précarité étaient évaluées de manières subjectives. Des échelles plus précises et objectives doivent être utilisées à l'avenir telles que le questionnaire IPAQ pour l'évaluation de l'activité physique (International Physical Activity Questionnaire) (143), l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression) (144) ou l'échelle de l'ESC pour l'évaluation plus précise des facteurs de risque psycho-sociaux (145), l'échelle EPICES pour l'évaluation de la Précarité et des Inégalités dans les Centres d'Examen de Santé (146).

Nous avons pu réaliser le dépistage de la maladie athéromateuse chez des femmes à risque. Cependant, notre étude n'a pas permis d'évaluer à plus long terme l'impact sur la survenue d'évènements cardio-vasculaires. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la diminution de la morbi-mortalité chez ces femmes avec une optimisation de la prise en charge. Nous n'avons pas recueilli le suivi de ces femmes afin s'assurer d'un meilleur contrôle des facteurs de risque après le bilan et l'éducation thérapeutique. Cela fera l'objet d'un travail ultérieur.

## V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

### A. Conclusions

Le parcours de soins « Cœur, artères et femmes », est un dispositif innovant, répondant aux objectifs de la Haute Autorité de la Santé, en termes de pertinence, dépistage, efficacité clinique, thérapeutique et suivi des patientes à risque et haut risque cardio-vasculaire. Il a pour objectif de mieux prendre en charge ces femmes à haut risque grâce à la coopération et à la pluridisciplinarité des différents professionnels de santé (cardiologues, médecins vasculaires, médecins généralistes et gynécologues). Depuis 2013, les médecins libéraux sont de plus en plus sensibilisés à ce parcours de soins. Mais des efforts sont encore à faire, concernant notamment la coordination avec nos confrères gynécologues et obstétriciens.

Notre étude montre que les femmes sont insuffisamment traitées, et sous-dépistées en prévention de la maladie cardio-vasculaire, au moment de la ménopause où un réel bouleversement métabolique et vasculaire s'installe. Au cours de ces courtes hospitalisations, les patientes bénéficient d'une nette amélioration du contrôle de leurs facteurs de risque cardio-vasculaire avec une optimisation des traitements anti-hypertenseurs et hypolipémiants selon les recommandations en vigueur, et de la prescription d'une trithérapie anti-athéromateuse (anti-agrégant plaquettaire, une statine et un IEC) en raison du dépistage d'une pathologie athéromateuse. Il a été dépisté des lésions d'athérome périphérique ou coronaire chez 127 femmes, par ailleurs asymptomatiques.

Il a été mis en avant deux situations à risque cardio-vasculaire indépendantes originales : la gestité/parité et l'ancienneté de la ménopause. Ces situations sont associées de manière indépendante de l'âge et des autres FDRCV à une augmentation du risque cardio-vasculaire et au dépistage d'une maladie athéromateuse périphérique ou coronaire dépistée au cours de ces courtes hospitalisations. Chez les femmes ménopausées, non discriminées par les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques, l'intégration de ces facteurs gynéco-obstétricaux permet d'améliorer la stratification de leur risque CV en vue d'une meilleure prise en charge thérapeutique et préventive.

Les femmes à risque cardio-vasculaire, entrant dans la ménopause, doivent bénéficier d'une évaluation cardio-vasculaire et d'un suivi coordonné. La pression artérielle est

une porte d'entrée majeure de la maladie cardio-vasculaire chez ces femmes. Les chiffres de pression artérielle doivent être dans les cibles recommandées et le dépistage d'HTA notamment nocturne réalisé plus systématiquement par MAPA.

Le bilan réalisé dans un centre cardio-vasculaire sensibilisé à la santé de la femme permet d'optimiser le suivi gynécologique par identification des femmes sans suivi et de les remettre dans un courant gynécologique pour améliorer leur santé gynécologique et la prévention carcinologique.

## **B. Perspectives**

Le parcours « Cœur, artères et femmes » doit sensibiliser de plus en plus les praticiens. Des campagnes d'informations sont nécessaires et doivent être poursuivies sous différentes formes, afin de sensibiliser nos confrères, toutes spécialités confondues, mais aussi les femmes elles-mêmes.

