

Université de Lille
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Association entre évènements gravidiques et risque
cardiovasculaire chez la femme ménopausée**

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche

Par Anne-Laure LENOIR

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Claire MOUNIER VEHIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Madame le Professeur Sophie JONART

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Anne-Laure MADIKA

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
RESUME	6
INTRODUCTION	8
I. Epidémiologie	9
A. Première cause de mortalité chez la femme	9
B. Une évolution préoccupante des évènements cardiovasculaires chez la femme	10
C. Une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez la femme	11
1. Tabagisme.....	11
2. Hypertension artérielle.....	12
3. Diabète	12
4. Syndrome métabolique et dyslipidémie	13
5. Surpoids et obésité.....	14
6. Sédentarité et activité physique.....	15
7. Facteurs psychosociaux (dépression, anxiété et précarité).....	17
D. Complications hypertensives gravidiques et diabète gestationnel.....	18
II. Spécificités du risque cardiovasculaire chez la femme	19
A. Un impact différent des facteurs de risque dits « classiques »	19
1. Sur le risque coronarien	20
2. Sur le risque d'AVC	22
B. Des facteurs de risque dits « spécifiques »	22
1. Ménarche	22
2. Contraception oestro-progestative (OP)	24
3. Evénements gravidiques	24
4. Ménopause.....	30
5. Traitement hormonal ménopause (THM).....	31
6. Syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK).....	32
C. Stratification du risque cardiovasculaire de la femme.....	33
1. Scores non spécifiques	33
2. Développement de stratifications adaptées aux femmes	34

D.	Parcours de soins « cœur artères et femmes »	35
ETUDE CLINIQUE		38
I.	Population et méthodes	38
A.	Objectif de l'étude	38
B.	Population	38
1.	Critères d'inclusion	38
2.	Critères d'exclusion	39
3.	Constitution de la population de l'étude	39
C.	Paramètres étudiés	40
1.	Facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents	40
2.	Stratification du risque cardiovasculaire	42
3.	Traitement à l'inclusion	42
4.	Examens complémentaires à visée cardiovasculaire	42
D.	Analyse statistique	45
E.	Ethique et droits des patientes	45
II.	Résultats	46
A.	Caractéristiques initiales de la population	46
1.	Modalité d'admission	46
2.	Facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents cardiovasculaires	46
3.	Antécédents gynéco-obstétricaux	49
4.	Stratification du risque cardiovasculaire	49
B.	Résultats des examens complémentaires	50
1.	Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire	50
2.	Dépistage des maladies cardiovasculaires	53
C.	Association entre antécédents obstétricaux et risque cardiovasculaire	54
1.	Association entre évènement hypertensif gravidique et risque cardiovasculaire	54
2.	Association entre diabète gestationnel et risque cardiovasculaire	60
3.	Association entre parité et risque cardiovasculaire	63
III.	Discussion	66
A.	Principaux résultats	67
1.	Description de la population	67
2.	HTA gravidique et prééclampsie	68

3. Diabète gestationnel.....	71
4. Parité.....	72
B. Intérêt du dépistage et prise en compte de ces facteurs de risque cardiovasculaire	73
C. Forces et limites	75
IV. Conclusion et perspectives	76
BIBLIOGRAPHIE.....	78

LISTE DES ABREVIATIONS

ATCD	Antécédent
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC	Accident vasculaire cérébral
AHA	American Heart Association
ESC	European Society of Cardiology
HAS	Haute Autorité de Santé
HCV	Hérédité cardiovasculaire
HELLP	Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPS	Indice de pression systolique
IRC	Insuffisance rénale chronique
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MCV	Maladie cardiovasculaire
OP	Oestro progestatif
PAS	Pression artérielle systolique
PAD	Pression artérielle diastolique
RR	Risque relatif
SA	Semaine d'aménorrhée
SAPL	Syndrome des anti-phospholipides
SAS	Syndrome d'apnée du sommeil

Sd	Syndrome
SFHTA	Société française d'HTA
SOPK	Syndrome des ovaires poly-kystiques
THM	Traitement hormonal de la ménopause

RESUME

Introduction : La femme présente des facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques. L'influence de certains de ces facteurs, notamment obstétricaux, sur le profil clinique de risque cardiovasculaire n'a pas encore été bien étudiée.

Objectifs : Etudier l'association entre la parité, l'antécédent de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique et le risque cardiovasculaire chez la femme ménopausée.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée sur une cohorte de femmes ménopausées suivies au CHU de Lille dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes » du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2017. Les critères étudiés étaient la présence des facteurs de risque cardiovasculaire, leur contrôle et le dépistage d'atteintes cardiovasculaires.

Résultats : La population comprenait 662 femmes ménopausées d'un âge moyen de 58 ans. Parmi elles, 113 (17,1%) ont présenté une hypertension artérielle gravidique et/ou prééclampsie et 40 (7%) un diabète gestationnel. La parité moyenne était de 2,6 enfants. Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient significativement plus nombreux chez les femmes ayant eu au moins trois enfants, un antécédent de diabète gestationnel et/ou d'hypertension artérielle gravidique. Les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique avaient un risque plus élevé d'avoir une pression artérielle non contrôlée après ajustement sur l'âge, le diabète, l'indice de masse corporelle et le nombre de traitement antihypertenseur (OR=1,59 ; IC=1,028-2,449 ; $p<0,05$). L'évènement hypertensif gravidique et la parité importante apparaissaient associés à une atteinte athéromateuse significativement plus fréquente des membres inférieurs (OR=2,5 ; IC=1,17-5,35 ; $p<0,05$) et des axes carotidiens (OR=1,53 ; IC=1,01-2,30 ; $p<0,001$) respectivement, même après ajustement sur les facteurs confondants.

Conclusion : Ces résultats confirment un risque cardiovasculaire à la ménopause plus élevé chez les femmes ayant eu au moins trois enfants, un antécédent de diabète gestationnel et/ou d'hypertension artérielle gravidique. Un moins bon contrôle tensionnel et une atteinte athéromateuse plus précoce sont retrouvés chez

les femmes ménopausées ayant un antécédent d'évènement hypertensif gravidique et/ou une parité importante. Ces résultats soulignent l'importance de la médecine préventive avec l'accompagnement de ces femmes à risque dans des parcours coordonnés cardio-vasculaire-gynécologiques.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de morbi-mortalité dans le monde. L'athérosclérose en est la principale cause. Des modifications du mode de vie et des moyens médicamenteux permettraient de ralentir son développement.

La prévention prend donc une place croissante dans la politique de santé. Les thérapies préventives doivent cependant être ciblées pour être efficaces. Différentes classifications du risque cardiovasculaire ont été créées. Des algorithmes tentent de calculer le « risque absolu » d'évènements cardiovasculaires à moyen et long termes, souvent basés sur les facteurs de risque traditionnels que sont l'obésité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie.

Néanmoins les femmes ont été largement sous-représentées dans la recherche clinique. De significatives différences de prévalence et d'impact des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels sont retrouvées selon le genre dans différentes études épidémiologiques récentes. Par ailleurs, certains facteurs de risque propres aux femmes ont longtemps été oubliés en particulier un risque hormonal spécifique dont certains évènements obstétricaux.

Une prise en compte de ces différences paraît indispensable pour stratifier au mieux le risque cardiovasculaire et guider les thérapies préventives. Certaines de ces femmes pourraient bénéficier d'une réévaluation de leur niveau de risque cardiovasculaire. Faire comprendre aux femmes l'enjeu de ces facteurs de risque spécifiques permettra de les encourager à agir sur leur mode de vie précocement au cours de leur vie.

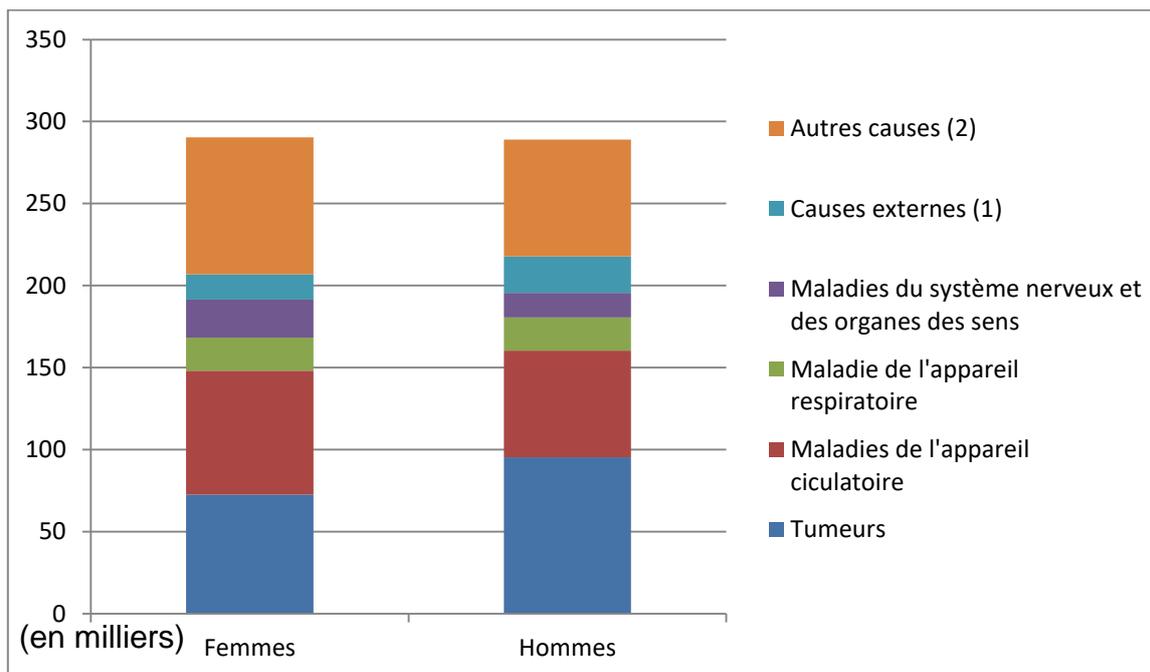
I. Epidémiologie

A. Première cause de mortalité chez la femme

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez la femme dans le monde et dans les pays européens. En France, il s'agit de la première cause chez la femme alors qu'il s'agit de la deuxième cause chez l'homme après les cancers (graphique 1) (1).

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), dans une enquête effectuée en France en 2016, rapportait qu'une femme sur quatre décédait d'une pathologie de l'appareil circulatoire avec 75 400 décès, contre « seulement » un homme sur cinq avec 65 000 décès. Chez les femmes, on retrouvait en première place les maladies cérébro-vasculaires, représentant un quart des décès de maladie cardiovasculaire, suivies des cardiopathies ischémiques avec 17% des décès. A l'inverse chez les hommes, les cardiopathies ischémiques survenaient en premier avec presque un tiers des décès, suivies des maladies cérébro-vasculaires avec un décès sur cinq. Les tumeurs se plaçaient juste derrière avec un peu moins d'un quart des décès (72 700 femmes) alors même que le cancer du sein reste la principale préoccupation des femmes (1).

Les décès par maladie cardiovasculaire sont donc majoritairement féminins même si, pour certaines classes d'âge, ils prédominent chez l'homme. En interrogeant les indicateurs de mortalité de l'INSERM, on retrouve entre 2014 et 2016, chez les moins de 65 ans, un effectif moyen annuel de 9 074 hommes décédés de maladie cardiovasculaire (13,7% des hommes décédés) contre 3 172 femmes (9,6% des femmes décédées). A l'inverse chez les plus de 65 ans, on retrouve un effectif moyen annuel de 55 445 hommes décédés de maladie cardiovasculaire (25,4% des hommes décédés) contre 71 838 femmes (28,6% des femmes décédées). (2)

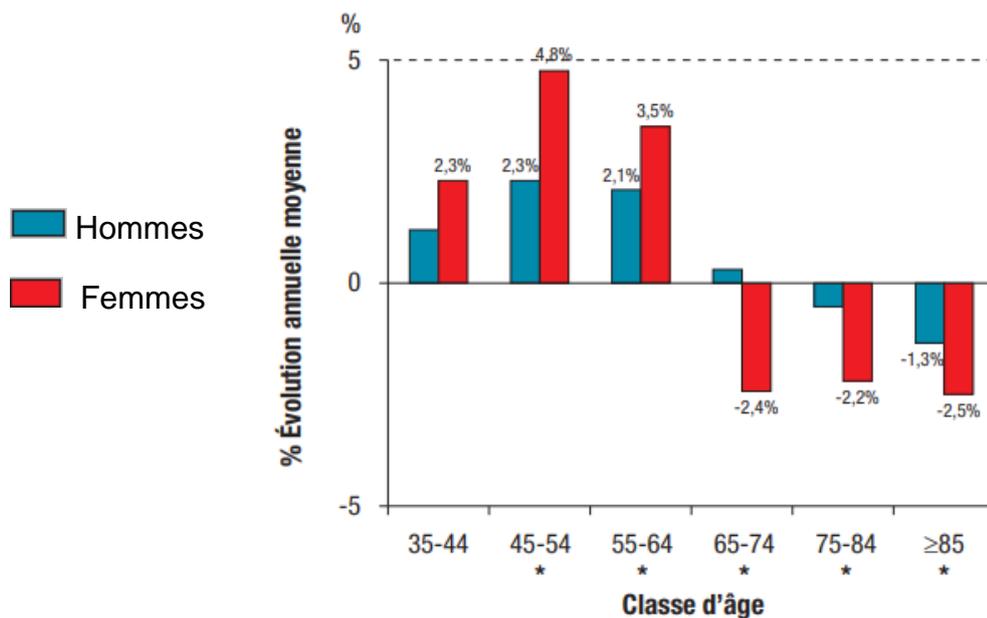


Graphique 1 : Causes de décès selon le sexe en 2016 (données exprimées en milliers). (1) y compris accidents de transport et suicides (2) y compris les troubles mentaux et du comportement, les maladies de l'appareil digestif, les parasitaires et les maladies de l'appareil génito-urinaire (1).

B. Une évolution préoccupante des événements cardiovasculaires chez la femme

La mortalité liée aux maladies cardiovasculaires a baissé de 25% entre les périodes de 2000-2007 et 2008-2016 (RR=0,76 ; IC=0,73-0,80) (3) grâce à la prévention et aux progrès thérapeutiques. Cette baisse reste plus faible chez les femmes que chez les hommes.

En parallèle on constate une incidence croissante des maladies cardiovasculaires dans certaines classes d'âge. Une augmentation du taux de patients de moins de 65 ans hospitalisés pour accident vasculaire cérébral (AVC) (tous types) a été observée entre 2008 et 2014 quel que soit le sexe : +13,7% sur la période (4). Il a également été observé une augmentation du taux de patients de moins de 65 ans hospitalisés pour infarctus du myocarde (IDM) entre 2008 et 2013, cette fois plus marquée chez les femmes : +19,08% sur la période pour les femmes contre +9,9% pour les hommes (graphique 2) (5).



Graphique 2 : Evolution annuelle des taux (pour 100 000 habitants) de patients hospitalisés pour IDM selon le sexe et la classe d'âge, 2008-2013, France entière (*Classes d'âge pour lesquelles l'interaction entre le sexe et l'année était significative).

Ces données s'expliquent, au moins en partie, par l'évolution du mode de vie des femmes. Depuis plusieurs décennies, les femmes adoptent de plus en plus un mode de vie semblable aux hommes. On retrouve également un moins bon contrôle de certains facteurs de risque cardiovasculaire chez la femme.

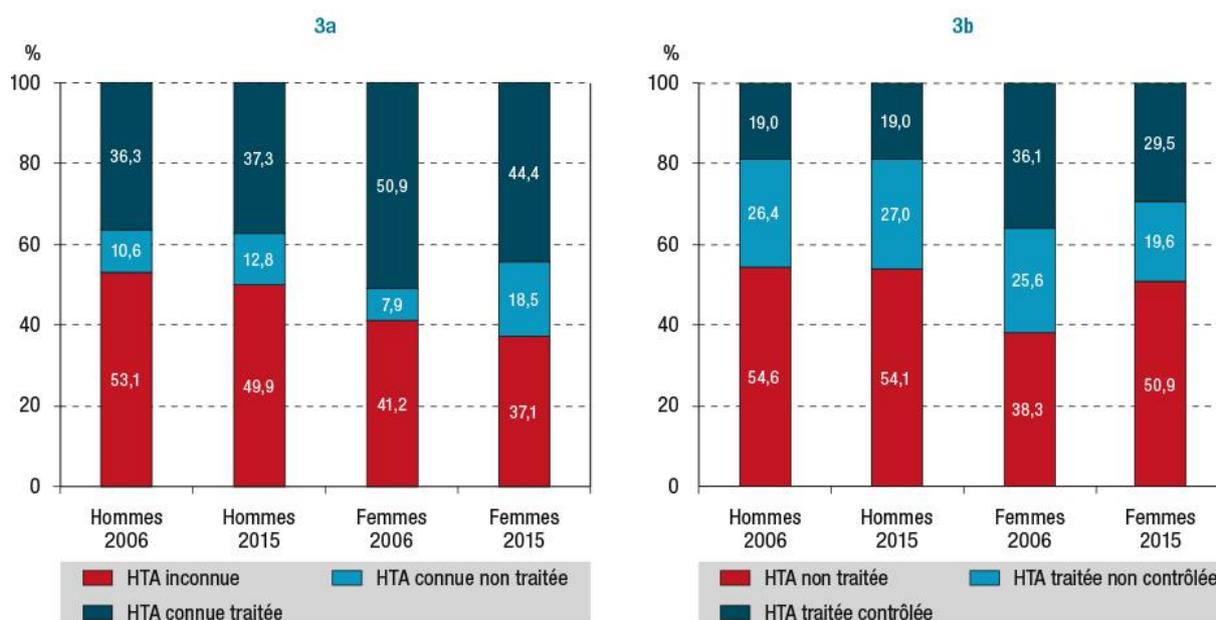
C. Une augmentation de la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez la femme

1. Tabagisme

On constate une nette diminution de son usage (occasionnel ou régulier) en France chez les hommes (35,3% en 2018 contre 59,0% en 1974) alors qu'il est quasi stable chez les femmes sur la même période (28,9% contre 28,0%) malgré quelques périodes de baisse (OFDT 2018 (6)). La courbe du tabagisme masculin tend donc à rejoindre celle des femmes même si la consommation chez l'homme reste encore plus importante.