Des projets de recherche cliniques sont en cours, avec également la mise en place d'un observatoire « Cœur de femmes » au CHRU de Lille avec l'eCRF. Les femmes reçues en consultation doivent intégrer cette cohorte, afin de dépister des profils à risque et améliorer la prévention cardio-vasculaire. Un point fort de ce parcours est qu'il a pour but d'être évolutif dans le temps. En effet, les différentes stratégies de prise en charge suivent l'évolution des travaux récemment publiés. Par exemple, en 2016, un facteur de risque émergent, l'âge de la ménarche, a été intégré dans la fiche du risque hormonal. Ces mises à jour doivent être poursuivies.

La maladie cardio-vasculaire étant la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme, il serait pertinent d'évaluer les facteurs de risque mis en avant dans notre étude (ancienneté de la ménopause et gestité), en termes de morbi-mortalité à moyen terme et à long terme, chez ces femmes pourtant asymptomatiques. Aussi, de nouveaux algorithmes de stratification du risque cardio-vasculaire prenant en compte la vie hormonale de la femme, doivent être recherchés afin de mieux dépister les femmes à risque de décès pour cause de maladie cardio-vasculaire.

Le dépistage de l'apnée du sommeil par enregistrement du sommeil a été insuffisant dans notre étude. Cette problématique pourrait inciter à développer encore plus notre partenariat avec nos confrères pneumologues, ce qui enrichirait la pluridisciplinarité du parcours. Une ou deux polysomnographies pourraient être réservées à ces

femmes, en fonction des résultats des dépistages simples réalisés dès l'entrée (auto-questionnaires et ApneaLink), pour être réalisée au cours de l'hospitalisation.

Nous n'avons pas dépisté formellement les artériopathies des membres inférieurs en raison de l'absence d'imagerie réalisée de manière systématique. Les études actuelles montrent que les femmes qui développent de l'athérome dans les membres inférieurs, même en l'absence de symptomatologie, augmentent leur risque de mortalité cardio-vasculaire, autant que chez les femmes symptomatiques. Les femmes avec un IPS pathologiques pourraient être ainsi traitées de manière plus systématique. Cette pratique n'a pas été réalisée au cours des hospitalisations. La mesure des IPS est un outil très simple et peu coûteux. Sa valeur prédictive de maladie cardio-vasculaire mérite largement d'être exploitée.

De plus en plus de femmes à risque cardio-vasculaire sont adressées par leur gynécologue pour avis avant l'introduction du THM. Actuellement, les études semblent plus rassurantes sur la prescription du THM dans les 10 premières années de la ménopause, chez les femmes contrôlées sur le plan cardio-vasculaire. Cependant, quelques situations restent problématiques. Chez la femme fumeuse, qui présente d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire, même contrôlés, il est nécessaire d'évaluer le risque coronarien avant l'introduction du THM. Le coroscanner est un très bon examen pour sa valeur prédictive négative pour l'évaluation de la calcification coronaire, avec le calcul du score calcique. L'absence de calcification coronaire permettrait d'introduire un THM, sans doute sur une coronaropathie sous-jacente. La conduite à tenir en cas de calcification n'est pas encore bien établie. Des études sont nécessaires pour évaluer la morbi-mortalité de cause cardio-vasculaires chez les patientes présentant des calcifications coronaires au coroscanner. Ces études permettront d'orienter la conduite à tenir concernant la prescription du THM.

Le parcours « Cœur, artères et femmes » a été présenté au colloque « Cœur, artères et femmes » en mars 2016 au ministère de la santé. Il a été diffusé à d'autres centres en France avec la commission de travail « Cœur, artères et femmes » de la FFC en février 2017. Cette diffusion a pour but d'inciter au développement d'une coopération cardio-gynécologique en associant le médecin traitant. Nos résultats soulignent la pertinence de cette coopération et doivent être largement diffusés auprès des gynécologues, des cardiologues, des médecins traitants pour les inciter à prendre en

considération le risque hormonal spécifique de la femme, et des symptômes atypiques. Le pourcentage de femmes fumeuses, diabétiques, hypertendues ou ménopausées doit inciter à être d'autant plus vigilant sur l'optimisation du traitement médicamenteux avec le contrôle tensionnel (notamment nocturne).

Le dépistage du SAS doit être plus systématique, de même que la prise en compte des facteurs de risque psycho-sociaux, de la précarité, de la dépression, de l'anxiété, qui sont des facteurs de risque puissants d'IDM et d'AVC chez les femmes.