2. Hypertension artérielle

La prise en charge semble s'être dégradée ces dernières années chez la femme hypertendue. Une étude publiée en 2018 comparant les données épidémiologiques collectées par l'étude Esteban (de 2014 à 2016) à celle de l'ENNS (2006) retrouve une valeur moyenne de la pression artérielle systolique (PAS) stable chez les hommes mais significativement augmentée chez les femmes dans toutes les classes d'âge jusqu'à 64 ans ($p < 0,0001$). La proportion de personnes avec une hypertension artérielle (HTA) connue traitée a significativement diminué chez les femmes (86,6% dans ENNS vs 70,7% dans Esteban). La proportion de femmes avec une HTA traitée (indépendamment de la connaissance de la pathologie) a également diminué de façon significative, notamment chez les femmes de 65-74 ans (53,2% vs 72,3%). Ces résultats sont illustrés dans le graphique 3. (7)



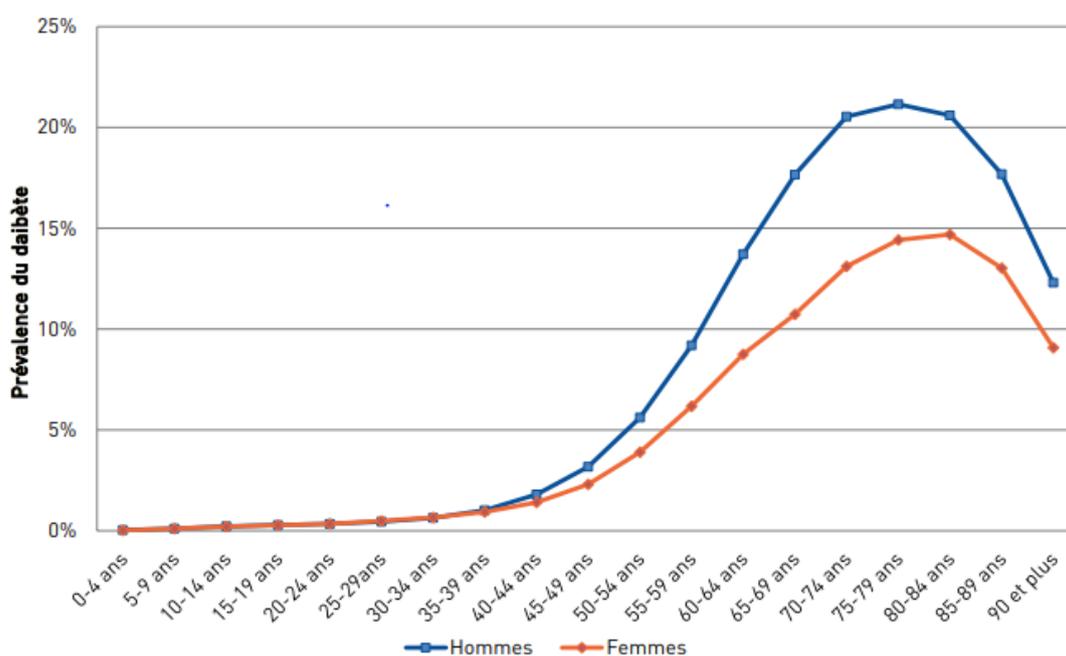
Graphique 3 : Évolution de la connaissance (a) et de la part traitée et contrôlée de l'hypertension artérielle (HTA) (b) chez les personnes hypertendues entre ENNS 2006 et Esteban 2015, en fonction du sexe (7)

3. Diabète

Plus de 3,3 millions de français sont traités pour un diabète en France, tous types confondus, soit 5% de la population (données santé publique France (8)). Les hommes restent davantage touchés que les femmes : 1,8 million d'hommes contre 1,5 million de femmes. La fréquence du diabète augmente avec l'âge, comme illustré

sur le graphique 4. Des disparités territoriales importantes existent : la prévalence du diabète dans le Pas-de-Calais et le Nord est ainsi plus élevée que sur l'ensemble du territoire (respectivement 1,3 et 1,2 fois).

Concernant les complications liées au diabète, entre 2010 et 2016, les taux d'incidence des hospitalisations pour IDM transmurale et pour amputation de membre inférieur sont restés stables alors que ceux des hospitalisations pour AVC et plaie diabétique ont augmenté.



Graphique 4 : Répartition par âge et sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement, en France (hors Mayotte), en 2016 (8).

4. Syndrome métabolique et dyslipidémie

La dyslipidémie reste un problème préoccupant en France. L'étude Esteban retrouvait en 2015 une cholestérolémie LDL moyenne autour de 1,30 g/l, stable par rapport à 2006, sans différence significative entre les hommes et les femmes. On avait alors un adulte sur cinq avec un LDL-c > 1,6 g/l (19,3% [17,0-21,5]) et 6,0% [4,6-7,4] des adultes avec un LDL-c > 1,9 g/l sans différence significative selon le sexe (9).

La proportion d'adultes déclarant avoir déjà eu un dosage du cholestérol a diminué de façon significative depuis 2006, en particulier chez les femmes chez lesquelles on

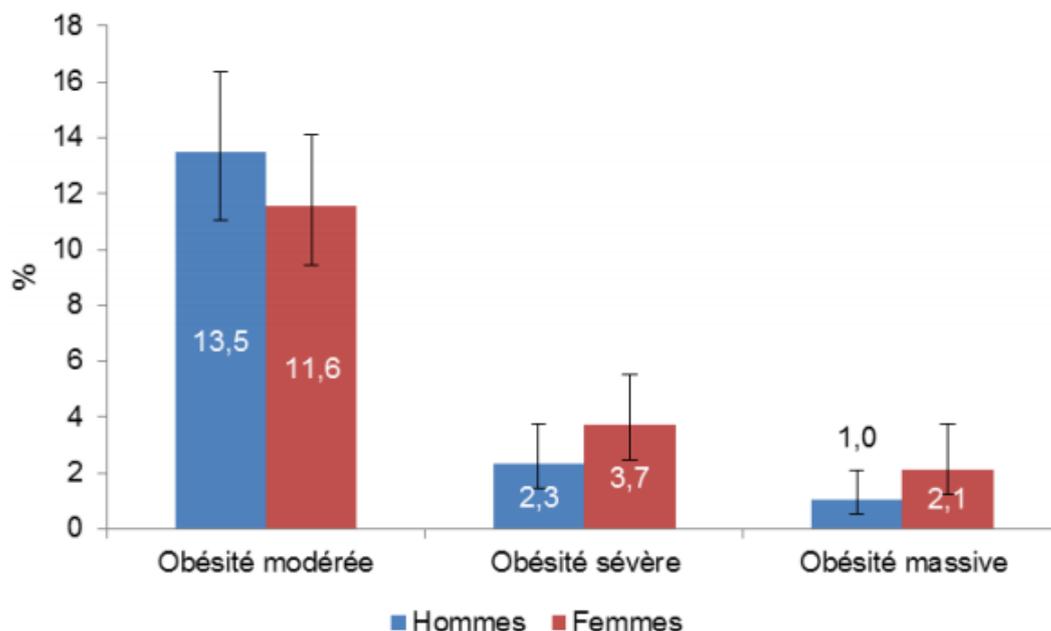
observe une baisse de 15,5% ($p < 0,0001$). La proportion d'adultes sous traitement hypolipémiant a également diminué de façon significative : baisse de 29,6% depuis 2006 ($p = 0,0001$) dans l'ensemble de la population. Cette baisse, cohérente avec les recommandations de prise en charge de l'hypercholestérolémie (mesure hygiéno-diététiques en première intention), est probablement en partie en lien avec la polémique sur les statines très médiatisée en France en 2013 (Bulletin épidémiologique hebdomadaire - BEH 2018 (9)).

5. Surpoids et obésité

La corpulence moyenne de la population française adulte n'a pas connu de modification statistiquement significative ces quinze dernières années. Le surpoids et l'obésité restent des facteurs de risque cardiovasculaire prépondérants en France comme illustré sur le graphique 5 (10). La prévalence du surpoids (obésité incluse) reste stable : 49,0% [46,4-51,6] en 2015 contre 49,3% [46,4-52,1] en 2006. La prévalence spécifique de l'obésité reste également importante malgré les différentes campagnes publiques de prévention menées : 17,2% [15,2-19,3] en 2015 contre 16,9% [14,9-19,0] en 2006.

Chez la femme la prévalence du surpoids (obésité non incluse) a eu tendance à augmenter mais de manière non significative. La prévalence spécifique de l'obésité n'a pas évolué depuis 2006 quel que soit le sexe et la classe d'âge.

Néanmoins, dans certaines classes d'âge, une augmentation de la prévalence du surpoids (obésité incluse) est constatée. Chez les femmes de 40 à 54 ans, une augmentation de 21% est retrouvée (49,7% [43,7-55,7] en 2015 contre 41,2% [36,0-46,6] en 2006 avec $p < 0,01$). A l'inverse, chez les femmes de 55 à 74 ans, il est constaté une diminution de près de 14% (49,8% [44,4-55,3] en 2015 contre 57,7% [52,5-62,6] en 2006 avec $p < 0,05$) (10).



Graphique 5 : Prévalence de l'obésité (modérée, sévère et massive) chez les hommes et les femmes de 18 à 74 ans, étude Esteban-2015. Le niveau d'obésité est exprimé en trois classes (référence OMS) : obésité modérée ($30,0 \leq \text{Indice de masse corporel (IMC)} < 35,0$), sévère ($35,0 \leq \text{IMC} < 40,0$) et massive ($\text{IMC} \geq 40,0$) (10).

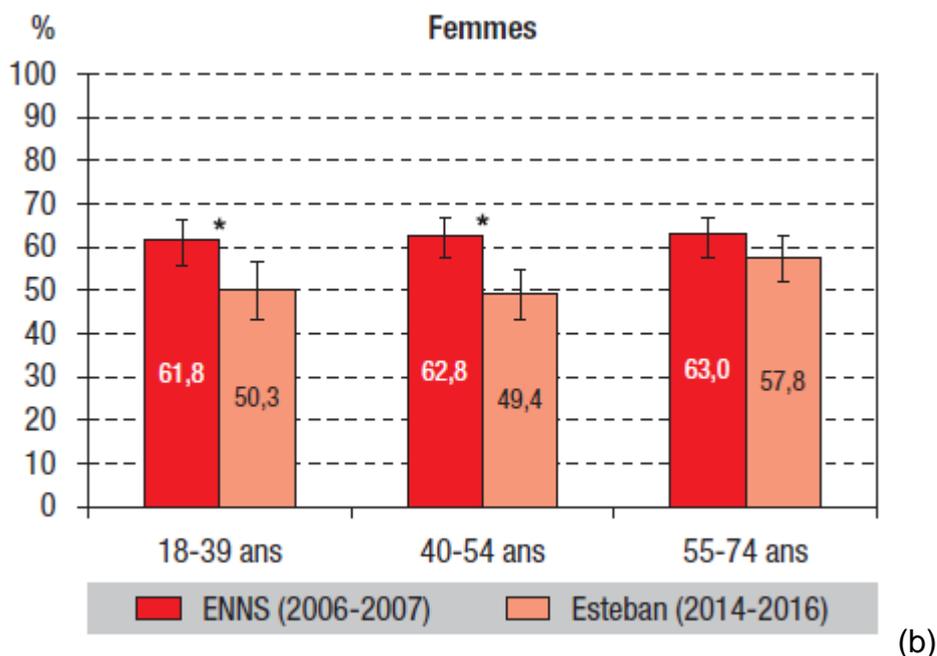
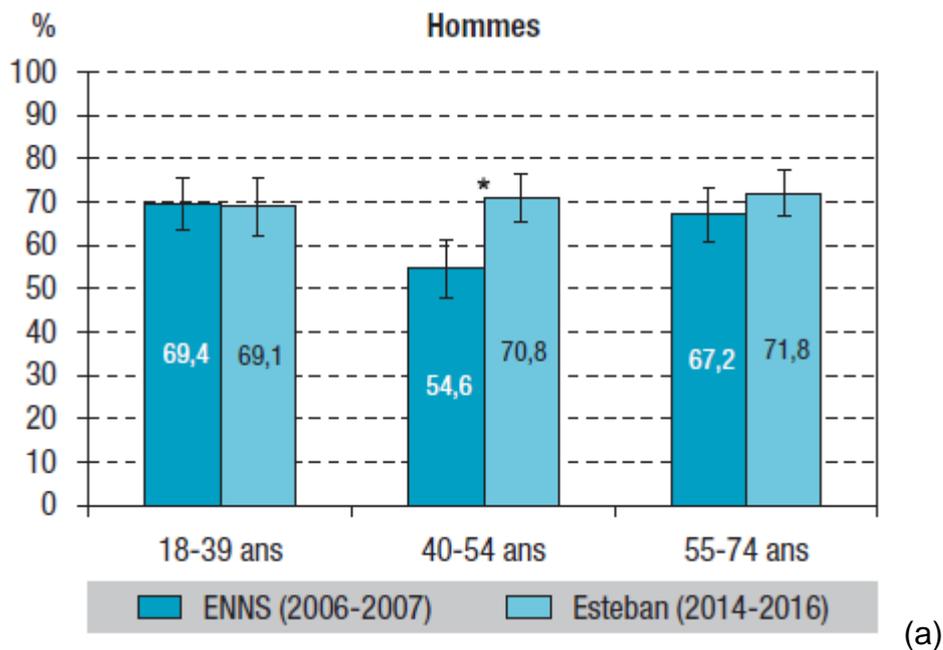
6. Sédentarité et activité physique

Une grande disparité de prévalence de la sédentarité et du niveau d'activité physique existe entre les hommes et les femmes. L'étude Esteban (2014-2016) révèle que les femmes sont les plus concernées par le manque d'activité physique : les recommandations de l'OMS en matière d'activité physique étaient atteintes par 70,6% [67,0-73,9] des hommes contre seulement 52,7% [49,3-56,1] des femmes ($p < 0,001$). Cette différence de prévalence selon le sexe se ressortait quelle que soit la classe d'âge étudiée comme illustré sur le graphique 6 (11).

En comparaison à l'étude ENNS (2006-2007), on a au cours de la période étudiée, une augmentation de la proportion d'hommes physiquement actifs de 10% ($p < 0,05$) alors que celles des femmes a chuté de 16% ($p < 0,001$) (11). Cette diminution du niveau d'activité physique chez la femme figurait dans toutes les classes d'âge.

La sédentarité augmente pour les deux sexes de manière significative dans toutes les tranches d'âge ($p < 0,001$) entre 2006-2007 et 2014-2016. Ainsi la proportion d'adultes passant trois heures ou plus devant un écran a atteint 80,1% [78,1-82,0] en

2014-2016 versus 53,2% [50,8-55,7] en 2006-2007. Cette augmentation était plus importante chez les femmes (+67%, $p<0,01$) que chez les hommes (+37%, $p<0,001$) et les femmes de 40-54 ans étaient les plus concernées (+113%, $p<0,001$) (11).

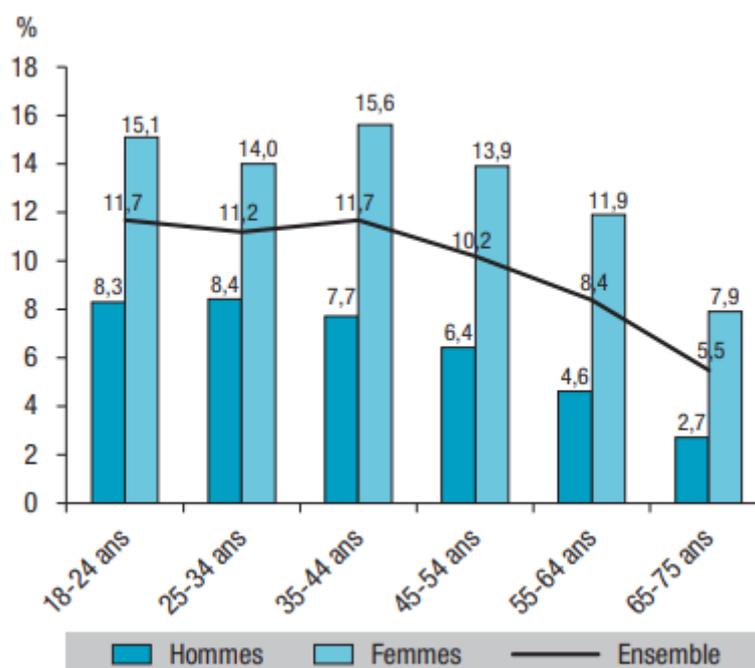


Graphique 6 : Evolution de la prévalence d'activité physique chez les hommes (a) et les femmes (b) selon la classe d'âge, entre ENNS (2006-2007) et Esteban (2014-2016) (11). *Evolution significative ($p<0,01$) (11).

7. Facteurs psychosociaux (dépression, anxiété et précarité)

La dépression et l'anxiété sont des facteurs de risque émergents ces dernières années, en particulier chez la femme.

La dépression concerne deux fois plus de femmes que d'hommes. Ces fortes disparités sont illustrées par le graphique 7 montrant la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé chez les 18-75 ans selon le sexe et la classe d'âge. Une augmentation significative de sa prévalence est constatée depuis 2010 chez les femmes (+2,7 points entre 2010-2017 ; $p < 0,001$) alors qu'elle reste stable chez l'homme. Chez les femmes, l'augmentation la plus importante est constatée chez les 35-44 ans (+5,5 points ; $p < 0,001$).



Graphique 7 : prévalence de l'épisode dépressif caractérisé déclaré au cours des 12 derniers mois chez les 18-75 ans selon le sexe et la classe d'âge, France métropolitaine, 2017 (12)

Les pensées suicidaires sont également plus fréquentes chez les femmes. En 2017, 5,4% des femmes âgées de 18-75 ans déclaraient avoir pensé à se suicider au cours des 12 derniers mois contre 4,0% des hommes ($p < 0,001$). Cette différence était visible dans le nombre de tentatives de suicide : 9,9% des femmes de 18-75 ans déclaraient en 2017 avoir tenté de se suicider au cours de leur vie contre 4,4% des hommes ($p < 0,001$). Une augmentation significative de sa prévalence est constatée

chez les femmes depuis 2005 (+2,3 points depuis 2005 ; $p < 0,001$) tandis qu'elle est restée stable chez les hommes entre 2014-2017 après avoir augmenté entre 2005 et 2014 (+1,9 points ; $p < 0,001$). (12)

Les troubles anxieux (anxiété généralisée, agoraphobie, phobie sociale, trouble panique et stress post-traumatique) concernent aussi une majorité de femme : 25% de femmes contre 17% d'homme en 2006. (13)

La précarité concerne davantage les femmes. Bien que leur taux d'emploi s'approche progressivement de celui des hommes, de nombreuses inégalités persistent, participant aux risques psycho-sociaux. Les femmes sont plus touchées par la pauvreté : en 2014, le taux de pauvreté des femmes excédait de 1,3 points celui des hommes. L'écart de salaire des hommes et des femmes (sans tenir compte du temps de travail, de l'expérience professionnelle ou du diplôme obtenu) restait de 18,4% en 2014. Le niveau de retraite reste bien moindre pour les femmes avec une pension moyenne inférieure de 39,3% en 2014 (1 007 euros pour les femmes contre 1 660 euros pour les hommes) même si l'écart se réduit au cours des générations. (14)

D. Complications hypertensives gravidiques et diabète gestationnel

En France, l'hypertension artérielle est la complication la plus fréquente pendant la grossesse (5 à 10% des grossesses). Lorsqu'elle apparaît après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et s'associe à l'apparition d'une protéinurie \geq à 0,3g/24h, on parle de prééclampsie (3 à 7% des grossesses). On estime que dans 10% des cas, la prééclampsie se complique en forme sévère c'est-à-dire d'une HTA sévère ($\geq 160/110$ mmHg) ou d'une atteinte viscérale (insuffisance rénale, protéinurie > 3 g/24h, œdème aigue du poumon, douleur en barre épigastrique persistante, Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count - HELLP, signes neurologiques persistants). Sans traitement curatif existant, une politique de prévention est indispensable. La prééclampsie sévère est responsable de 8% des décès maternels (15). Certains facteurs de risque ont été identifiés tels qu'un antécédent personnel ou familial de prééclampsie, la grossesse multiple, la nulliparité, certains facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (HTA, diabète,

obésité), l'insuffisance rénale, le syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK), un changement récent de partenaire sexuel ou une insuffisance d'exposition au sperme.

Le diabète gestationnel est en deuxième position des complications gravidiques, il concerne une grossesse sur dix. Sa prévalence est la plus importante chez les femmes âgées de 35 ans ou plus (14,2%), obèses (19,1%) ou avec un antécédent de diabète gestationnel (50,0%) (16). Il apparaît classiquement au cours de la deuxième partie de grossesse (période d'insulino-résistance physiologique). La principale complication pour le nouveau-né est la macrosomie. A long terme, on retrouve chez l'enfant un risque augmenté d'obésité et de diabète de type 2. Chez la mère, la complication la plus grave est la survenue d'une prééclampsie. A long terme, il est un signe avant-coureur d'anomalies métaboliques.