A une époque où la prévention devient une priorité de santé publique, le parcours de soins « Cœur, artères et femmes » a toute sa place pour agir concrètement sur l'amélioration de la santé de la femme, plus spécifiquement au moment de la ménopause, et aussi dans notre région Hauts-de France particulièrement touchée par les maladies cardio-cérébrovasculaires.

Il est nécessaire de construire un score de risque CV dédié à la femme prenant en compte des facteurs de risque émergents hormonaux et psycho-sociaux. C'est l'objet d'un travail prospectif qui débutera en novembre 2017 avec la cohorte française E3N.

## VI. BIBLIOGRAPHIES

1. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA, American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood Pressure. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation*. 2013 Mar 19;127(11):1254–63, e1-29.
2. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu É. Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Transport*. 2011;1(V99):Y85.
3. De Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N. Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France: tendances 2002-2008. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2012;41:459–465.
4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232–45.
5. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012 Sep 12;308(10):998–1006.
6. La femme, infarctus du myocarde, hospitalisation BEH 2016: disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/7-8/pdf/2016\\_7-8\\_1.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/7-8/pdf/2016_7-8_1.pdf)
7. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2468–82.
8. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM, American Heart Association. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):573–9.
9. Caron J. Evaluation de la connaissance du risque cardiovasculaire spécifique à la femme en médecine générale . Thèse de médecine. Faculté de Lille 2 [Internet]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/26530288-Faculte-de-medecine-henri-warembourg-evaluation-de-la-connaissance-du-risque-cardiovasculaire-specifique-a-la-femme-en-medecine-generale.html>
10. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Mar;3(2):135–42.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society

- of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul 21;34(28):2159–219.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
  13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
  14. Maas AHEM, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(11):1362–8.
  15. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S4–20.
  16. Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-l'Adulte. Disponible sur : <http://www.sfhta.eu>
  17. Fiche\_memo\_hta\_\_mel.pdf : disponible sur <https://www.has-sante.fr>
  18. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens*. 1997 Oct;15(10):1063–8.
  19. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):483–9.
  20. Lundberg GP, Dunbar SB, Wenger NK. Guidelines for the Reduction of Cardiovascular Disease in Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN*. 2016 Jun;45(3):402–12.
  21. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1995 Sep;26(3):514–9.
  22. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1996 Oct;28(4):576–82.

23. Sudhir K, Jennings GL, Funder JW, Komesaroff PA. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1996 Sep;28(3):330–4.
24. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2981–97.
25. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2011 Mar;57(3):397–405.
26. Santé publique France, Saint-Maurice F. Smoking-attributable mortality in France. Latest estimates and trend. 2000-2013. *Thorax*. 1997;52(11):1003–9.
27. Women and smoking: a report of the Surgeon General. Executive summary. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2002 Aug 30;51(RR-12):i-iv; 1-13.
28. Smoking is just as lethal for women. *BMJ*. 2012 Oct 30;345:e7277.
29. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *The Lancet*. 2013 Jan 18;381(9861):133–41.
30. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jun;180(6 Pt 2):S349-356.
31. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987 Aug;114(2):413–9.
32. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999 Dec 22;282(24):2340–6.
33. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227–39.
34. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 May 1;45(5):1545–88.

35. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002 Aug 12;162(15):1737–45.
36. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003 Jan 1;289(1):76–9.
37. Joane Matta MZ. Overweight, obesity and cardiometabolic risk factors prevalence in France: the constances cohort. :640.
38. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation.* 2004 Feb 17;109(6):706–13.
39. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998 Dec 2;280(21):1843–8.
40. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2105–20.
41. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct 7;34(38):2949–3003.
42. Houppe J-P. [Psychosocial stress and cardiology]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013 Jun;42(6 Pt 1):1042–9.
43. Orth-Gomér K, Leineweber C. Multiple stressors and coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Biol Psychol.* 2005 Apr;69(1):57–66.
44. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Mar 29;133(13):1302–31.
45. Caligiuri G. [Role of the immune response in atherosclerosis and acute coronary syndromes]. *Med Sci MS.* 2004 Feb;20(2):175–81.
46. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997 Mar 1;145(5):408–15.
47. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans B a. C, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):325–31.

48. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17–28.
49. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007 Feb 14;297(6):611–9.
50. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain*. 2012 Apr;13(3):177.
51. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7):612–24.
52. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914.
53. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
54. Destors M, Tamisier R, Baguet J-P, Levy P, Pepin J-L. [Cardiovascular morbidity associated with obstructive sleep apnea syndrome]. *Rev Mal Respir*. 2014 Apr;31(4):375–85.
55. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009 Dec;10(10):1075–84.
56. Mounier-Vehier C, Simon T, Guedj-Meynier D, Ferrini M, Ghannad E, Hubermann J-P, et al. Gender-related differences in the management of hypertension by cardiologists: The PARITE study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012 May;105(5):271–80.
57. Fung AM, Wilson DL, Barnes M, Walker SP. Obstructive sleep apnea and pregnancy: the effect on perinatal outcomes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2012 Jun;32(6):399–406.
58. Xu T, Feng Y, Peng H, Guo D, Li T. Obstructive sleep apnea and the risk of perinatal outcomes: a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2014 Nov 10;4:6982.
59. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2003 Sep;26(6):667–72.
60. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.

61. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017 Feb;40(2):73–81.
62. Gernaat SAM, Išgum I, de Vos BD, Takx RAP, Young-Afat DA, Rijnberg N, et al. Automatic Coronary Artery Calcium Scoring on Radiotherapy Planning CT Scans of Breast Cancer Patients: Reproducibility and Association with Traditional Cardiovascular Risk Factors. *PloS One.* 2016;11(12):e0167925.
63. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013 Sep 12;347:f5298.
64. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ.* 2010 Mar 11;340:c927.
65. Farley TM, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks. *Hum Reprod Update.* 1999 Dec;5(6):721–35.
66. Baillargeon J-P, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):3863–70.
67. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):35–45.
68. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis.* 2004 Aug;175(2):189–202.
69. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJG. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):670–7.
70. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Médicale.* 2016;45(7):682–699.
71. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014 Apr 15;348:g2301.
72. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Nov 10;335(7627):974.

73. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens*. 2010 Jul;28(7):1349–55.
74. Männistö T, Mendola P, Vääräsmäki M, Järvelin M-R, Hartikainen A-L, Pouta A, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):681–90.
75. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2005 Nov 19;366(9499):1797–803.
76. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ*. 2002 Jul 20;325(7356):157–60.
77. Ménopause. Collège National des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/pdf](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/poly-gynecologie-et-obstetrique.pdf)
78. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 1997 Oct;11(5):341–55.
79. Munir JA, Wu H, Bauer K, Bindeman J, Byrd C, Feuerstein IM, et al. The perimenopausal atherosclerosis transition: relationships between calcified and noncalcified coronary, aortic, and carotid atherosclerosis and risk factors and hormone levels. *Menopause N Y N*. 2012 Jan;19(1):10–5.
80. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause N Y N*. 2012 Oct;19(10):1081–7.
81. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Aug;16(4):347–63.
82. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1276–84.
83. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Schleck CD, Rocca WA, Stewart EA. Cardiovascular risk factors and diseases in women undergoing hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause N Y N*. 2016 Feb;23(2):121–8.
84. Gibson CJ, Thurston RC, Khoudary SRE, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Body Mass Index Following Natural Menopause and Hysterectomy with and without Bilateral Oophorectomy. *Int J Obes* 2005. 2013 Jun;37(6):809.

85. Settnes A, Andreassen AH, Jørgensen T. Hypertension is associated with an increased risk for hysterectomy: a Danish cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Oct 1;122(2):218–24.
86. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation.* 2015 Jan 20;131(3):237–44.
87. Jacobsen BK, Oda K, Knutsen SF, Fraser GE. Age at menarche, total mortality and mortality from ischaemic heart disease and stroke: the Adventist Health Study, 1976-88. *Int J Epidemiol.* 2009 Feb;38(1):245–52.
88. Giles LC, Glonek GFV, Moore VM, Davies MJ, Luszcz MA. Lower age at menarche affects survival in older Australian women: results from the Australian Longitudinal Study of Ageing. *BMC Public Health.* 2010 Jun 15;10:341.
89. Ness RB, Harris T, Cobb J, Flegal KM, Kelsey JL, Balanger A, et al. Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1993 May 27;328(21):1528–33.
90. Humphries KH, Westendorp IC, Bots ML, Spinelli JJ, Carere RG, Hofman A, et al. Parity and carotid artery atherosclerosis in elderly women: The Rotterdam Study. *Stroke.* 2001 Oct;32(10):2259–64.
91. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women’s Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1260–4.
92. Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2010 Feb;159(2):215–221.e6.
93. Sanghavi M, Kulinski J, Ayers CR, Nelson D, Stewart R, Parikh N, et al. Association between number of live births and markers of subclinical atherosclerosis: The Dallas Heart Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Mar;23(4):391–9.
94. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012 Oct 9;345(oct09 2):e6409–e6409.
95. Villiers TJ de, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2013 Apr 1;74(4):391–2.
96. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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.

97. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465–77.
98. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2005 Mar;8(1):3–12.
99. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221–31.
100. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4588–94.
101. Haute Autorité de Santé - Traitements hormonaux de la ménopause. [cited 2017 May 6]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause)
102. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 Sep;91:153–5.
103. [fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf](http://www.gemvi.org/documents/fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf), disponible sur <http://www.gemvi.org/documents/fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf>
104. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743–53.
105. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*. 2006 Jan;184(1):201–6.
106. Chomistek AK, Chiuve SE, Eliassen AH, Mukamal KJ, Willett WC, Rimm EB. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jan 6;65(1):43–51.
107. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1243–62.
108. Brown N. How the American Heart Association helped change women's heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Mar;8(2 Suppl 1):S60-62.
109. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric*. 2016 Jul 3;19(4):329–36.

110. Livre blanc pour un plan cœur téléchargeable sur [www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org)
111. Mounier-Vehier C, Boudghene F, Delsart P, Claisse G, Kpogbemadou N, Debarge V, et al. [Heart, arteries and women, a care pathway for women at high cardiovascular risk]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2014 Jun;63(3):192–6.
112. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987–1003.
113. Ishikawa J, Ishikawa S, Kabutoya T, Gotoh T, Kayaba K, Schwartz JE, et al. Cornell product left ventricular hypertrophy in electrocardiogram and the risk of stroke in a general population. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2009 Jan;53(1):28–34.
114. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440–63.
115. CFLHTA » En France en 2015, 55% des hypertendus traités ont une pression artérielle au domicile satisfaisante » CFLHTA. Disponible sur: <http://www.comitehta.org/actualites/journee-nationale-de-lutte-contre-lhta-2015/>
116. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010 Jun 1;121(21):2317–25.
117. Sheifer SE, Canos MR, Weinfurt KP, Arora UK, Mendelsohn FO, Gersh BJ, et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J*. 2000 Apr;139(4):649–53.
118. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Intervent Cardiol*. 2010 Dec;23(6):511–9.
119. Taylor AJ, Merz CNB, Udelson JE. 34th Bethesda Conference: Executive summary--can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11):1860–2.
120. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):451–7.

121. Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, et al. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol.* 2004 Apr 15;93(8):1030–2.
122. Ruijter HMD, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction: A Meta-analysis. *JAMA.* 2012 Aug 22;308(8):796–803.
123. Nambi V, Brunner G, Ballantyne CM. Ultrasound in cardiovascular risk prediction: don't forget the plaque! *J Am Heart Assoc.* 2013 Apr 18;2(2):e000180.
124. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation.* 2000 Jan 4;101(1):E16-22.
125. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 15;146(6):483–94.
126. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT Invited editorial comment on: carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis-Yoichi Inaba, M.D., Jennifer A. Chen M.D., Steven R. Bergmann M.D., Ph.D. *Atherosclerosis.* 2012 Jan;220(1):34–5.
127. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Presence, Carotid Plaque Presence, and Carotid Intima-Media Thickness for Cardiovascular Disease Prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan 1;8(1):e002262.
128. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2935–59.
129. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 189-190.
130. Higgins JP, Higgins JA. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol.* 2003 Jan;13(1):1–14.
131. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Mar 20;125(11):1449–72.

132. Mahoney EM, Wang K, Cohen DJ, Hirsch AT, Alberts MJ, Eagle K, et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Sep;1(1):38–45.
133. Hirsch AT, Hartman L, Town RJ, Virnig BA. National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population. *Vasc Med Lond Engl*. 2008 Aug;13(3):209–15.
134. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):2020–45.
135. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009 Nov 24;120(21):2053–61.
136. Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RMC, et al. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J*. 2013 Nov;34(41):3198–205.
137. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart Br Card Soc*. 2009 Jan;95(1):20–6.
138. Hong JS, Yi S-W, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. *Maturitas*. 2007 Apr 20;56(4):411–9.
139. 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 Apr;175(4):531–9.
140. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H, et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3487–94.
141. Skilton MR, Sérusclat A, Begg LM, Moulin P, Bonnet F. Parity and carotid atherosclerosis in men and women: insights into the roles of childbearing and child-rearing. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1152–7.
142. Mounier-Vehier C, Madika A-L, Boudghène-Stambouli F, Ledieu G, Delsart P, Tsatsaris V. [Hypertension in pregnancy and future maternal health]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2016 Aug;45(7–8 Pt 1):659–66.
143. Bassett DR. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1396.
144. Verdam MGE, Oort FJ, Sprangers MAG. Item bias detection in the Hospital Anxiety and Depression Scale using structural equation modeling: comparison

- with other item bias detection methods. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2017 Jun;26(6):1439–50.
145. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]. *G Ital Cardiol* 2006. 2013 May;14(5):328–92.
146. Sass C, Moulin J-J, Guéguen R, Abric L, Dauphinot V, Dupré C, et al. Le score Epices: un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2006;14:93–96.

**AUTEUR : Nom :** Langlet

**Prénom :** Sandra

**Date de Soutenance :** 20 juin 2017

**Titre de la Thèse :** «Cœur, artères et femmes», un parcours de soins pour les femmes ménopausées à risque cardio-vasculaire: évaluation à 4 ans.

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** Cardiologie et maladies vasculaires

**DES + spécialité :** Cardiologies et maladie vasculaires

**Mots-clés :** maladie cardio-vasculaire, prévention cardio-vasculaire, dépistage cardio-vasculaire, risque cardio-vasculaire, femme, parcours « Cœur, artères et femmes »

## **RESUME :**

**Contexte :** La maladie cardio-vasculaire (CV) est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme. Les femmes sont sous-dépistées, et sous-traitées. Les bouleversements métaboliques et vasculaires de la ménopause sont à haut risque CV. Le parcours de soins « Cœur, artères et femmes », initié en 2013, a pour but d'améliorer la prise en charge CV des femmes à risque, notamment à la ménopause.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, avec recueil rétrospectif, portant sur des femmes ménopausées hospitalisées au CHRU de Lille, dans le service d'HTA et de médecine vasculaire, de 2013 à 2016, dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes ». L'objectif principal était d'évaluer la pertinence du parcours de soins pour l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement chez la femme ménopausée à risque cardio-vasculaire. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la coordination inter-spécialités et d'étudier le rôle des antécédents gynéco-obstétricaux sur le risque CV global.

**Résultats :** Parmi les 397 femmes de notre population, 63% étaient stratifiées à très haut risque CV selon l'AHA. Les facteurs de risque CV n'étaient pas contrôlés (67% pour l'HTA, 80% pour la dyslipidémie et 43% pour le diabète), Les thérapeutiques étaient adaptées selon les recommandations avec augmentation significative à la sortie d'IEC, d'inhibiteur calcique et de diurétique thiazidique, ( $p=0.001$ ), et du taux de la trithérapie à visée vasculaire ( $p=0.002$ ). On objectivait une augmentation entre 2013 et 2016 de la liaison avec le gynécologue ( $p=0.002$ ), du nombre d'items gynécologiques renseignés ( $p<0.001$ ), et du taux de médecin traitant comme adresseur ( $p=0.001$ ). Une maladie athéromateuse a été dépistée chez 127 femmes (18 coronaropathies, 84 athéromes carotidiens, 8 artériopathies de membres inférieurs, 35 sténoses de l'artère rénale). L'ancienneté de la ménopause de plus de 10 ans (OR:4.6; IC:2.7-7.7;  $p<0.001$ ) et la gestité (OR:1.7; IC :1.04-2.08;  $p=0.03$ ) étaient significativement associées de manière indépendante au risque CV et la maladie athéromateuse et permettaient d'améliorer la stratification du risque CV.

**Conclusion :** Le parcours « Cœur, artères, femmes » permet une amélioration de la prise en charge de la maladie cardio-vasculaire chez les femmes ménopausées à risque. La coordination inter-spécialités tend à s'intégrer aux pratiques. Il s'agit d'un parcours de santé pilote à proposer à d'autres centres multidisciplinaires.

## **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS

**Assesseurs :** Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER  
Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD  
Monsieur le Docteur Olivier JABOUREK

**Directrice de thèse :** Madame le Docteur Anne-Laure MADIKA