La prévalence de ces complications hypertensives gravidiques et de diabète gestationnelle augmente en France. En partie liée à des pratiques de dépistage plus importantes et à la modification des recommandations, cette augmentation de prévalence s'explique aussi par une modification du mode de vie.

II. Spécificités du risque cardiovasculaire chez la femme

La spécificité du risque cardiovasculaire chez la femme a longtemps été ignorée, les femmes ayant été largement sous-représentées dans la recherche clinique. Les études épidémiologiques mettent en évidence depuis quelques années des facteurs de risque dits « classiques » plus nocifs et/ou plus fréquents chez la femme. D'autres facteurs de risque dits « spécifiques » aux femmes émergent des données de la littérature.

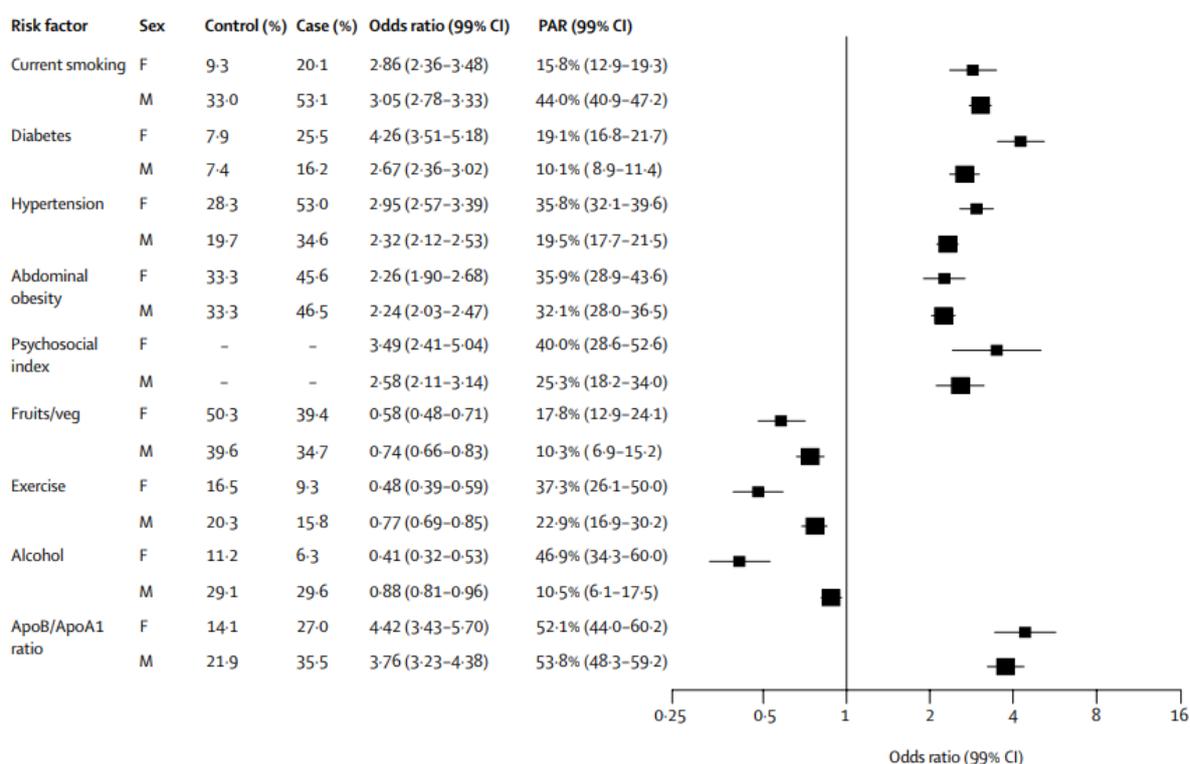
A. Un impact différent des facteurs de risque dits « classiques »

Outre une prévalence en augmentation et plus importante chez les femmes, certains facteurs de risque cardiovasculaire apparaissent plus « délétères » ou encore plus « toxiques » chez la femme que chez l'homme.

1. Sur le risque coronarien

L'étude fondatrice INTERHEART, menée dans 52 pays, publiée en 2004, a retrouvé une nocivité différente des facteurs de risque d'IDM selon le sexe (17). En utilisant des cas contrôles, des odds ratios similaires étaient obtenus chez les hommes et les femmes pour l'association d'IDM avec le tabagisme, les dyslipidémies et la consommation de fruits et légumes. Cependant, l'augmentation de risque associée à l'hypertension et au diabète, ainsi que l'effet protecteur de l'exercice physique et d'une consommation régulière et modérée d'alcool, apparaissaient plus importants chez la femme.

L'étude INTERHEART étudiait également la « Part du Risque Attribuable » (PAR) des différents facteurs de risque d'IDM selon le sexe. Le graphique 8 présente les résultats après ajustement sur l'âge, le sexe et la région géographique. Les dyslipidémies apparaissaient avec la plus grande PAR à la fois chez les hommes (53,8%) et les femmes (52,1%). Chez les hommes, le tabagisme était associé à 44% de PAR pour un IDM contre seulement 15,8% chez les femmes. A l'inverse, les facteurs psycho sociaux tels que le stress au travail ou à la maison, le stress financier ou encore la survenue d'un événement de vie majeur ces dernières années représentaient une plus forte contribution chez la femme (45,2%) comparé à l'homme (28,8%). L'hypertension artérielle présentait également une PAR plus importante chez la femme (29,0% vs 14,9%), en partie liée à une prévalence plus importante chez elles qui étaient en moyenne plus âgées (17).



Graphique 8 : association des facteurs de risque d'IDM chez les hommes et les femmes après ajustement à l'âge, le sexe et la région géographique selon l'étude INTERHEART. F=female, M=men, CI=intervall de confiance, PAR=population attributable risks (17).

Depuis plusieurs études ont confirmé une incidence et une mortalité cardiovasculaires plus élevées chez les femmes diabétiques que les hommes diabétiques. Le risque relatif de maladie coronaire fatale chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques apparaît ainsi 50% plus élevé chez les femmes (RR=3,5) que chez les hommes (RR=2,1) après ajustement sur l'âge et les autres facteurs de risque cardiovasculaire (18).

Le tabagisme chez la femme apparaît également particulièrement toxique pour les artères féminines dans plusieurs études. Fumer 3 à 4 cigarettes par jour multiplie par 3 le risque d'évènement cardiovasculaire chez la femme. Le risque de mortalité cardiovasculaire d'une femme fumeuse équivaut au risque d'une femme non fumeuse pesant 42kg de plus (19). Le tabagisme augmente de 25% le risque relatif de maladie coronaire chez la fumeuse par rapport au fumeur. La femme fumeuse présente son premier épisode d'IDM 13,7 ans plus tôt que la non fumeuse, contre 6,2 ans chez l'homme (20).

2. Sur le risque d'AVC

L'influence du sexe sur l'association des facteurs de risque cardiovasculaire et du risque d'AVC a été étudiée dans plusieurs analyses. Une revue de la littérature publiée en 2018 indique que certains facteurs de risque tels que le diabète, le syndrome métabolique, la fibrillation atriale et la migraine sont des facteurs prédicteurs plus importants du risque d'AVC ischémique chez la femme que chez l'homme. L'association entre AVC ischémique et l'hypertension artérielle semble liée à l'âge : le risque apparaît plus important chez l'homme jusqu'à 65 ans puis le rapport semble s'inverser (21). Dans une méta analyse de 2013, le tabagisme semble avoir un impact similaire dans les deux sexes (22).

Plus récemment une analyse publiée en 2019 basée sur la cohorte américaine REGARDS, rassemblant 25 789 patients, confirme une association plus importante de la pression artérielle systolique (femmes : hazard ratio [HR]=1,13 [95% CI, 1,05-1,22]; hommes : 1,04 [95% CI, 0,97-1,11]; $p=0,099$), du diabète (femmes : HR=1,84 [95% CI, 1,35-2,52]; hommes : 1,13 [95% CI, 0,86-1,49]; $p=0,02$), et des cardiopathies ischémiques (femmes : HR=1,76 [95% CI, 1,30-2,39]; hommes : 1,26 [95% CI, 0,99-1,60]; $p=0,09$) avec le risque d'AVC chez les femmes comparé aux hommes (23).

B. Des facteurs de risque dits « spécifiques »

La vie d'une femme est ponctuée par des modifications hormonales, de la ménarche à la ménopause, jouant un rôle sur le risque cardiovasculaire.

1. Ménarche

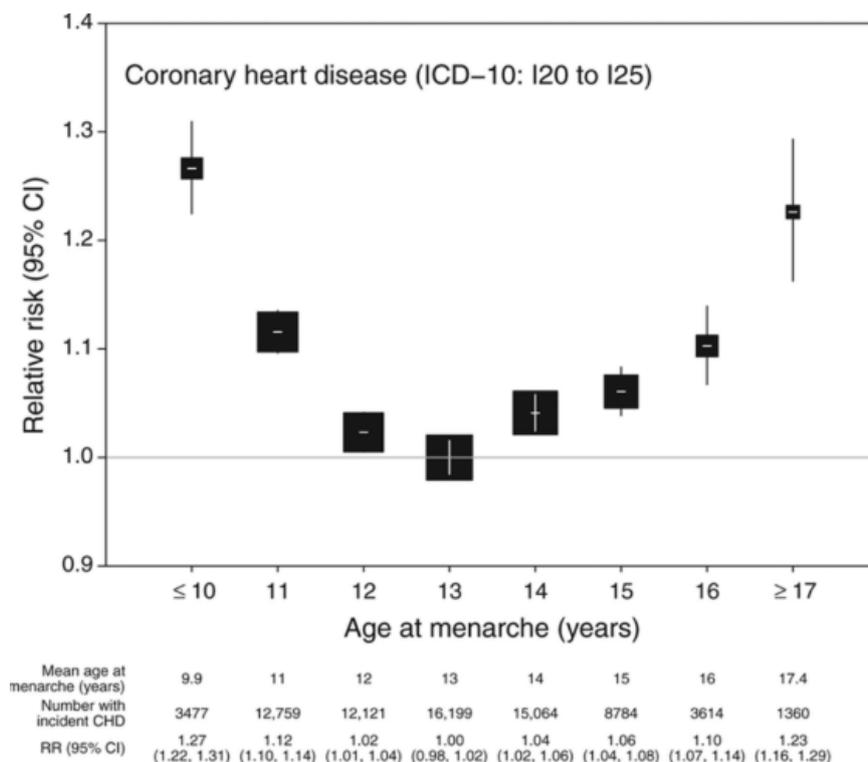
La survenue précoce et/ou tardive de la ménarche semble liée à un risque accru d'évènements cardiovasculaires.

Une étude prospective a ainsi été menée au Royaume-Uni auprès de 1,2 million de femmes (âge moyen de 56 +/- 5 ans) sans antécédent cardiovasculaire avec un âge de ménarche à 13 ans pour 25% de la population étudiée, ≤ 10 ans pour 4% et ≥ 17 ans pour 1%. Le risque relatif de l'incidence d'une maladie coronarienne en fonction de l'âge est illustré par le graphique 9. Le risque relatif de présenter une maladie coronarienne était de 1,27 (IC 1,22-1,31 ; $p<0,0001$) chez les femmes ayant présenté une ménarche avant 10 ans par rapport à celles qui en avaient présentée à l'âge de

13 ans. A l'inverse chez les femmes ayant présenté une ménarche à 17 ans ou plus, le RR était de 1,23 (IC 1,16-1,30 ; $p < 0,0001$) par rapport à celles qui en avaient présentée à l'âge de 13 ans (24) . Les auteurs avancent différentes explications à cette augmentation de risque.

Dans la cohorte étudiée et d'autres issues de la littérature, les femmes ayant eu une ménarche précoce présentent d'une part une pression artérielle plus élevée et d'autre part, plus fréquemment un diabète ou une hypercholestérolémie. Cela suggère que la ménarche précoce augmente le risque de maladie coronarienne à travers une altération de l'homéostasie du glucose, du cholestérol et de la pression artérielle.

Concernant la ménarche tardive, dans la littérature, une étude décrit une association avec l'augmentation du diamètre de l'artère brachiale et une réduction de la vasorelaxation suggérant une athérosclérose systémique sub-clinique (25).



Graphique 9 : Risque relatif et IC (95%) de l'incidence de la maladie coronarienne en fonction de l'âge de la ménarche. La catégorie de référence est la ménarche à 13 ans. L'aire du carré est inversement proportionnelle à la variation du log risque. (24)

2. Contraception oestro-progestative (OP)

La prise prolongée d'une contraception combinée augmente les chiffres tensionnels chez un grand nombre de femmes et influe sur d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Dans une étude de cohorte prospective menée aux Etats-Unis auprès de 68 297 femmes sans antécédent cardiovasculaire, comparé aux femmes qui n'avaient jamais utilisé de contraception combinée, le risque relatif ajusté à l'âge de présenter une hypertension artérielle était de 1,5 (95% ; IC=1,2-1,8) chez les femmes sous contraception OP et de 1,1 (95% ; IC= 1,0-1,4) chez les femmes qui l'avait été. Il est donc trouvé un risque significativement plus important de présenter une hypertension artérielle sous contraception OP, décroissant rapidement à son arrêt (26).

Plus largement, une large méta-analyse de la littérature regroupant les études menées de 1980 à 2002 retrouvait chez les femmes utilisant un OP à faibles doses (<50µg d'éthinyl-estradiol), actuel ou arrêté depuis moins de 3 mois, un odds ratio à 1,84 (95% ; IC=1,38-2,44) pour les IDM et à 2,12 (95% ; IC=1,56-2,86) pour les AVC ischémiques. Concernant les OP de 3^e génération, le risque était augmenté seulement pour les AVC ischémiques avec un OR à 2,03 (95% ; IC=1,25-3,57) (27).

3. Evénements gravidiques

La grossesse apparait comme un véritable test cardiovasculaire à l'effort. Par son action sur la fonction endothéliale, l'inflammation et l'hémostase, elle induit un stress à la fois vasculaire et métabolique. Certaines complications obstétricales apparaissent ainsi comme des marqueurs précoces d'évènements cardiovasculaires mais aussi comme de véritables facteurs de risque cardiovasculaire. Fenêtre sur l'avenir, la grossesse est l'occasion d'évaluer le risque de maladie cardiovasculaire de la femme à plus long terme.

- Hypertension artérielle gravidique

La plupart des femmes normalisent leur pression artérielle une semaine après l'accouchement. Cependant plusieurs études ont montré qu'il persistait chez ces

femmes un risque plus important de présenter un évènement cardiovasculaire au cours de leur vie.

Dans une étude danoise menée auprès de 1,5 millions de femmes, on retrouve au cours de la première année suivant l'accouchement, un risque d'hypertension artérielle 12 à 25 fois plus élevé chez les femmes ayant présenté une hypertension gravidique comparé aux femmes ayant eu une grossesse normotensive. Ce rapport restait trois fois plus élevé 1 à 10 ans après l'accouchement, et deux fois plus élevé à 20 ans. (28)

Une étude finlandaise sur une cohorte de 12 055 femmes suivies pendant 39 ans a permis de confirmer un risque augmenté d'hypertension artérielle et plus largement de maladie cardiovasculaire chez ces femmes aux antécédents d'hypertension gravidique. (29)

Récemment ces données ont été confirmées par une étude norvégienne menée auprès de 617 589 femmes avec un suivi médian de 14 ans. Les femmes ayant présenté une hypertension gravidique durant leur première grossesse avaient un risque significativement plus important de développer une maladie cardiovasculaire par rapport aux femmes sans notion d'hypertension gravidique (HR=1,8 ; IC=1,7-2,0 ; $p<0,05$). (30)

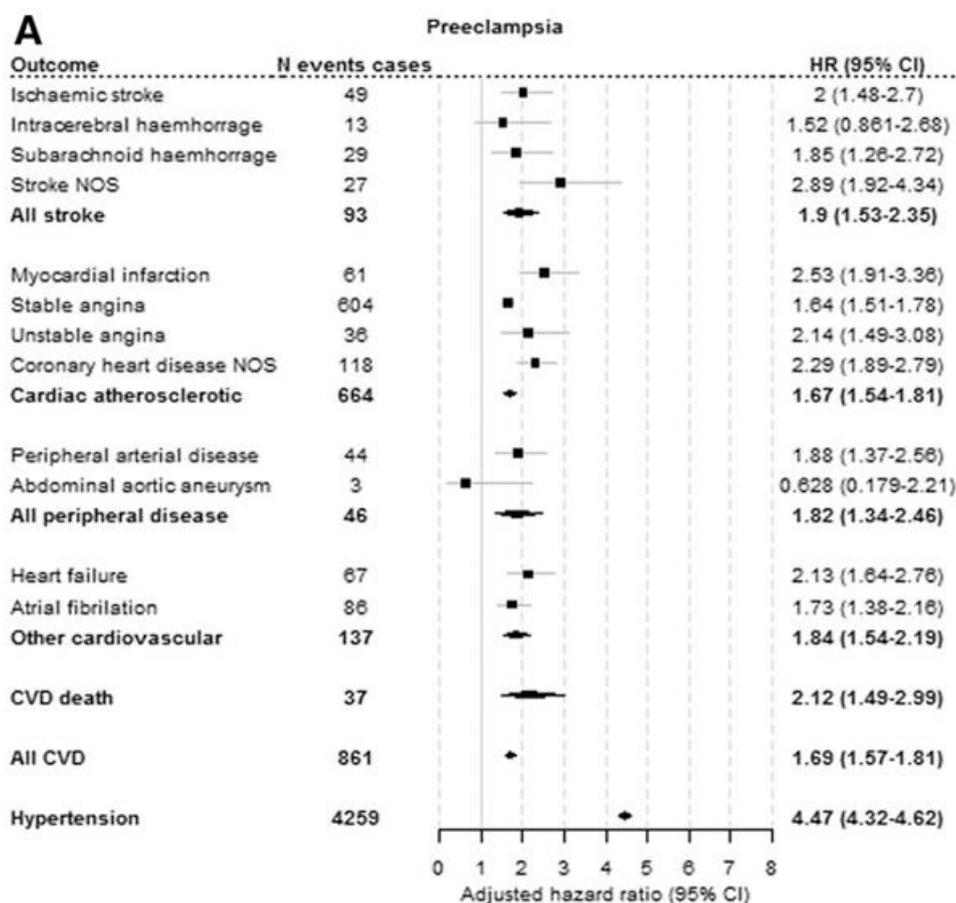
- Prééclampsie

La prééclampsie est une des principales complications maternelles et des premières causes de mortalité maternelle (jusqu'à 15%). De nombreuses études ont retrouvé un lien entre la prééclampsie et un risque augmenté de maladie cardiovasculaire.

Une méta-analyse publiée en 2017, regroupant plus de 258 000 femmes ayant eu une prééclampsie, retrouve un risque de mortalité cardiovasculaire significativement plus important comparé aux femmes exempts d'antécédent de prééclampsie (RR=4,19 ; IC=2,09-8,38 ; $p<0,05$) mais également un risque augmenté de coronaropathie (RR=2,50 ; IC=1,43-4,37 ; $p<0,05$), d'insuffisance cardiaque (RR=4,19 ; IC=2,09-8,38 ; $p<0,05$) et d'AVC (RR=1,81 ; IC=1,29-2,55 ; $p<0,05$). (31)

Plus récemment une étude publiée en 2019, menée sur la population anglaise auprès de 1,3 millions de femmes, suivies pendant 20 ans, retrouve une différence

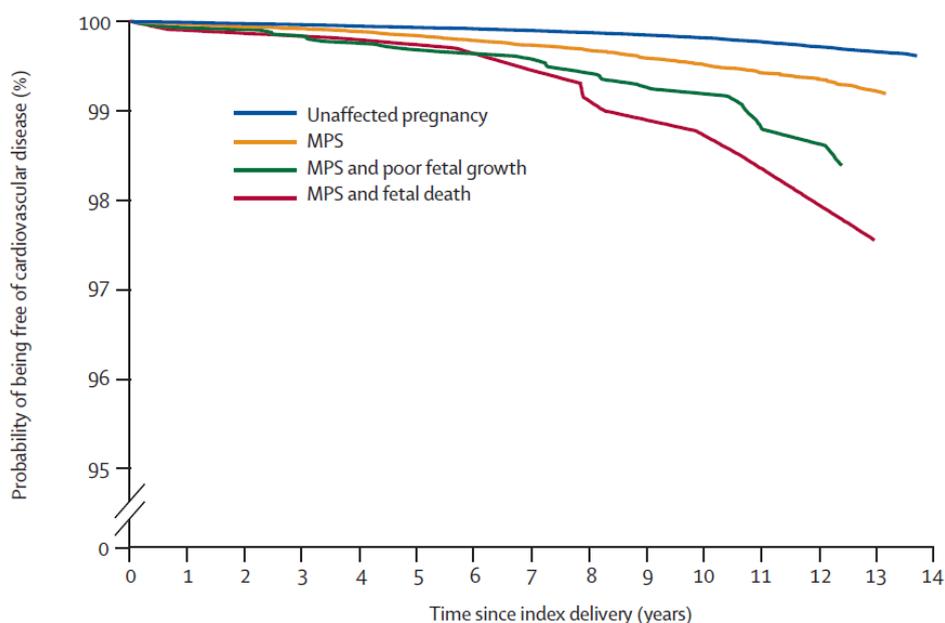
significative pour tous les événements cardiovasculaires étudiés comme illustré sur le graphique 10. Comparé aux femmes sans prééclampsie, les femmes ayant eu une grossesse compliquée d'une prééclampsie avaient un hazard ratio augmenté pour les AVC, les événements coronaires, les événements artériels périphériques, les insuffisances cardiaques et la mortalité cardiovasculaire. Ces différences dans les courbes d'incidence cumulée selon le statut prééclamptique apparaissaient après seulement un an de post-partum. L'évènement cardiovasculaire survient ainsi 8 à 10 ans plus tôt en cas de prééclampsie par rapport à une grossesse normale. (32)



Graphique 10 : Graphique en forêt des hazard ratios ajustés (IC à 95%) décrivant l'association entre prééclampsie et chaque maladie cardiovasculaire étudiée. Tous les HRs ont été ajustés notamment selon l'origine ethnique de la mère, l'âge maternel, le diabète gestationnel, une hypertension pré-existante, NOS signifie « not otherwise specified ». (32)

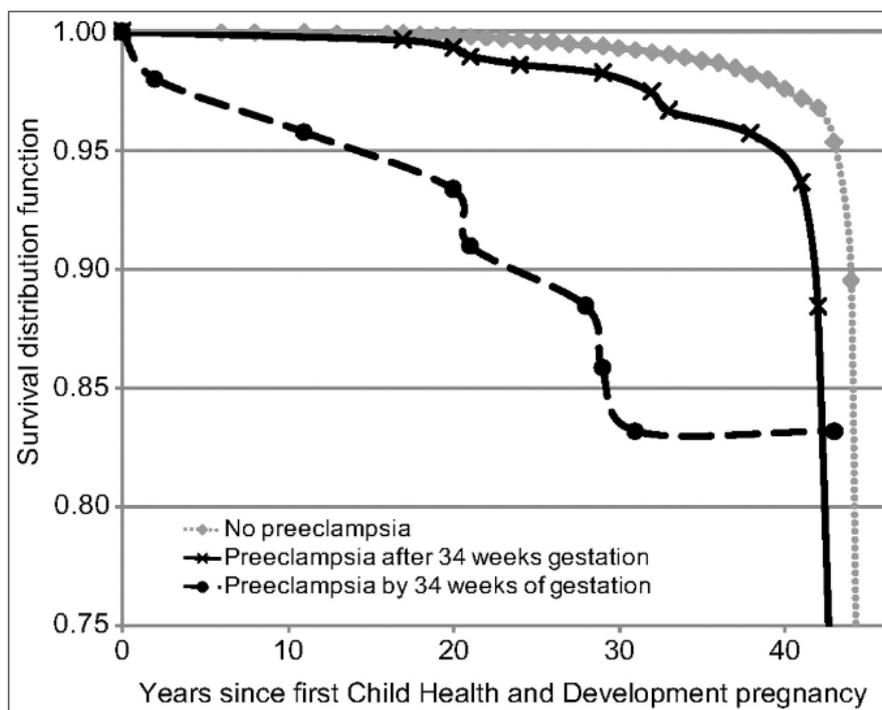
La sévérité de la prééclampsie apparaît également comme un facteur majorant le risque de survenue d'une maladie cardiovasculaire. Une étude canadienne publiée en 2005, menée auprès d'un million de femmes, a étudié la santé cardiovasculaire

des femmes après un syndrome placentaire maternel (prééclampsie, hypertension gestationnelle, décollement placentaire ou infarctus placentaire). Il est retrouvé un risque augmenté de maladie cardiovasculaire chez ces femmes, même après ajustement. Cette différence restait significative pour tous les sous-types de syndrome placentaire maternel et apparaissait plus importante chez les femmes qui avaient présenté un syndrome placentaire maternel avec retard de croissance fœtal ou mort fœtale in utero comme illustré sur le graphique 11. (33)



Graphique 11 : Risque de présenter une maladie cardiovasculaire prématurée selon la sévérité du syndrome placentaire maternel. MPS=maternal placental syndromes (33)

L'association la plus importante entre la prééclampsie et la mortalité cardiovasculaire est observée pour les prééclampsies survenant avant 34 SA. Une étude américaine publiée en 2010, menée auprès de 14 403 femmes, retrouve un risque de mortalité cardiovasculaire 9,5 fois plus important chez les femmes ayant eu une prééclampsie avant 34 SA (HR 9,54 ; IC=4,50-20,26 ; 95%). Le graphique 12 illustre la courbe de survie de Kaplan-Meier selon l'âge gestationnel lors de la prééclampsie. (34)



Graphique 12 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de la mortalité cardiovasculaire selon l'âge gestationnel lors de la prééclampsie. Analyse de survie basée sur 14 403 femmes et 266 événements cardiovasculaires mortels. Différence significative pour tous les groupes. (34)

La physiopathologie exacte sous-jacente de ce risque cardiovasculaire majoré reste inconnue. Il n'a pas encore été déterminé si le risque augmenté était lié directement à la prééclampsie ou aux facteurs de risque présents avant la grossesse mais les deux hypothèses sont probablement intriquées.

- Diabète gestationnel

Quelques études suggèrent un risque cardiovasculaire accru après la survenue d'un diabète gestationnel.

Dès 2009 une première méta-analyse regroupant 675 455 femmes montre un risque 7,43 fois plus élevé de présenter un diabète de type 2 après la survenue d'un diabète gestationnel (RR=7,43 ; IC=4,79-11,51 ; $p < 0,05$) (35). Une nouvelle méta-analyse publiée en 2019, regroupant plus de 5 millions de femmes, retrouve un risque deux fois plus important de présenter une maladie cardiovasculaire (IDM et AVC) après la survenue d'un diabète gestationnel (RR=1,98 ; IC=1,57-2,50 ; $p < 0,05$). Ce risque apparaît dès la première décade du postpartum où il s'élève à 2,3 (RR=2,31 ;

IC=1,57-3,39 ; $p < 0,05$). De plus, ce risque n'est pas dépendant de la survenue d'un diabète de type 2 intercurrent. En effet si on ne considère que les femmes n'ayant pas développé de diabète de type 2, l'antécédent de diabète gestationnel reste associé à 56% de risque en plus de présenter un évènement cardiovasculaire (RR=1,56 ; IC=1,04-2,32 ; $p < 0,05$). (36)

- Fausse couche spontanée

Les femmes ayant présenté une ou plusieurs fausses couches spontanées semblent présenter plus de risque d'évènements cardiovasculaires. Une étude danoise se basant sur une cohorte de plus d'un million de femmes, a permis d'associer les fausses couches spontanées avec un accroissement de l'incidence des IDM, des AVC et d'hypertension néphrovasculaire, avec des rapports d'incidence respectivement de 2,69 (IC 95% ; 2,06-3,50), 1,74 (1,32-2,28) et 2,42 (1,59-3,69). (37)

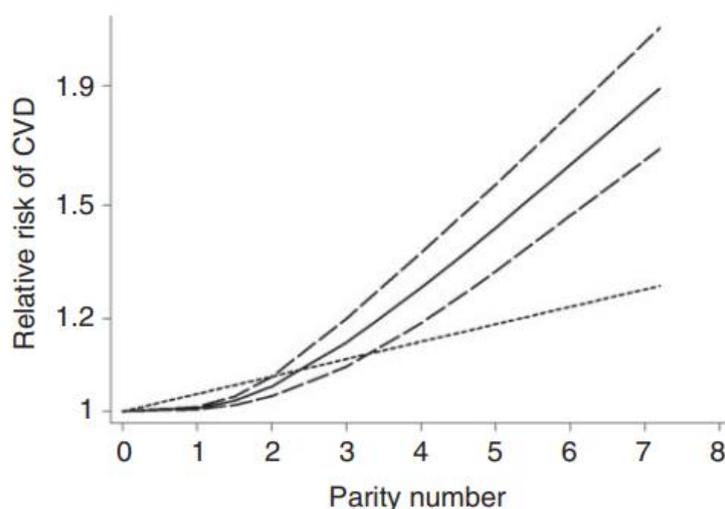
- Naissance prématurée

Plusieurs études tendent à montrer une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires chez les femmes ayant présenté un accouchement prématuré (moins de 37 SA). Dans une revue systématique de la littérature publiée en 2016, les auteurs retrouvaient, après un accouchement prématuré spontané, une augmentation du risque de présenter un IDM (HR=1,38 ; 95% CI 1,22-1,57) ou un AVC (HR=1,71 ; 95% CI 1,53-1,91) qu'il soit fatal ou non (38). Toutes les études de cohortes répertoriées retrouvaient un effet positif. Dernièrement une équipe suédoise a publié une étude de cohorte réunissant plus de 2 millions de femmes. Dans les 10 ans suivant un accouchement prématuré, le risque d'IDM apparaissait augmenté même après ajustement (âge maternel et facteurs de risque cardiovasculaire) avec un aHR à 2,47 (95% IC=2,16-2,82). Par ailleurs, plus l'accouchement était précoce, plus le risque d'IDM augmentait pour atteindre un aHR à 4,04 pour les naissances prématurées extrêmes (22 à 27 SA ; 95% IC=2,69-6,08) (39).

- Gestité et parité

Plusieurs études ont retrouvé une association entre la parité et le risque cardiovasculaire. En 2018, une méta-analyse regroupant dix études de cohorte

(incluant près de 3 millions de femmes) suggère cette association. En comparaison avec les nullipares, les femmes ayant eu au moins un enfant présentent un risque d'évènement cardiovasculaire significativement augmenté (RR=1,14 ; IC=1,09-1,18 ; p=0,002). Dans l'analyse dose-réponse, une relation non linéaire en forme de J est retrouvée entre le nombre de parité et le risque d'évènements cardiovasculaires comme illustré sur le graphique 13 (40).



Graphique 13 : Relation dose-réponse entre le nombre de parité et le risque d'évènements cardiovasculaires. CVD=cardiovascular disease. (40)

Les changements hormonaux durant la grossesse et la période périnatale semblent donc exercer de véritables modifications sur le système cardiovasculaire à la fois par des changements hémodynamiques, un stress oxydatif et d'autres facteurs gestationnels.

4. Ménopause

La ménopause, de par la perte de l'effet protecteur des œstrogènes naturels, constitue un véritable tournant dans la vie d'une femme. En effet la période de péri-ménopause est marquée par de nombreuses modifications hormonales et physiologiques.

Il existe une prise de poids significative (2 à 2,5 kg après 3 ans en moyenne) en comparaisons aux femmes pré-ménopausées du même âge (41). La dépense

énergétique décroît. La répartition des graisses change pour devenir principalement viscérale. Cette répartition dite androïde favorise l'insulino-résistance. La prévalence du diabète augmente. Les taux de cholestérol total, des triglycérides et du LDL cholestérol augmentent tandis que le taux de HDL cholestérol diminue. La prévalence de l'hypertension artérielle augmente, en partie liée à une augmentation de la rigidité artérielle. Tous ces changements sont responsables d'une augmentation de la prévalence du syndrome métabolique.

L'incidence des évènements cardiovasculaires chez la femme tend alors à rejoindre celui des hommes (42). Cependant la contribution des multiples facteurs de risque cardiovasculaire observés à la ménopause reste difficile à évaluer. Plusieurs études semblent montrer que la ménopause est un véritable marqueur de risque cardio-métabolique indépendant de l'âge. La prématurité de la ménopause (ou insuffisance ovarienne précoce), le plus souvent définie dans les études par une ménopause avant 40 ans (consensus d'experts de la société française d'HTA « HTA, hormones et femmes », www.sfhta.eu), apparaît comme un facteur de risque de maladie cardiovasculaire indépendant. Une étude de cohorte au Royaume-Uni, menée auprès de 144 260 femmes âgées de 40 à 69 ans, retrouvait un risque augmenté à 7 ans d'évènements cardiovasculaires chez les femmes ménopausées avant 40 ans. Une ménopause prématurée naturelle ou chirurgicale était associée de façon indépendante à la survenue d'une maladie cardiovasculaire après ajustement des principaux facteurs de risque cardiovasculaire connus avec un hazard ratio respectivement de 1,36 (IC 1,19-1,56 ; $p < 0,001$) et 1,87 (IC=1,36-2,58 ; $p < 0,001$) (43).

5. Traitement hormonal ménopause (THM)

Initialement prévu pour contrôler les symptômes climatiques, le THM a été un temps utilisé pour la prévention des maladies cardiovasculaires.

L'étude WHI (World Health Initiative) publiée en 2002, menée auprès de 16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans montre pour la première fois un effet néfaste du THM lié à une augmentation significative d'évènements cardiovasculaires, évènements thromboemboliques et de cancer du sein (44). Néanmoins une étude post-hoc publiée en 2007 précisait que les patientes incluses étaient ménopausées

depuis plus de 10 ans et présentaient des comorbidités cardiovasculaires pour la majorité d'entre elles (45).

Des études plus récentes ont depuis montré une diminution du risque cardiovasculaire, sans augmentation de la survenue de cancer du sein, chez les femmes débutant un THM moins de 10 ans après le début de la ménopause. On parle de fenêtre d'intervention thérapeutique.

En 2012, pour la première fois est publiée une étude randomisée menée auprès de mille femmes en bonne santé et récemment ménopausées, comparant un groupe traitement sous THM à un groupe contrôle. Après 10 ans de traitement, il a été retrouvé une diminution du nombre d'évènements cardiovasculaires (décès, IDM ou insuffisance cardiaque) dans le groupe THM (HR=0,48 ; IC=0,26-0,87 ; $p<0,05$) sans augmentation de la prévalence du cancer du sein (46).

En 2015 une étude Cochrane regroupant 19 études randomisées contrôlées (dont l'étude danoise de 2012) confirme un bénéfice du THM dans l'analyse en sous-groupe des femmes ménopausées depuis moins de 10 ans. Ces dernières présentaient un taux de mortalité diminué (RR=0,70 ; IC=0,52-0,95 ; $p<0,05$) et une diminution des IDM fatals ou non (RR=0,52 ; IC=0,29-0,96 ; $p<0,05$). (47)

La société française d'HTA a publiée en 2018 un consensus d'experts : « HTA, hormones et femmes » (www.sfhta.eu). Les experts recommandent d'évaluer le risque cardiovasculaire lié à l'instauration d'un THM : l'âge de la patiente (>60ans), l'ancienneté de la ménopause (>10 ans), l'absence de contrôle tensionnel et un niveau de risque cardiovasculaire élevé à très élevé. Par ailleurs il n'est pas recommandé de prescrire un THM chez une femme hypertendue de plus de 60 ans et dont la ménopause date de plus de 10 ans, quel que soit son niveau de risque cardiovasculaire.

6. **Syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK)**

Il s'agit d'une des endocrinopathies les plus fréquentes chez la femme en âge de procréer caractérisée par une irrégularité des cycles menstruels et une hyperandrogénie. Le polymorphisme génétique étant important, les femmes peuvent présenter un tableau clinique très variable : obésité, dyslipidémie, résistance à

l'insuline ou encore syndrome d'apnée du sommeil. Une prédisposition aux maladies cardiovasculaires semble donc exister.

Une méta-analyse regroupant les études observationnelles jusqu'en avril 2018 a permis de comparer la prévalence des événements cardiovasculaires selon la présence d'un SOPK chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes ménopausées en comparaison à un groupe contrôle en bonne santé. L'étude a montré un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'un SOPK en âge de procréer comparé au groupe contrôle (HR=1,43 ; IC=1,27-1,61 ; $p<0,05$) alors qu'il n'existait pas de différence significative chez les femmes ménopausées atteintes d'un SOPK (HR=1,03 ; IC=0,41-2,59 ; $p<0,05$). (48) Le SOPK n'apparaît donc plus statistiquement significatif par rapport aux autres facteurs de risque cardiovasculaire classiques qui augmentent à la ménopause.

C. Stratification du risque cardiovasculaire de la femme

Un nombre important de modèles de risque multivariés ont été créés pour estimer le risque de survenu d'un événement cardiovasculaire chez les individus en prévention primaire. Fondées sur des cohortes composées majoritairement d'hommes, les spécificités liées aux femmes ont longtemps été oubliées.

1. Scores non spécifiques

De nombreux scores ont été étudiés. Cependant ils ne prennent pas ou peu en compte les spécificités du risque cardiovasculaire de la femme et ont souvent été développés sur des populations composées majoritairement d'hommes.

Le **score de Framingham**, l'un des plus anciens, était le premier à se fonder sur une grande étude dont la population finale comportait plus de la moitié de femmes. Néanmoins ce score sous-estime le risque cardiovasculaire chez la femme. Dans une étude américaine portant sur près de 2500 femmes asymptomatiques non diabétiques (55 +/- 10 ans), 84% des femmes avec un score calcique significatif (CAC>75th percentile) étaient classées en risque bas, tandis que seulement 16% des femmes étaient considérées à risque intermédiaire et aucune à haut risque (49).

En Europe, le score le plus utilisé est l'**ESC-SCORE** (Systematic COronary Risk Evaluation) (50). Néanmoins il tend également à sous-estimer leur risque cardiovasculaire (51). Cela peut s'expliquer en partie par l'absence de prise en compte de certains facteurs d'avantage néfastes chez la femme tel que les facteurs psychosociaux. Ces réserves sont d'autant plus justifiées que l'étude fondatrice comprenait une majorité d'hommes et qu'en France aucune femme n'avait été incluse.

2. Développement de stratifications adaptées aux femmes

Les recommandations des différentes sociétés savantes commencent progressivement à intégrer ces différences de sexe dans les stratifications du risque cardiovasculaire.

L'**American Heart Association** (AHA) a publié en 2011 la première stratification prenant en compte les spécificités de la femme (facteurs hormonaux et différences de prévalence des facteurs de risque communs) bien qu'il ne s'agisse pas d'un score de risque (52). L'**European Society of Cardiology** (ESC) intègre en 2016 dans ses recommandations une section consacrée aux spécificités de la femme (antécédents d'hypertension artérielle gravidique, de diabète gestationnel, de prééclampsie, d'accouchement prématuré, de SOPK et de ménopause prématurée) sans les intégrer dans les scores de risque pour le moment.

La **Société Française d'HTA** a publiée en 2018 une stratification du risque cardiovasculaire de la femme détaillée sur la figure 1. Elaborée par un groupe d'experts, cette stratification se fonde sur la stratification du risque cardiovasculaire de l'AHA et de l'ESC, de la stratification du risque cardiovasculaire chez le sujet hypertendu de l'ESH/ESC (2018), des recommandations de la Société Endocrinienne sur la ménopause (2015) et de la stratification de la Haute autorité de santé (HAS) en 2017. Dans ces recommandations, les experts tiennent compte des facteurs de risque traditionnels mais également des antécédents gynéco-obstétricaux et des facteurs de risque émergents chez la femme (53).

Catégorie de risque à 10 ans	Critères	
Risque CV élevé à très élevé (au moins un des éléments suivants)	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Maladie coronaire ou cérébro-vasculaire ✦ Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; artériopathie des artères rénales ou des artères digestives ; anévrisme de l'aorte abdominale ✦ Fibrillation atriale ✦ Plaque d'athérome significative documentée (sténose $\geq 50\%$) ✦ Insuffisance rénale modérée (CKD-eDFG : 30-50 mL/min/1,73m²) ou sévère (CKD-eDFG < 30 mL/min/1,73m²) ; et/ou ratio albumine/créatinine urinaire > 30 mg/g ✦ Diabète, avec ou sans atteinte d'organe cible ✦ Hypercholestérolémie sévère familiale (> 310 mg/dl) ✦ HTA de grade 3 (PA $\geq 180/110$ mm Hg) ou avec hypertrophie ventriculaire gauche ✦ Risque cardio-vasculaire selon le SCORE $\geq 5\%$ 	
Risque CV à préciser par un avis cardio-vasculaire (au moins un des éléments suivants)	<p style="text-align: center;">Facteurs de risque majeurs</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Tabagisme actif ou arrêté < 3 ans*+++ ✦ HTA grade 1 ou 2 non traitée, ou traitée et non contrôlée ✦ Dyslipidémie traitée ou non traitée ✦ Antécédent familial de maladie cardio-vasculaire au 1^{er} degré < 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme ✦ Antécédent familial d'AVC eu 1^{er} degré < 45 ans ✦ Obésité abdominale (circonférence abdominale ≥ 88 cm) 	<p style="text-align: center;">Autres facteurs ou situations à risque dont certains spécifiques chez la femme**</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ Antécédents d'HTA de la grossesse (HTA gravidique, pré-éclampsie, HELLP syndrome) et/ou de diabète gestationnel** ✦ Migraine avec aura** ✦ Ménopause (surtout si < 40 ans)** ✦ Syndrome métabolique ✦ Athérosclérose infra-clinique (plaque d'athérome) de découverte fortuite non significative < 50 %) ✦ Maladie systémique auto-immune ✦ Maladie inflammatoire chronique ✦ Sédentarité ✦ Désadaptation cardio-vasculaire à l'effort
Risque CV faible à modéré	<ul style="list-style-type: none"> ✦ HTA grade 1 ou grade 2 traitée et contrôlée, sans autre facteur de risque cardio-vasculaire ✦ Risque cardio-vasculaire selon le SCORE < 5 % 	
<p>*Le tabagisme est le 1^{er} facteur de risque majeur d'accident coronaire chez la femme de moins de 55 ans La femme est en situation optimale de santé CV si elle n'a aucun facteur ou situation à risque et une hygiène de vie parfaite</p>		
<p><small>Mosca L. et al. Recommandations AHA sur le risque cardio-vasculaire de femme; Buschnell et al. Recommandations AHA sur l'AVC de la femme. Stratification du risque cardio-vasculaire HAS 2017 ; Stratification du risque cardio-vasculaire de l'hypercentendu ESH/ESC 2018 ; Recommandation sur la prévention cardio-vasculaire ESC 2016 ; Recommandations de la Société Endocrinienne sur la ménopause 2015</small></p>		

Figure 1 : Stratification Française spécifique du risque cardiovasculaire artériel chez la femme. CV=cardiovasculaire (53)

D. Parcours de soins « cœur artères et femmes »

Devant ces différents constats, le parcours « cœur artères et femmes » a été créé en 2013 au CHU de Lille sous l'égide du Pr Claire MOUNIER VEHIER. Il s'agit d'un parcours de santé cardio-gynécologique. L'objectif de ce parcours est d'améliorer la prise en charge des femmes à risque cardiovasculaire par une meilleure coordination entre la ville et l'hôpital et une meilleure coopération entre les différentes spécialités (médecin généraliste, gynécologue, diabétologue, néphrologue, cardiologue, médecin vasculaire, ophtalmologue, diététicien, tabacologue).

Ce parcours s'inscrit à différents moments de la vie hormonale d'une femme : initiation ou réévaluation d'une contraception, programmation et suivi d'une grossesse, ménopause et introduction d'un THM.

Les avantages de ce parcours sont l'amélioration à la fois de l'éducation de la femme, l'optimisation des facteurs de risque modifiables, du traitement médical et le dépistage des maladies cardiovasculaires. Ce parcours permet également de sensibiliser les médecins généralistes aux spécificités du risque cardiovasculaire de la femme.

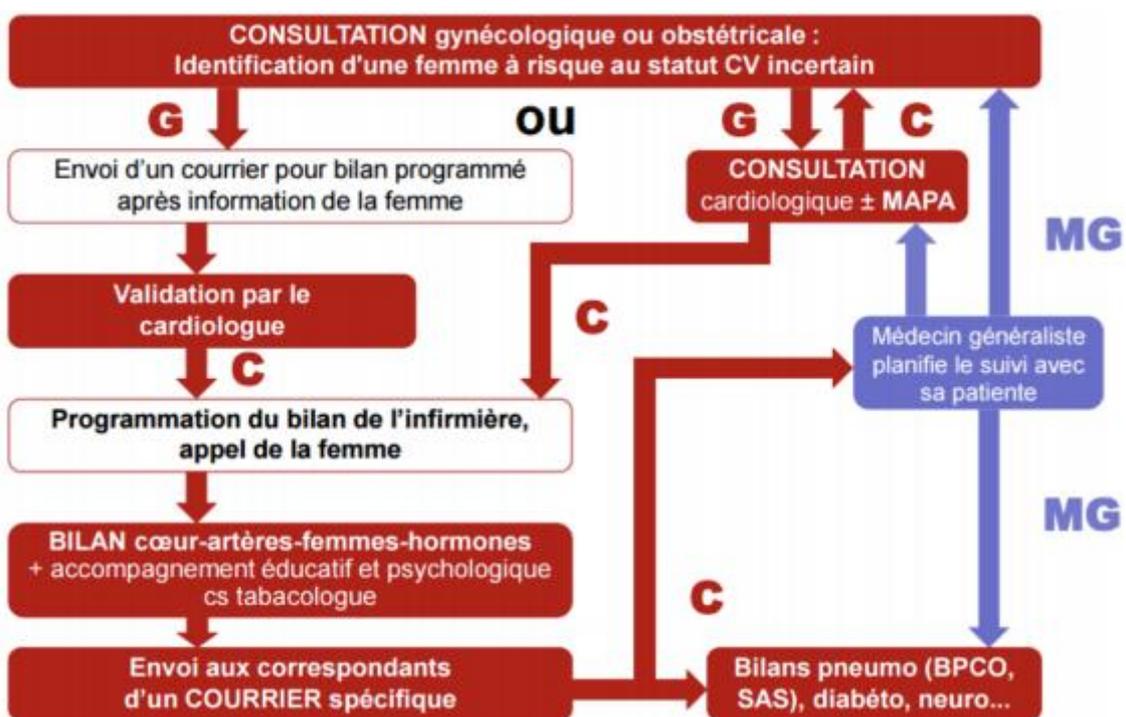


Figure 2 : Parcours « cœurs artères et femmes ». G=gynécologue, C=cardiologue, MG=médecin généraliste.

Les études épidémiologiques menées depuis quelques années sur la population de femmes vues en consultation dans le cadre du parcours « cœur, artères et femmes » ou hospitalisées pour un bilan d'HTA ou un bilan vasculaire ont permis d'améliorer les connaissances des spécificités du risque cardiovasculaire de la femme. C'est dans cette continuité que s'inscrit ce travail de recherche.

Les complications obstétricales que sont l'hypertension gravidique et le diabète gestationnel sont de plus en plus fréquentes ces dernières années avec notamment l'évolution des modes de vie. Les dernières études effectuées retrouvent un risque

augmenté de maladie cardiovasculaire chez ces femmes. Devant ces constats, notre travail a eu pour but de préciser l'influence de ces deux évènements gravidiques ainsi que la parité sur le risque cardiovasculaire de la femme ménopausée en considérant un large éventail de données cliniques, telles que le contrôle et le profil tensionnel, non étudiées dans les études existantes principalement à type de cohortes épidémiologiques.

ETUDE CLINIQUE

I. Population et méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique monocentrique, observationnelle, transversale, à visée analytique, de femmes ménopausées à risque cardiovasculaire, suivies en soins externes ou hospitalisées pour un bilan vasculaire ou d'hypertension artérielle dans le service de Médecine Vasculaire et d'HTA du CHU de Lille, entre le 1^{ier} janvier 2013 et le 31 décembre 2017.

A. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude a été d'évaluer le lien entre le risque cardiovasculaire de la femme ménopausée et certains antécédents obstétricaux : la parité, l'antécédent de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique ou de prééclampsie.

L'objectif secondaire était d'évaluer la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire, leur contrôle et le résultat de la recherche de maladie athéromateuse dans une population de femmes ménopausées.

B. Population

1. Critères d'inclusion

Ont été incluses :

- les femmes ménopausées, définies par la survenue d'une aménorrhée de plus de 1 an ou l'antécédent d'hystérectomie avec ovariectomie,
- à risque ou très haut risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'AHA (54).
- adressées en soins externes pour un bilan vasculaire ou d'HTA dans le service d'HTA et médecine vasculaire au CHU de Lille ou adressées dans le cadre du Parcours « Cœur, artères et femmes » pour une évaluation cardiovasculaire à la ménopause,
- en prévention primaire ou secondaire,
- entre le 1^{ier} janvier 2013 et le 31 décembre 2017.

2. Critères d'exclusion

Ont été exclues les femmes :

- non ménopausées,
- ayant présenté une insuffisance ovarienne précoce (< 40 ans),
- non venues pour les examens ou ayant refusé le bilan,
- décédées,
- n'ayant pas de recueil des antécédents obstétricaux.

3. Constitution de la population de l'étude

Durant la période étudiée, 1 336 femmes ont été suivies dans le cadre du parcours de soins « Cœur, artères et femmes ». Parmi ces patientes, 587 n'étaient pas ménopausées, 50 ne se sont présentées au bilan, 28 n'avaient pas de recueil des données obstétricales, 6 ont présenté une insuffisance ovarienne précoce, et 3 sont décédées avant la réalisation complète du bilan. Au total, on comptait 662 femmes répondant aux critères d'inclusion.

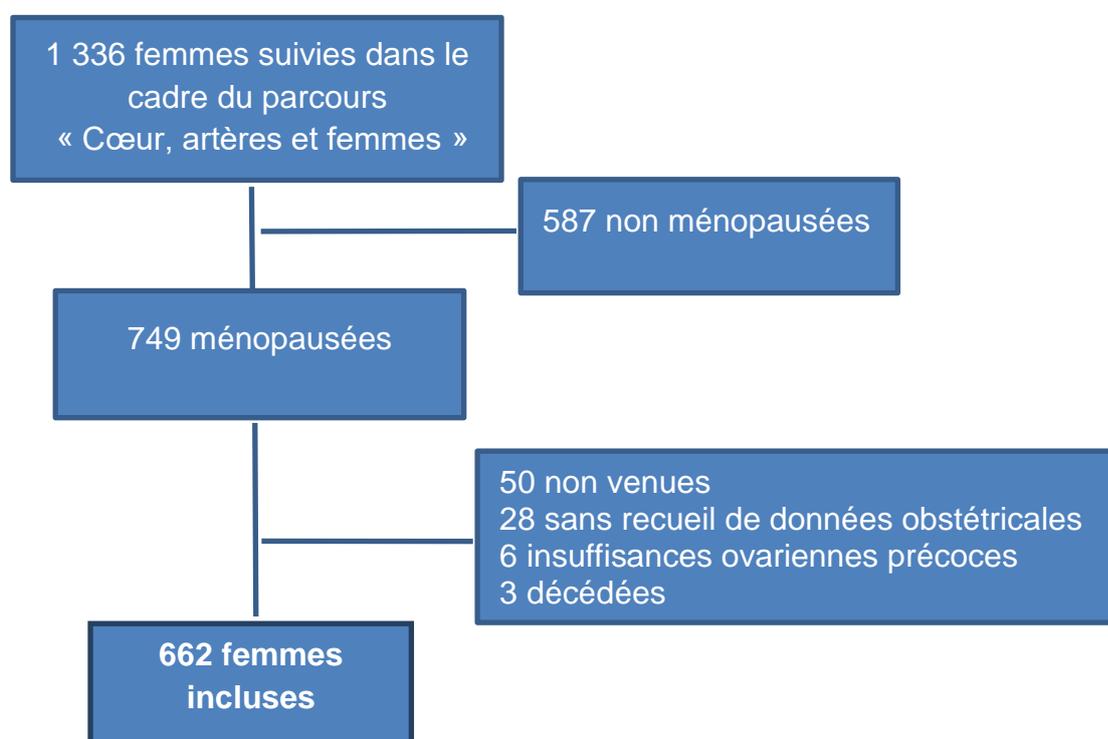


Figure 3 : Constitution de la population de l'étude du 1 janvier 2013 au 31 décembre 2017 au CHU de Lille.

C. Paramètres étudiés

Les données étudiées ont été saisies de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux informatisés par utilisation du logiciel Sillage, des dossiers papiers disponibles aux archives de l'Institut Cœur Poumon du CHU de Lille, et par entretien téléphonique auprès des patientes pour les éventuelles données manquantes. Les données ont été recueillies de manière prospective dans les dossiers médicaux dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes ». Lors des bilans en hospitalisation, le personnel médical avait à disposition un cahier d'observation dédié contenant notamment une fiche de recueil du risque hormonal dédiée intitulée « Données gynécologiques et obstétricales, femme à risque cardiovasculaire ».

1. Facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents

a) Facteurs de risque cardiovasculaire

Pour chaque patiente, il a été répertorié les facteurs de risque cardiovasculaires suivants :

- **Hypertension artérielle**, traitée ou non, définie par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg en mesure clinique. La mesure a été réalisée chez toutes les patientes au repos et aux deux bras selon les recommandations de l'ESC et de la HAS (55).
- **Diabète** défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l à 2 reprises et/ou une HbA1c supérieure à 7% [49]
- **Obésité** définie par un IMC supérieur à 30 kg/m².
- **Obésité abdominale** définie par une circonférence abdominale supérieure à 88 cm.
- **Dyslipidémie** définie selon les seuils de l'ESC par un 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 > 1,5 g/L (56).
- **Tabagisme** défini par un tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans.
- **Syndrome métabolique** défini selon les recommandations de l'ESC et l'AHA par la présence de 3 critères sur 5 parmi les suivants : circonférence abdominale > 88 cm ; HTA définie par une PAS > 130 mmHg ou PAD > 85

mmHg ou traitement antihypertenseur ; glycémie à jeun > 1 g/L ou diabète, traité ou non ; HDL cholestérol < 0,50 g/l ; TG > 1,5 g/l.

- **Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)** défini par une symptomatologie évocatrice associée à un index d'apnée / hypopnée > 5/h.
- **Insuffisance rénale chronique** définie par une clairance de la créatinine selon Cockcroft inférieure à 60 ml/min/1,75m².
- **Maladies de système et maladies inflammatoires chroniques** : ont été pris en compte le syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), la sclérodermie, la maladie de Goujerot-Sjögren, le psoriasis, la polymyosite, la maladie de Takayasu, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la spondylarthrite ankylosante, la cryoglobulinémie.
- **Hérédité cardiovasculaire** définie par la présence d'une ou plusieurs maladies cardiovasculaires chez un apparenté du premier degré survenue avant 55 ans chez l'homme et avant 65 ans chez la femme.

b) Antécédents cardiovasculaires

On a retenu dans les antécédents la notion :

- d'antécédent d'AVC (hémorragique ou ischémique),
- d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs,
- d'une coronaropathie.

c) Antécédents gynéco-obstétricaux

Parmi les antécédents gynéco-obstétricaux, ont été recueillies :

- la gestité et la parité,
- les complications obstétricales telles que :
 - une HTA gravidique définie par une HTA non identifiée avant la grossesse et apparaissant après 20 SA ou dans le postpartum immédiat, sans protéinurie (57),
 - une prééclampsie définie par une HTA associée à une protéinurie significative (> 0,3 g/24h) après 20 SA,
 - un diabète gestationnel défini par un diabète débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse.

2. Stratification du risque cardiovasculaire

Avec l'ensemble de ces données, le risque cardiovasculaire des patientes a été stratifié selon :

- l'ESC score : les femmes étaient classées en 4 groupes (faible risque, risque modéré, élevé et très élevé),
- la stratification de l'AHA : les femmes étaient classées en 3 catégories (santé cardiovasculaire optimale, risque cardiovasculaire élevé et très élevé).

3. Traitement à l'inclusion

L'ensemble des médicaments à domicile était recueilli pour chaque patiente.

4. Examens complémentaires à visée cardiovasculaire

Les examens complémentaires étaient réalisés, soit en hospitalisation soit en soins externes, selon le type de bilan réalisé et selon le contexte clinique. Le but de ce bilan était d'optimiser le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, de dépister des maladies cardiovasculaires et une atteinte des organes cibles, d'ajuster les traitements si nécessaire de la maladie athéromateuse.

a) Recherche et contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

- **Bilan biologique complet**

Une prise de sang était réalisée à l'entrée pour les patientes hospitalisées, et en ville pour les patientes en soins externes, comprenant notamment : un bilan lipidique complet (exploration d'une anomalie lipidique), une glycémie à jeun (+/- HbA1c) et une créatinine.

- **Mesure de la pression artérielle clinique**

La mesure a été réalisée chez toutes les patientes au repos et aux deux bras selon les recommandations de l'ESC et de la HAS. Une hypertension artérielle était définie par une PAS supérieure à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure à 90 mmHg en mesure clinique.

- **Mesure de la pression artérielle des 24h**

La mesure de la pression artérielle des 24h a été réalisée au tensiomètre électronique (Ultralite – Spacelabs Healthcare 90217A) lors de l'hospitalisation ou en ambulatoire avant la consultation lorsqu'il s'agissait de patientes reçues en soins externes.

Les seuils d'hypertension artérielle à la mesure de pression artérielle des 24h retenus étaient ceux des recommandations de la Société Française d'HTA (SFHTA) (58) : une PAS moyenne sur les 24h > 130 mmHg et/ou 80 mmHg pour la PAD ; une PAS moyenne diurne > 135 mmHg et/ou 85 mmHg pour la PAD ; une PAS moyenne nocturne > 120 mmHg et/ou 70 mmHg pour la PAD.

- **Risque de SAS**

Le risque de SAS a été évalué par auto-questionnaire (score de somnolence d'Epworth, score de Berlin, échelle de fatigue de Pichot) en hospitalisation et par l'interrogatoire en soins externes. Chez les patientes à risque, une polysomnographie a été réalisée en externe.

b) Dépistage de maladies athéromateuses

Les examens complémentaires étaient réalisés selon le contexte clinique et les recommandations des sociétés savantes.

- **Echodoppler des troncs supra aortiques**

L'examen était systématique et consistait en la recherche de lésions athéromateuses (plaque ou sténose). La plaque carotidienne était définie par la présence d'un épaissement localisé de la paroi supérieure d'au moins 50% par rapport à la paroi immédiatement en amont ou en aval, n'entraînant pas de sténose hémodynamiquement significative (<50%). La sténose carotidienne était définie par une réduction de plus de 50% du diamètre luminal par rapport au diamètre de la carotide interne en aval (méthode NASCET).

- **Mesure des indices de pression systolique (IPS) et échodoppler des artères des membres inférieurs**

La mesure de l'IPS était effectuée en position couchée. Après 5 à 10 minutes de repos, la pression artérielle systolique était mesurée à l'aide d'une sonde doppler placée au niveau de l'artère tibiale postérieure ou antérieure de chaque pied et au

niveau de l'artère brachiale de chaque bras. L'IPS de chaque membre inférieur était calculé en divisant la PAS mesurée au niveau du pied par la plus grande PAS mesurée aux membres supérieurs.

L'IPS était réalisé systématiquement et considéré pathologique en dessous de 0,9 (59).

L'échodoppler était réalisé en cas de point d'appel clinique, d'IPS pathologique ou de diabète. L'examen consistait en la recherche de lésions athéromateuses sur l'aorte, les axes iliaques, fémoro-poplités et jambiers. Une sténose de plus de 50% était définie comme significative.

- **Echodoppler et/ou angioscanner des artères rénales**

Ces examens étaient réalisés en cas de suspicion de sténose des artères rénales (HTA résistante, souffle abdominal, etc...) à 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.

- **Test d'ischémie myocardique non invasif (TINI)**

Chez les femmes symptomatiques de risque intermédiaire à élevé de maladie ischémique coronaire, un test d'ischémie non invasif a été réalisé selon les recommandations de l'AHA (60). Les modalités de dépistage, choisies selon l'ECG de repos, la capacité fonctionnelle et la probabilité prétest, étaient les suivantes :

- Une épreuve d'effort sur tapis roulant ou sur cycloergomètre : positive en cas d'apparition d'une douleur thoracique typique d'effort et/ou 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 échographie de stress (d'effort ou à la Dobutamine) : positive en cas d'apparition d'une douleur thoracique d'effort et/ou l'apparition d'un trouble de la cinétique segmentaire à type d'hypokinésie, d'akinésie ou de dyskinésie.
- Une scintigraphie myocardique de repos et d'effort (Persantine) : positive en cas d'hétérogénéité perfusionnelle mise en évidence par l'injection du radiotraceur. La captation du radiotraceur étant proportionnelle au débit sanguin coronaire locorégional : une

hypofixation après stress réversible au repos signe l'ischémie myocardique tandis qu'une hypofixation après stress non réversible au repos témoigne d'une nécrose myocardique.

- Une IRM de stress : positive en cas d'anomalie de cinétique, d'un défaut localisé de la perfusion myocardique en territoire coronaire systématisé ou d'une nécrose myocytaire minime.

- **Coronarographie**

En cas de TINI positif et selon les recommandations, une coronarographie était réalisée. Une lésion coronaire était définie comme significative en cas de sténose de plus de 50%.

D. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC). Le seuil de significativité fixé était de 0,05 pour l'ensemble des tests statistiques effectués. Tous les tests étaient bilatéraux. Ont d'abord été réalisés un contrôle et une correction des données grâce à la réalisation des box-plots (diagrammes de boîtes à moustaches) afin d'identifier d'éventuelles variables numériques anormales ou aberrantes. Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et en fréquences (pourcentages). Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne avec l'écart type et en médianes et quartiles [Q1 - Q3]. La comparaison des variables numériques a été réalisée avec un test de Student ou un test non paramétrique en cas d'absence de normalité. Les comparaisons de fréquences ont été réalisées à l'aide du test Khi-2, ou du Fischer exact quand le Khi² n'était pas applicable. L'analyse comparative pour l'étude de l'association entre les antécédents obstétricaux et le risque cardiovasculaire a été réalisée à l'aide d'une régression logistique ajustée sur les facteurs de confusion potentiels.

E. Ethique et droits des patientes

Une déclaration du fichier de données a été effectuée auprès de la Commission Nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en février 2015 et acceptée sous la référence DEC2015-9.

L'ensemble des patientes a été informée par écrit de l'analyse possible de leurs données médicales recueillies en consultation, en hospitalisation et lors de la réalisation des examens complémentaires.

Ces courriers mentionnaient systématiquement leurs droits : « 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 ». Aucune patiente n'a effectuée d'opposition à l'usage de ses données médicales.

II. Résultats

A. Caractéristiques initiales de la population

La population totale de l'étude se composait de 662 femmes ménopausées. L'âge moyen était de 58 ans +/- 8 ans.

1. Modalité d'admission

Les patientes étaient majoritairement adressées par un cardiologue ou médecin vasculaire (58%) en hospitalisation alors qu'il s'agissait le plus souvent d'un médecin traitant (55%) en soins externes.

Dans une proportion moindre, les patientes étaient recrutées par les gynécologues (12%), les diabétologues (10%), les neurologues ou rhumatologues (6%).

2. Facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents cardiovasculaires

Les données anthropométriques, les facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents cardiovasculaires de la population étudiée sont décrits dans le tableau 1.

L'IMC moyen de notre population était au-dessus de la normale ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Au total, 255 femmes étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et 125 femmes avaient une obésité

morbide (IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$). Près de 3 femmes sur 4 présentaient une obésité abdominale définie par un périmètre abdominale $\geq 88\text{cm}$ (n=490 femmes, 74% de la population).

La grande majorité des patientes étaient déjà connues hypertendues à l'inclusion (n=588, 88,8%). Plus de la moitié des patientes avaient une dyslipidémie connue (n=361, 54,5%). Un peu moins de la moitié des patientes avaient une hérédité cardiovasculaire (n=262, 39,6%). Un tiers des patientes étaient diabétiques (n=262, 30,5%). Un cinquième des femmes étaient tabagiques actives ou sevrées depuis moins de 3 ans (n=141, 21,3%). Un dixième des femmes présentaient une insuffisance rénale chronique modérée à sévère (n=68, 10%).

Dans notre population totale, 113 femmes (17%) étaient en prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire. L'antécédent cardiovasculaire le plus fréquent était l'AVC concernant 9,5% des patientes.

	Population totale (n=662)
Caractéristiques anthropométriques, moyenne +/- écart type	
Age (ans)	58,3 (+/- 8,3)
Poids (kg)	76,3 (+/- 18,1)
IMC (kg/m ²)	29,0 (+/- 6,7)
Périmètre abdominal (cm)	101,6 (+/- 17,4)
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)	
Tabagisme actif	141 (21%)
Diabète	202 (31%)
Dyslipidémie	361 (55%)
HTA	588 (89%)
Obésité	255 (39%)
Obésité abdominale (PA>88cm)	490 (74%)
HCV	262 (40%)
IRC	68 (10%)
Antécédents cardiovasculaires, n (%)	
Coronaropathie, AVC ou AOMI	113 (17%)
Coronaropathie	43 (7%)
AVC	63 (10%)
AOMI	33 (5%)
Autres, n (%)	
Maladie de système	52 (8%)

Tableau 1 : Données anthropométriques, facteurs de risque cardiovasculaire et antécédents cardiovasculaires dans la population totale (n=662). *IMC=indice de masse corporelle, HTA=hypertension artérielle, HCV=hérédité cardiovasculaire, IRC=insuffisance rénale chronique, AVC=accident vasculaire cérébral, AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs, n=nombre de patient.*

3. Antécédents gynéco-obstétricaux

- Complications obstétricales :

Dans la population totale, 113 patientes (17,1%) ont présenté une hypertension artérielle gravidique. Parmi elles, 40 patientes (7%) ont présenté une prééclampsie et 40 patientes (7%) un diabète gestationnel. Les données sont rapportées dans le tableau 2.

Population totale	
(n=662, %)	
Hypertension artérielle gravidique sans PE	66 (10%)
PE	47 (7%)
Diabète gestationnel	40 (6%)

Tableau 2 : Complications obstétricales dans la population totale (n=662).
PE=prééclampsie.

- Parité :

La parité moyenne était de 2,6 enfants avec un écart type de 2 enfants. Le tableau 3 détaille la répartition de la parité dans la population étudiée.

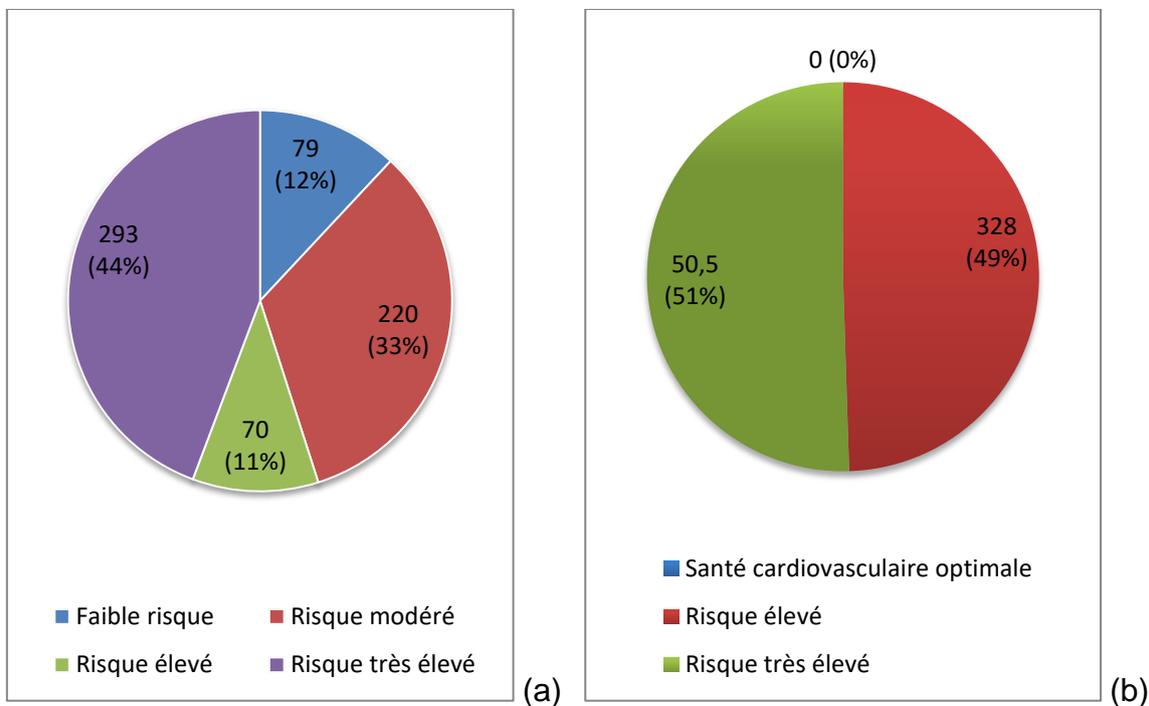
Population totale (n=662,	
%)	
Absence de grossesse	83 (12,5%)
1 grossesse	98 (14,8%)
2 grossesses	165 (24,9%)
3 grossesses ou plus	315 (47,6%)

Tableau 3 : Distribution de la parité dans la population totale (n=662).

4. Stratification du risque cardiovasculaire

- Selon le score de l'ESC, la majorité des femmes étaient à risque cardiovasculaire élevé à très élevé (54,9%) alors qu'une minorité des femmes seulement étaient à faible risque (11,9%). Les données sont illustrées dans le graphique 14 a.

- Selon la stratification de l'AHA, la moitié des femmes étaient classées en risque cardiovasculaire élevé (49,5%) et l'autre moitié en risque très élevé (50,5%). Les données sont illustrées dans le graphique 14 b.



Graphique 14 : Stratification du risque cardiovasculaire selon l'ESC (a) et l'AHA (b) dans la population totale (n=662) n (%).

B. Résultats des examens complémentaires

1. Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

- Contrôle de la pression artérielle

La pression artérielle clinique mesurée à l'entrée de chaque patiente était en moyenne pour la systolique à 142 mmHg +/- 22 mmHg et pour la diastolique à 81 mmHg +/- 12 mmHg. Au total seulement 354 femmes sur 662 (53,5% de la population totale) avec une pression artérielle contrôlée selon les recommandations de l'ESC (tableau 4, fin de la partie II.B.1). Parmi elles, 21 n'étaient pas connues hypertendues à l'entrée.

Une MAPA a également été effectuée pour 633 patientes. Les données ont été rapportées dans le tableau 5. On retrouve une moyenne de la pression artérielle systolique au-dessus des valeurs seuils définies par la SFHTA à la fois sur les

moyennes nocturne, diurne et sur 24 heures. A l'inverse les moyennes des pressions artérielles diastoliques restaient dans les normes.

Parmi les 633 relevés de PAS et PAD sur 24 heures, 328 femmes avaient une PAS>130mmHg et/ou PAD>80mmHg (52% des femmes). Parmi les 628 relevés de PAS et PAD diurnes, 330 femmes avaient une PAS>135mmHg et/ou PAD>85mmHg (53% des femmes). Parmi les 626 relevés de PAS et PAD nocturnes, 355 femmes avaient une PAS>120mmHg et/ou PAD>70mmHg (57% des femmes).

	Moyenne (mmHg)	Minimum - Maximum
PA systolique sur 24 heures	131	88 - 188
PA diastolique sur 24 heures	76	52 - 105
PA systolique (diurne)	137	88 - 211
PA diastolique (diurne)	80	55 - 109
PA systolique (nocturne)	123	72 - 196
PA diastolique (nocturne)	70	40 - 102

Tableau 5 : résultat de la MAPA dans la population totale (n=633)

- Dyslipidémie

Les données sont détaillées dans le tableau 6.

Le taux moyen de LDL cholestérol dans la population totale était de 1,21 g/l (tableau 4, fin de la partie II.B.1). Parmi les 79 femmes à bas risque, 45 femmes avaient un LDLc > 1,16 g/l soit 57% des femmes. Parmi les 220 femmes à risque modéré, 133 femmes avaient un LDLc > 1,00 g/l soit 51% des femmes. Parmi les 70 femmes à risque élevé, 63 femmes avaient un LDLc > 0,70 g/l soit 90% des femmes. Parmi les 293 femmes à risque très élevé, 262 femmes avaient un LDLc > 0,55 g/l soit 89% des femmes.

Le taux de cholestérol total moyen était à 2,02 g/l. 354 femmes sur 624 étaient au-dessus du seuil d'hypercholestérolémie défini à 1,9 g/l soit 57% des femmes.

Le taux moyen d'HDL cholestérol était à 0,57 g/l. 449 femmes sur 587 étaient au-dessus du seuil protecteur fixé à 0,45 g/l soit 77% des femmes.

Le taux moyen de triglycérides était à 1,26 g/l. 153 femmes sur 591 étaient au-dessus du seuil fixé à 1,5 g/l soit 26% des femmes.

	Moyenne (g/l)	Minimum - Maximum
Cholestérol total	2,02	0,6 – 4,28
HDL cholestérol	0,57	0,22 – 1,83
LDL cholestérol	1,21	0,07 – 2,95
Triglycérides	1,26	0,12 - 5

Tableau 6 : résultat des bilans lipidiques dans la population totale (n=632)

- Diabète

Le dosage de l'HbA1c a été effectué chez les patientes connues diabétiques à l'entrée soit chez 202 patientes. On retrouve une HbA1c moyenne à 7,3%. 81 patientes sur 202 présentaient une HbA1c supérieure ou égale à 7,5% soit 40,1% des femmes diabétiques (tableau 4, fin de la partie II.B.1).

- SAS

Le risque de SAS a été systématiquement évalué par auto-questionnaire en hospitalisation et par l'interrogatoire en soins externes. Chez les patientes à risque, une polysomnographie a été réalisée en externe permettant de confirmer un SAS chez 120 patientes. Parmi elles, 42 ont été appareillées.

	Population totale (n=662, %)
PAS clinique, mmHg +/- SD	142 +/- 22
PAD clinique, mmHg +/- SD	81 +/- 12
PA clinique \geq 140/90mmHg, n (%)	308 (46,5%)
LDL cholestérol, mg/dl +/- SD	1,21
LDL cholestérol cible non atteint, n (%)	
> 0,55 mg/dl (risque très élevé)*	262 (89%)
> 0,70 mg/dl (risque élevé)*	63 (90%)
> 1,00 mg/dl (risque modéré)*	133 (51%)
> 1,16 mg/dl (bas risque)*	45 (57%)
HbA1c chez les patients diabétiques*, %	7,3%
HbA1c chez les patients diabétiques \geq 7,5 %, n (%)	81 (40,1%)

Tableau 4 : Tableau récapitulatif du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires à l'inclusion. PA=pression artérielle, PAS=pression artérielle systolique, PAD=pression artérielle diastolique, n=nombre, SD=standard deviation. *nombres de patientes à risque très élevé n=293, risque élevé n=70, risque modéré n=220, bas risque n=79. Nombre de patients diabétiques n=202.

2. Dépistage des maladies cardiovasculaires

Les échodopplers des troncs supra-aortiques ont permis de retrouver une atteinte athéromateuse chez 213 patientes dont 19 femmes présentant une sténose carotidienne (2,9% de la population). Les échodopplers des artères des membres inférieurs ont retrouvé une AOMI chez 51 patientes soit 8% de la population. Les échodopplers des artères rénales ont permis de retrouver une atteinte athéromateuse chez 36 patientes et une fibrodysplasie chez 12 patientes.

Concernant le dépistage de coronaropathie, 360 patientes ont bénéficié d'un TINI aboutissant à la réalisation de 76 coronarographies. Ces dernières ont retrouvé des lésions non significatives chez 37 patientes et des lésions significatives chez 21 patientes.

Au total, 293 patientes ont été dépistées pour au moins une atteinte athéromateuse dont 23 patientes pour à la fois une atteinte périphérique (carotides, artères des membres inférieurs ou artères rénales) et centrale (coronaire).

Les données sont résumées dans le tableau 7.

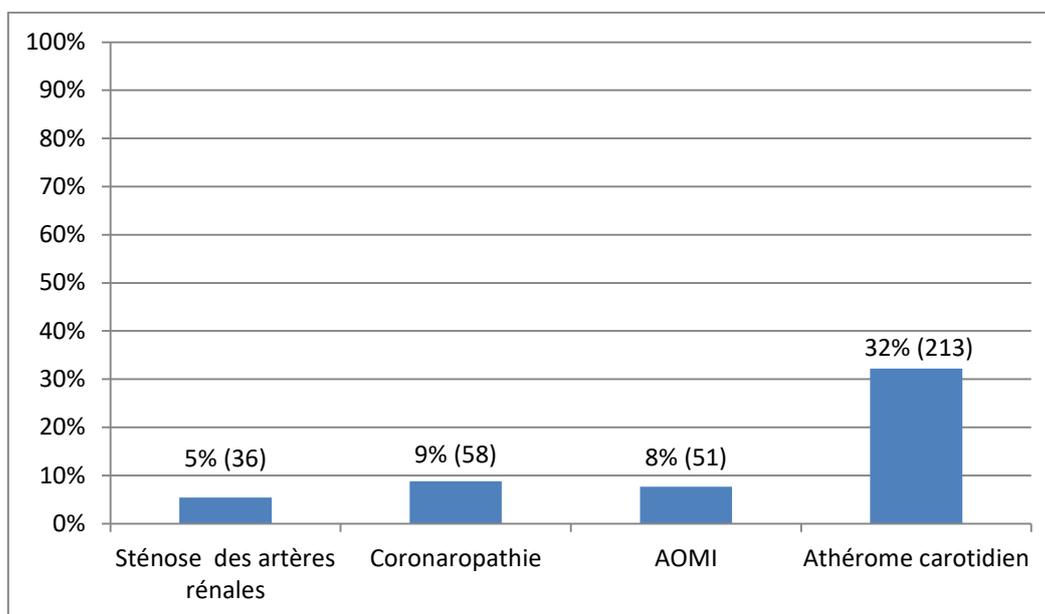


Tableau 7 : Résultat du dépistage des maladies cardiovasculaires (n=662), % (n), AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

C. Association entre antécédents obstétricaux et risque cardiovasculaire

1. Association entre évènement hypertensif gravidique et risque cardiovasculaire

Les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique (HTA gravidique et/ou prééclampsie) (n=113) ont été comparées aux femmes sans antécédent d'hypertension gravidique (n=549).

a) Présence de facteurs de risque cardiovasculaires

Dans la population étudiée, les femmes ayant un antécédent d'évènements hypertensifs gravidiques présentaient significativement plus souvent certains facteurs de risque cardiovasculaire (tableau 7). Elles étaient plus souvent hypertendues (96,5% vs 87,2%, $p < 0,05$) et obèses (46,9% vs 36,8%, $p < 0,05$) malgré un âge significativement moins avancé au moment de la réalisation du bilan. Parmi ces

femmes, un antécédent de diabète gestationnel était également deux fois plus souvent constaté (11,5% vs 4,9%, $p < 0,05$).

Il n'existait pas de différence significative parmi les autres facteurs de risque étudiés.

Dans ce sens, la stratification du risque cardiovasculaire de l'ESC retrouvait un risque significativement plus important chez les femmes aux antécédents d'évènements hypertensifs gravidiques. La stratification de l'AHA n'était pas discriminante pour ces deux populations.

A noter qu'il n'existait pas de différence sur la présence de maladie cardiovasculaire avérée à l'inclusion.

	Evènement hypertensif gravidique (n=113)	Absence d'évènement hypertensif gravidique (n=549)	p
Age, ans +/- SD	55 +/- 7	59 +/- 8	<0,001
Facteurs de risque cardiovasculaire, n (%)			
Obésité (IMC ≥ 30kg/m²)	53 (46,9%)	202 (36,8%)	0,04
Périmètre abdominal ≥ 88cm	91 (84,3%)	399 (79%)	0,22
HTA	109 (96,5%)	479 (87,2%)	0,005
Diabète	34 (30,1%)	168 (30,6%)	0,91
Dyslipidémie	55 (48,7%)	306 (55,7%)	0,17
Tabagisme	27 (23,9%)	114 (20,8%)	0,46
HCV	46 (40,7%)	216 (39,3%)	0,79
Insuffisance rénale chronique	11 (9,7%)	57 (10,4%)	0,66
Syndrome métabolique	59 (52,2%)	260 (47,4%)	0,35
Diabète gestationnel	13 (11,5%)	27 (4,9%)	0,007
Antécédent de maladie cardiovasculaire, n (%)			
Coronaropathie, AVC ou AOMI	15 (13,3%)	98 (17,9%)	0,24
Coronaropathie	6 (5,3%)	37 (6,8%)	0,74
AVC	9 (8%)	54 (9,8%)	0,54
AOMI	4 (3,5%)	29 (5,3%)	0,44

Score ESC, n (%)			0,02
1 (bas risque)	12 (10,6%)	67 (12,2%)	
2 (risque modéré)	29 (25,7%)	191 (34,8%)	
3 (risque élevé)	20 (17,7%)	50 (9,1%)	
4 (risque très élevé)	52 (46%)	241 (43,9%)	
Classification AHA, n (%)			0,68
1 (risque élevé)	58 (51,3%)	270 (49,2%)	
2 (risque très élevé)	55 (48,7%)	279 (50,8%)	

Tableau 7 : Comparaison des facteurs et des antécédents cardiovasculaires selon la présence d'un antécédent d'évènement obstétrical à l'inclusion (n=662). HTA=hypertension artérielle, HCV=hérédité cardiovasculaire, AVC=accident vasculaire cérébral, AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs, n=nombre.

b) Profil et contrôle tensionnel

- Contrôle tensionnel**

La pression artérielle était significativement moins souvent contrôlée chez les patientes ayant présentée une hypertension gravidique au cours d'une de leur(s) grossesse(s) (61,9% vs 51,7%, $p < 0,05$) alors même que ces patientes avaient significativement plus de traitement antihypertenseur.

On retrouvait en effet chez les patientes ayant un antécédent d'évènement gravidique un nombre moyen de traitement antihypertenseur de 1,9 +/- 1,10 contre seulement 1,5 +/- 0,05 chez les patientes sans antécédent d'évènement hypertensif gravidique ($p=0,002$) comme détaillé dans le tableau 8.

	Evènement hypertensif gravidique (n=113)	Absence d'évènement hypertensif gravidique (n=549)	p
Pressions artérielles non contrôlées, n (%)	70 (61,9%)	284 (51,7%)	0,047
Nombre de traitement antihypertenseur, n (%)			0,002
0	8 (7,1%)	119 (21,7%)	
1	39 (34,5%)	185 (33,7%)	
2	35 (31,0%)	120 (21,9%)	
3	19 (16,8%)	92 (16,8%)	
4 ou plus	12 (10,6%)	33 (6,0%)	

Tableau 8 : Comparaison du contrôle tensionnel à l'inclusion selon la présence d'un antécédent d'évènement hypertensif gravidique (n=662).

Après ajustement sur les facteurs jouant un rôle dans le contrôle tensionnel (âge, diabète, IMC et nombre de traitements antihypertenseurs), les femmes ayant un antécédent d'hypertension artérielle gravidique gardaient 58% de risque en plus de présenter une pression artérielle déséquilibrée (OR 1,586 ; IC=1,028-2,449 ; p<0,05).

- **Profil tensionnel**

Il était constaté des **pressions artérielles diastoliques** significativement plus élevées chez les femmes ayant eu un antécédent d'hypertension gravidique (tableau 9). Cette différence concernait à la fois les mesures cliniques et les mesures de la MAPA. Pour cette dernière, la différence restait significative pour la moyenne des 24 heures, la moyenne nocturne et la moyenne diurne.

Cette majoration de pression dans notre sous-population de patiente apparaissait significative également pour la **pression artérielle systolique** mesurée en clinique mais non significative sur les mesures par MAPA.

	Evènement hypertensif gravidique (n=111)	Absence d'évènement hypertensif gravidique (n=522)	p
PA systolique clinique, n +/- SD	147 +/- 24	141 +/- 21	0,03
PA diastolique clinique, n +/- SD	84 +/- 13	80 +/- 12	0,003
PA systolique sur 24 heures, n +/- SD	134 +/- 20	131 +/- 18	0,16
PA diastolique sur 24 heures, n +/- SD	79 +/- 10	75 +/- 9	<0,001
PA systolique (diurne), n +/- SD	140 +/- 20	136 +/- 19	0,09
PA diastolique (diurne), n +/- SD	83 +/- 10	79 +/- 10	<0,001
PA systolique (nocturne), n +/- SD	125 +/- 22	122 +/- 20	0,19
PA diastolique (nocturne), n +/- SD	72 +/- 10	69 +/- 10	0,001

Tableau 9 : Comparaison des profils tensionnels à l'inclusion selon la présence d'un antécédent d'évènement hypertensif gravidique. (n=662) PA : pression artérielle, SD : standard deviation.

c) Dépistage des maladies cardiovasculaires

Les patientes en prévention secondaire ont été exclues pour cette analyse. L'étude a donc portée sur une population totale de 549 femmes en prévention primaire (tableau 10).

- **Dépistage d'une AOMI**

Il existait un risque presque deux fois et demi plus important de découvrir une atteinte athéromateuse des membres inférieurs chez les femmes aux antécédents d'évènement hypertensif gravidique par rapport aux femmes qui en avaient été exemptes (14,3 vs 6,2, p<0,01). La différence restait deux fois et demi plus

importante après ajustement sur l'âge, l'IMC, le tabagisme, le diabète, la PAS clinique et le LDL cholestérol (OR=2,5 ; IC=1,17-5,35 ; p<0,05).

- **Diagnostic d'un syndrome d'apnée du sommeil, appareillé ou non**

Chez les patientes ayant un antécédent d'évènement hypertensif gravidique, un SAS était diagnostiqué deux fois plus souvent en comparaison aux patientes n'ayant jamais présenté d'évènement hypertensif gravidique (30,6% vs 14,9%, p<0,001%). Après ajustement sur les facteurs confondants que sont l'âge, l'IMC, le tabagisme, le diabète, la PAS clinique et le taux de LDL cholestérol, ces mêmes femmes gardaient deux fois plus de chance de présenter un SAS par rapport aux femmes n'ayant jamais présenté d'évènement hypertensif gravidique (OR=2,26 ; IC=1,3-3,9 ; p<0,005).

- **Dépistage d'une sténose des artères rénales, d'athérome carotidien et de coronaropathie**

Il n'existait pas de différence significative concernant les dépistages de sténose des artères rénales, d'athérome carotidien et de coronaropathie selon la présence d'un antécédent d'évènement hypertensif gravidique ou non.

	Evènement hypertensif gravidique (n=98)	Absence d'évènement hypertensif gravidique (n=451)	p
Coronaropathie, n (%)	42 (9,3%)	8 (8,2%)	0,72
Athérome carotidien, n (%)	28 (28,6%)	118 (26,2)	0,625
Sténose artère rénale, n (%)	5 (5,1%)	21 (4,7%)	0,85
AOMI, n (%)	14 (14,3%)	28 (6,2%)	0,006
SAS, n (%)	67 (14,9%)	30 (30,6%)	<0,001

Tableau 10 : Résultat du dépistage de maladie cardiovasculaire selon la présence d'un antécédent d'hypertension gravidique ou non (n=549).
 SAS=syndrome d'apnée du sommeil, AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

2. Association entre diabète gestationnel et risque cardiovasculaire

Les patientes ayant présenté un (ou des) épisode(s) de diabète gestationnel ont été comparées aux femmes n'ayant pas jamais présenté de diabète gestationnel. Chaque groupe était respectivement composé de 40 et 622 patientes.

a) Effet sur la présence de facteurs de risque cardiovasculaire

Les patientes ayant comme antécédent un diabète gestationnel avaient deux fois et demi plus de risque d'être diabétiques par rapport aux patientes n'ayant pas présenté de diabète gestationnel (70% vs 28% ; $p < 0,001$). Le syndrome métabolique apparaissait également significativement plus fréquent (67,5% vs 46,9% ; $p < 0,05$).

Le risque cardiovasculaire global apparaît significativement plus élevé à la fois par le calcul de l'ESC score et la stratification de l'AHA.

Concernant les antécédents gynéco-obstétricaux, les femmes ayant présenté un diabète gestationnel étaient proportionnellement deux fois plus nombreuses à avoir présenté un évènement hypertensif gravidique (32,5% vs 16,1% ; $< 0,01$). Par ailleurs, elles avaient présenté une parité plus importante avec en moyenne un à deux enfants en plus et étaient 25% plus nombreuses à avoir eu au moins trois enfants.

Les résultats sont précisés dans le tableau 11.

	Diabète gestationnel (n=40)	Absence de diabète gestationnel (n=622)	p
Age, ans +/- SD	55 +/- 6	58 +/- 8	<0,05
Antécédent gynéco-obstétricaux			
Parité, n +/- SD	3,9 +/- 2	2,5 +/- 1,9	<0,001
Parité ≥ 3, n (%)	28 (70%)	287 (46,1%)	<0,005

Hypertension gravidique, n (%)	13 (32,5%)	100 (16,1%)	0,007
Facteurs de risque cardiovasculaire			
Obésité, n (%)	20 (50%)	235 (37,8%)	0,12
Périmètre abdominal ≥ 88cm, n (%)	34 (87,2%)	456 (79,4%)	0,24
HTA, n (%)	34 (85%)	554 (89,1%)	0,43
Diabète, n (%)	28 (70%)	174 (28%)	<0,001
Dyslipidémie, n (%)	19 (47,5%)	342 (55%)	0,36
Tabagisme, n (%)	6 (15%)	135 (21,7%)	0,32
HCV, n (%)	13 (32,5%)	249 (40%)	0,35
Syndrome métabolique, n (%)	27 (67,5%)	292 (46,9%)	0,01
Antécédent cardiovasculaire			
Coronaropathie, n (%)	0 (0%)	43 (6,9%)	0,23
AVC, n (%)	3 (7,5%)	60 (9,6%)	0,65
AOMI, n (%)	1 (2,5%)	32 (5,1%)	0,46
Score ESC, n (%)			<0,01
1	7 (17,5%)	72 (11,6%)	
2	5 (12,5%)	215 (34,6%)	
3	1 (2,5%)	69 (11,1%)	
4	27 (67,5%)	266 (42,8%)	
Classification AHA, n (%)			0,001
1	10 (25%)	318 (51,1%)	
2	30 (75%)	304 (48,9%)	

Tableau 11 : Comparaison des facteurs et des antécédents cardiovasculaires selon la présence d'un antécédent de diabète gestationnel (n=662).

HTA=hypertension artérielle, HCV=hérédité cardiovasculaire, AVC=accident vasculaire cérébral, AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs, n=nombre, SD=standard deviation.

b) Effet sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

Concernant le contrôle du diabète, il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes : 35,5% de diabète déséquilibré chez les femmes ayant un antécédent de diabète gestationnel et 30,3% chez les femmes sans antécédent de diabète gestationnel ($p=0,56$).

Il n'existait pas non plus de différence significative concernant le contrôle tensionnel : 45% de femmes hypertendues non contrôlées dans le groupe « antécédent de diabète gestationnel » contre 54% dans l'autre groupe ($p=0,268$) (tableau 12).

	Diabète gestationnel (n=38)	Absence de diabète gestationnel (n=595)	p
PA clinique $\geq 140/90$mmHg, n (%)	18 (45%)	336 (54%)	0,268
PA systolique clinique, n +/- SD	137 +/- 22	142 +/- 22	0,112
PA diastolique clinique, n +/- SD	77 +/- 12	81 +/- 12	0,041
PA systolique sur 24 heures, n +/- SD	132 +/- 18	131 +/- 19	0,790
PA diastolique sur 24 heures, n +/- SD	76 +/- 9	76 +/- 10	0,780
PA systolique (diurne), n +/- SD	137 +/- 19	137 +/- 19	0,881
PA diastolique (diurne), n +/- SD	80 +/- 9	80 +/- 10	0,943
PA systolique (nocturne), n +/- SD	126 +/- 20	123 +/- 20	0,331
PA diastolique (nocturne), n +/- SD	71 +/- 9	70 +/- 10	0,282
HbA1c chez les patients diabétiques $\geq 7,5$ %, n (%)	11 (35,5%)	70 (30,3%)	0,56

Tableau 12 : Comparaison du profil tensionnel selon la présence d'un antécédent de diabète gestationnel (n=633). PA=pression artérielle, n=nombre, SD=standard deviation.

c) Dépistage des maladies cardiovasculaires

Il n'apparaît pas dans notre étude de différence significative concernant la présence d'une maladie cardiovasculaire selon l'existence d'un antécédent de diabète gestationnel ou non (tableau 13).

	Diabète gestationnel (n=37)	Absence de diabète gestationnel (n=513)	p
Coronaropathie, n (%)	2 (5,4%)	48 (9,4%)	0,418
Athérome carotidien, n (%)	11 (29,7%)	135 (26,4%)	0,655
Sténose artère rénale, n (%)	1 (2,7%)	25 (4,9%)	0,547
AOMI, n (%)	5 (13,5%)	37 (7,2%)	0,165
SAS, n (%)	7 (18,9%)	90 (17,6%)	0,836

Tableau 13 : Résultat du dépistage de maladie cardiovasculaire selon la présence d'un antécédent de diabète gestationnel (n=550). SAS=syndrome d'apnée du sommeil, AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

3. Association entre parité et risque cardiovasculaire

La parité a été étudiée en variable binaire. Les patientes ont été séparées en deux groupes : un groupe composé des patientes ayant eu jusqu'à deux enfants, et un groupe de patientes ayant eu au moins trois enfants, avec respectivement 347 et 315 femmes incluses.

a) Effet sur la présence de facteurs de risque cardiovasculaire

Les patientes ayant 3 enfants ou plus présentent significativement plus de diabète (36,5% vs 25,1% ; $p=0,001$), plus de syndrome métabolique (54,6% vs 42,4% ; $p<0,005$), plus d'obésité (46,7% vs 31,1% ; $<0,001$) et notamment plus d'obésité abdominale (84,5% vs 75,9% ; $p<0,01$). Les dyslipidémies n'apparaissent pas plus fréquentes (tableau 14).

Ce groupe de patientes présente également significativement plus de diabète gestationnel (8,9% vs 3,5% ; $p<0,005$). L'évènement hypertensif gravidique semble

également plus fréquent mais il n'apparaît pas de différence significative dans notre étude (19,4% vs 15% ; $p=0,14$).

	Parité ≥ 3 (n=315)	Parité < 3 (n=347)	p
Age, ans +/- SD	59 +/- 8	57,4 +/- 8	<0,01
Antécédents gynéco-obstétricaux			
Hypertension gravidique, n (%)	61 (19,4%)	52 (15%)	0,135
Diabète gestationnel, %	28 (8,9%)	12 (3,5%)	0,003
Facteurs de risque cardiovasculaire			
Obésité, n (%)	147 (46,7%)	108 (31,1%)	<0,001
Périmètre abdominal ≥ 88cm, n (%)	245 (84,5%)	245 (75,9%)	0,008
HTA, n (%)	287 (91,1%)	301 (86,7%)	0,075
Diabète, n (%)	115 (36,5%)	87 (25,1%)	0,001
Dyslipidémie, n (%)	167 (53%)	194 (55,9%)	0,456
Tabagisme, n (%)	65 (20,6%)	76 (21,9%)	0,691
HCV, n (%)	119 (37,8%)	143 (41,2%)	0,367
Syndrome métabolique, n (%)	172 (54,6%)	147 (42,4%)	0,002
Antécédent cardiovasculaire			
Coronaropathie, n (%)	22 (7%)	21 (6,1%)	0,883
AVC, n (%)	36 (11,4%)	27 (7,8%)	0,11
AOMI, n (%)	15 (4,8%)	18 (5,2%)	0,802

Tableau 14 : Comparaison des facteurs et antécédents cardiovasculaires selon la parité (n=662). HTA=hypertension artérielle, HCV=hérédité cardiovasculaire, AVC=accident vasculaire cérébral, AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs, n=nombre, SD=standard deviation.

b) Effet sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

Les patientes ayant 3 enfants ou plus présentent significativement plus souvent un diabète déséquilibré (36,1% vs 24,3% ; $p < 0,05$).

La pression artérielle clinique prise à l'entrée n'apparaît pas plus déséquilibrée chez les patientes ayant eu trois enfants ou plus par rapport aux femmes ayant eu moins de trois enfants. La pression artérielle systolique clinique semble plus importante mais cette différence reste non significative. Néanmoins les patientes ayant une parité importante apparaissent avoir significativement plus de traitements antihypertenseurs.

A la MAPA, les pressions artérielles systoliques mesurées sont significativement plus élevées, à la fois sur la mesure des 24 heures, la mesure nocturne et la mesure diurne, chez les patientes ayant 3 enfants ou plus (tableau 15). Concernant la **pression artérielle diastolique**, il n'apparaît pas de différence significative à la fois en MAPA et à la fois sur les mesures cliniques.

	Parité ≥ 3 (n=304)	Parité < 3 (n=329)	p
PA clinique ≥ 140/90mmHg, n (%)	177 (56,2%)	177 (51%)	0,182
PA systolique clinique, n +/- SD	144 +/- 22	141 +/- 21	0,099
PA diastolique clinique, n +/- SD	81 +/- 13	81 +/- 12	0,394
PA systolique sur 24 heures, n +/- SD	133 +/- 18	130 +/- 19	0,018
PA diastolique sur 24 heures, n +/- SD	76 +/- 10	76 +/- 9	0,287
PA systolique (diurne), n +/- SD	138 +/- 19	135 +/- 19	0,043
PA diastolique (diurne), n +/- SD	80 +/- 10	80 +/- 9	0,588
PA systolique (nocturne), n +/- SD	126 +/- 20	120 +/- 20	<0,001
PA diastolique (nocturne), n +/- SD	71 +/- 10	69 +/- 10	0,036
HbA1c chez les patients diabétiques ≥ 7,5 %, n (%)	53 (36,1%)	28 (24,3%)	0,042

Tableau 15 : Comparaison du profil tensionnel selon la parité (n=633).

PA=pression artérielle, n=nombre, SD=standard deviation.

c) Dépistage des maladies cardiovasculaires

- **Dépistage d'athérome carotidien**

Les femmes avec une parité importante avaient une prévalence plus élevée d'athérome carotidien par rapport aux femmes avec moins de 3 enfants. Il existait 50% plus d'athérome carotidien à l'échodoppler après ajustement sur l'âge, l'IMC, le tabac, le diabète, la PAS clinique et le taux de LDL cholestérol (OR=1,53 ; IC=1,01-2,30 ; p<0,001).

- **Autres dépistages**

Les dépistages des coronaropathies, des sténoses des artères rénales, de l'AOMI et du SAS ne révèlent pas de différence significative en comparant nos deux populations (tableau 16).

	Parité ≥ 3 (n=304)	Parité < 3 (n=329)	p
Coronaropathie, n (%)	25 (9,8%)	25 (8,5%)	0,597
SAS, n (%)	48 (18,8%)	49 (16,7%)	0,509
Athérome carotidien, n (%)	82 (32,2%)	64 (21,8%)	0,006
Sténose artère rénale, n (%)	13 (5,1%)	13 (4,4%)	0,71
AOMI, n (%)	20 (7,8%)	22 (7,5%)	0,874

Tableau 16 : Résultat du dépistage de maladie cardiovasculaire selon la parité. SAS=syndrome d'apnée du sommeil (n=333). AOMI=artériopathie oblitérante des membres inférieurs, SAS=syndrome d'apnée du sommeil, n=nombre.

III. Discussion

Notre étude a été réalisée à partir d'une cohorte de femmes ménopausées à risque cardiovasculaire qui a été précisé par le bilan. Chez les femmes ayant eu au moins trois enfants, un antécédent de diabète gestationnel et/ou un évènement hypertensif gravidique, le risque cardiovasculaire à la ménopause était globalement plus important. Un moins bon contrôle de certains facteurs de risque cardiovasculaire et une atteinte athéromateuse plus précoce étaient également retrouvés chez les femmes ayant eu un évènement hypertensif gravidique et/ou une parité importante.

Nous allons comparer dans cette partie nos résultats aux données existantes de la littérature. Certaines hypothèses physiopathologiques seront discutées. Nous rappellerons après cela l'intérêt du dépistage et de la prise en compte des facteurs de risque étudiés. Nous nous efforcerons enfin de détailler les forces et les limites de l'étude.

A. Principaux résultats

1. Description de la population

On constate un fort taux de non contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire dans notre population de femmes ménopausées à risque cardiovasculaire. Cela concerne en particulier le contrôle tensionnel et le taux de LDL cholestérol. Ces facteurs sont pourtant facilement identifiables. Leur contrôle est indispensable et facile à mettre en place.

Des maladies cardiovasculaires ont été dépistées chez un nombre non négligeable de patientes. Une atteinte athéromateuse a été retrouvée chez 213 patientes au niveau carotidien (dont 19 significatives), chez 58 patientes au niveau coronaire (dont 21 significatives), chez 51 patientes au niveau des membres inférieurs et chez 36 patientes au niveau des artères rénales. Ces dépistages ont donc permis d'adapter les thérapeutiques chez un grand nombre de nos patientes.

Cela souligne l'importance d'améliorer la prévention cardiovasculaire chez la femme ménopausée encore trop insuffisamment dépistée, diagnostiquée et traitée. Le parcours de soin « Cœur, artères et femmes » est une excellente opportunité pour cela avec la nécessité de développer les consultations de dépistage pour toutes les femmes de 50 ans. Une expérimentation est en cours de mise en place dans les Hauts de France avec l'ARS Haut de France, les Unions Régionales de Professionnels de Santé et le CHU de Lille, sur une durée 3 ans, afin de pouvoir proposer une consultation longue de dépistage à 50 ans par les médecins de soins primaires (médecins traitants et gynécologues) avec télé expertise cardiologique devant un risque cardiovasculaire incertain ou élevé, avec une formation des professionnels de santé et une information des femmes ciblées. C'est la stratification du risque cardio-vasculaire de la femme de la SF HTA qui sera utilisée pour stratifier le risque de ces femmes.

2. HTA gravidique et prééclampsie

Chez les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique, il était retrouvé une plus grande fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire et notamment plus souvent une hypertension artérielle comme cela avait déjà été décrit dans la littérature. Une relation entre les troubles hypertensifs gravidiques et l'accroissement des facteurs de risque à un âge plus avancé a en effet été identifiée dans plusieurs études épidémiologiques (61,62). Il est donc essentiel de rechercher ces facteurs de risque cardiovasculaire chez ces femmes à la ménopause afin de les dépister et les contrôler de manière précoce pour améliorer la prévention des évènements cardiovasculaires.

Notre étude retrouve également une pression artérielle significativement moins bien contrôlée chez les femmes ayant un antécédent d'évènement hypertensif gravidique. Cette différence restait significative après ajustement sur les facteurs jouant un rôle dans le contrôle tensionnel (âge, diabète, IMC, nombre de traitement antihypertenseur) avec un OR à 1,586 (IC=1,028-2,449 ; $p < 0,05$). Cela n'avait pas été étudié dans la littérature jusqu'à maintenant. Ce résultat est intéressant et suggère de surveiller de manière plus rapprochée les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique afin de s'assurer du bon contrôle tensionnel qui semble plus difficile à obtenir chez elles. Par ailleurs, il est à noter une pression artérielle apparaissant plus volontiers diastolique chez les femmes ayant fait un évènement hypertensif gravidique par rapport aux femmes hypertendues sans antécédents gravidiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ce résultat et en comprendre les mécanismes physiopathologiques. De plus les femmes de l'étude ont une hypertension artérielle nocturne non contrôlée dont il est démontré qu'elle a des conséquences plus délétères en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire (registre IDACAO (63)). Ces résultats soulignent l'opportunité de préciser le contrôle tensionnel par une mesure ambulatoire de pression artérielle sur 24 heures, chez ces femmes à plus haut risque. L'automesure sur 3 jours est utile pour éduquer les femmes, renforcer leur observance mais ne permet pas cette étude nocturne.

Dans notre étude, le dépistage de maladies cardiovasculaires a permis de retrouver significativement plus d'AOMI chez les femmes aux antécédents d'évènement

hypertensif gravidique même après ajustement sur l'âge, l'IMC, le tabagisme, le diabète, la PAS clinique et le LDL cholestérol (OR=2,5 ; IC=1,17-5,35 ; $p<0,05$). Cela avait déjà été montré dans la littérature comme discuté dans l'introduction. Leon et al. retrouvaient par exemple dans leur étude de cohorte une association entre prééclampsie et artériopathie périphérique avec un HR de 1,88 (IC=1,37-2,56 ; $p<0,05$) (32). Plus généralement, une association était également retrouvée avec le risque de coronaropathie et d'AVC (ischémique et hémorragique) (32). Dans notre étude, le manque de puissance explique sans doute l'absence de différence retrouvée sur les autres maladies cardiovasculaires. On peut également avancer le fait que l'AOMI soit définie par les IPS (donnée subclinique) donc à un stade précoce de la maladie, intéressant puisqu'il signe une atteinte clinique future.

Deux hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer la présence de lésions athéromateuses précoces chez les femmes aux antécédents d'évènement hypertensif gravidique. Dans un premier temps, une prédisposition à la prééclampsie avant la grossesse avec un risque cardiovasculaire augmenté a été supposée. Romundstad et al. retrouvaient dans ce sens une atténuation du lien entre prééclampsie et risque cardiovasculaire après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire préexistants à la grossesse (64). Ces résultats suggéraient donc une association entre prééclampsie et risque cardiovasculaire largement dû à l'existence de facteurs de risque préexistants à la grossesse. Cependant d'autres études semblent trouver une modification de la fonction vasculaire indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire. Grand'Maison et al. retrouvaient par exemple des marqueurs de dysfonction endothéliale (pléthysmographie, dilatation liée au flux, taux de sFlt-1) plus fréquents chez les femmes aux antécédents d'évènement hypertensif gravidique par rapport aux contrôles à 1 an du post partum. Cette différence persistait après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire (65). Dans notre étude, l'AOMI apparaît plus fréquente malgré l'ajustement aux facteurs de risque cardiovasculaire. Néanmoins les données avant la grossesse n'ont pas été recueillies et nous ne pouvons donc pas nous avancer sur l'une des deux hypothèses. Les deux hypothèses sont probablement associées.

Un dépistage vasculaire précoce des artères permettrait une meilleure prévention chez les femmes ménopausées. On pourrait envisager une évaluation aux alentours

de l'âge de 40 ans avant que les lésions artérielles ne deviennent graves. Les modalités du dépistage coronaire ont évolué avec les recommandations récentes de l'ESC parues en 2019 (66). Le coroscanner est préconisé dans les recommandations de l'ESC pour l'évaluation d'un patient symptomatique d'angor stable, en cas de probabilité intermédiaire (IIa) ou de faible probabilité (IIb) de cardiopathie ischémique. Son intérêt majeur est sa valeur prédictive négative proche de 96% dans la littérature, qui permet de rassurer le clinicien devant un examen sans anomalie. Cependant, les bénéfices cliniques au long cours de sa mise en place dans notre stratégie diagnostique pour le patient restent inconnus. Le coroscanner peut révéler des plaques molles, des plaques fibreuses coronaires calcifiées ou non qui sont des lésions caractéristiques de la maladie coronaire de la femme et dont les TINI seront négatifs. Les pratiques évoluent et depuis cette première phase d'étude des femmes du parcours « Cœur, artères et femmes » les coroscanners sont réalisés plus fréquemment en fonction de la suspicion clinique et des cofacteurs de risque. Une étude spécifique sera conduite prochainement sur la pertinence du coroscanner chez la femme ménopausée ou en péri ménopause à risque cardiovasculaire pour dépister une maladie coronaire chronique asymptomatique, stratifier son risque et guider la thérapeutique et aider dans la décision d'initier d'un THM.

Le risque de présenter un SAS apparait également significativement plus important chez les femmes aux antécédents d'évènement hypertensif gravidique après ajustement sur l'âge, l'IMC, le tabagisme, la PAS clinique et le taux de LDL cholestérol (OR=2,26 ; IC=1,3-3,9 ; $p<0,005$). Cette association est déjà décrite dans d'autres études. Une revue systématique de la littérature publiée par Liu et al. en 2018 confirmait un risque significativement augmenté d'hypertension gestationnelle (OR=1,97 ; 95% IC=1,51-2,56 ; $p<0,001$) et de prééclampsie (OR=2,35 ; 95% IC=2,15-2,58 ; $p<0,001$) chez les femmes présentant un SAS (67). Néanmoins le lien qui unit le SAS et la prééclampsie n'est pas encore bien défini. Certaines conséquences physiopathologiques du SAS maternel semblent converger avec la physiopathologie de la prééclampsie (68). Les épisodes d'hypoxie répétitifs semblent en effet jouer un rôle important dans le développement placentaire. L'apparition de cytokines inflammatoires et l'hypoperfusion placentaire qui en découlent contribueraient à la dysfonction endothéliale responsable des troubles hypertensifs. A l'inverse la prééclampsie favoriserait des changements dynamiques au niveau des

voies aériennes favorisant le SAS (hyperhémie de la muqueuse, rétrécissement du diamètre, oropharyngé).

Les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique sont donc à surveiller dans le post- partum et à la ménopause afin de rechercher des facteurs de risque cardiovasculaire plus fréquents chez elles, dépister une atteinte cardiovasculaire semblant plus précoce et rechercher un SAS. L'identification précoce de ces facteurs de risque et pathologies permettra un traitement plus précoce en vue de prévenir la survenue d'évènements cardiovasculaires futurs.

De plus les femmes ayant une HTA nocturne ce d'autant qu'elles sont obèses ou en surpoids sont des populations de patientes plus à risque de SAS qu'il convient de dépister à minima par un apnealink pour ensuite proposer une polysomnographie ou polygraphie en centre du sommeil.

3. Diabète gestationnel

Dans notre étude le diabète apparaissait plus fréquent dans la population de femmes aux antécédents de diabète gestationnel. Cela a déjà bien été montré dans la littérature. L'étude de Bellamy et al. publiée dans The Lancet en 2009, évoquée dans l'introduction, retrouvait déjà un risque relatif 7 fois plus important de présenter un diabète de type 2 chez ces femmes (RR=7,43 ; IC=4,79-11,51 ; $p<0,05$) (35).

Dans notre étude, la découverte de lésions athéromateuses n'apparaissait pas significativement plus importante chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel. Cela est en contradiction avec les données de la littérature. Comme décrit dans l'introduction, une méta-analyse retrouvait en effet en 2019 un risque de maladies cardiovasculaires deux fois plus important après la survenue d'un diabète gestationnel (RR=1,98 ; IC=1,57-2,50 ; $p<0,05$) (36). Cette absence de différence significative entre nos deux groupes peut s'expliquer par un manque de puissance. En effet ces dernières ne représentent que 6% de la population étudiée soit 40 femmes.

De même, le risque de SAS dans notre étude n'apparaissait pas plus fréquent chez les femmes aux antécédents de diabète gestationnel bien que la revue de la littérature réalisée par Liu et al. retrouvait une association entre SAS et diabète

gestationnel. Dans leur étude, les patientes ayant un SAS présentaient 55% de chance en plus de présenter un diabète gestationnel (OR= 1,55 ; 95% IC=1,51-2,56 ; $p<0,001$) (67). Il semblerait que le SAS, par l'accroissement du stress oxydatif, favorise l'insulino-résistance et une dysfonction des cellules β .

Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le lien entre diabète gestationnel et risque cardiovasculaire futur ainsi que les mécanismes impliqués. Quoiqu'il en soit, il est essentiel de dépister un diabète et de rechercher d'autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel devant le risque élevé de développer un diabète dans les années suivant le post-partum.

4. Parité

Dans notre étude, les femmes ayant eu au moins trois enfants présentaient plus fréquemment des facteurs de risque cardiovasculaire à la ménopause. Il existait significativement plus de diabète, plus de syndrome métabolique, plus d'obésité et d'obésité abdominale. Dans la littérature plusieurs études vont dans ce sens.

Une revue systématique de la littérature publiée en 2016 retrouvait un risque augmenté de diabète de type 2 chez les femmes ayant eu deux à sept enfants avec un risque relatif (95% IC) respectivement de 1,08 (1,00-1,16), 1,20 (1,12-1,30), 1,32 (1,22-1,42), 1,37 (1,27-1,48), 1,39 (1,26-1,52) et 1,39 (1,23-1,57) (69). Plus récemment une étude de cohorte publiée par Luo et al. confirmait une association entre parité et diabète de type 2 chez la femme ménopausée mais atténuée et non significative après ajustement sur l'IMC (70). Deux études coréennes menées auprès de 4000 femmes ménopausées retrouvaient un risque augmenté d'obésité (OR=1,396 ; 95% IC=1,077-1,810, $p<0,05$) et de syndrome métabolique (5,5% vs 12,1% vs 14,4% pour respectivement une parité à 2, 3 ou ≥ 4 , $p<0,001$) chez les femmes ayant eu trois enfants ou plus (71,72). Plus récemment une étude de cohorte publiée en 2019, menée auprès de 2500 femmes de 40 à 60 ans, retrouvait chez les femmes ayant eu moins de deux enfants, plus fréquemment une obésité (IMC augmenté de 0,6kg/m² par enfant) et un HDL cholestérol bas (diminution de 0,09mmol/l par enfant) (73).

Concernant le contrôle tensionnel, notre étude retrouve des pressions artérielles systoliques apparaissant plus souvent déséquilibrées chez les patientes hypertendues ayant eu trois enfants ou plus. Pourtant ces mêmes patientes avaient significativement plus de traitements anti hypertenseurs. Des études complémentaires sont nécessaires. Tout comme suspecté chez les patientes aux antécédents d'évènements hypertensifs gravidiques, on peut supposer un contrôle tensionnel plus difficile à obtenir chez ces femmes.

De plus, dans notre étude, le dépistage de lésions athéromateuses retrouvait significativement plus d'athérome carotidien chez les femmes ménopausées ayant eu au moins trois enfants même après ajustement sur l'IMC et les autres facteurs de risque cardiovasculaire (OR=1,53 ; IC=1,01-2,30 ; $p<0,001$). La parité semble donc être un authentique facteur de risque cardiovasculaire. Différentes hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer l'association entre la parité et l'athérosclérose. Une des premières hypothèses étaient le rôle des facteurs socioéconomiques, comportementaux et psychologiques supposés liés à la parentalité et à la maternité. Certains auteurs ont en effet retrouvé une association positive entre la parité et le risque de maladie cardiovasculaire dans les deux sexes médiée notamment par un risque majoré d'obésité (74). Néanmoins une réponse biologique à la grossesse semble avoir un effet additionnel au vu d'autres études trouvant un risque augmenté seulement chez la femme (75). La grossesse consiste en de nombreux changements physiologiques. L'exposition aux variations hormonales durant les grossesses participe à une altération métabolique chronique favorisant l'adiposité, une dyslipidémie ou un diabète (76–78). D'autres mécanismes semblent impliqués comme l'activation du système rénine angiotensine aldostérone, l'hémostase, la modulation immune et la fonction endothéliale.

B. Intérêt du dépistage et prise en compte de ces facteurs de risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque cardiovasculaire apparaissent plus nombreux à la ménopause chez les patientes ayant un antécédent de complication obstétricale (évènement hypertensif gravidique et/ou diabète gestationnel) et/ou ayant eu au moins trois enfants. Ces patientes pourraient bénéficier d'un dépistage ciblé. Le dépistage chez ces patientes apparait en effet rentable (79). Pour l'évènement hypertensif gravidique

par exemple, une étude néerlandaise estimait qu'il faut dépister 9 femmes pour diagnostiquer une hypertension artérielle contre 38 femmes si la grossesse avait été non compliquée. Concernant les dyslipidémies, à l'âge de 40 ans, 18 femmes ayant eu un évènement hypertensif nécessitent d'être dépisté contre 56 femmes en cas de grossesse normale. Pour le diabète, à l'âge de 50 ans, 22 femmes nécessitent un dépistage contre 42 femmes en cas de grossesse normale.

Cibler ces femmes paraît d'autant plus indispensable que les évènements cardiovasculaires sont plus précoces. On estime que l'évènement cardiovasculaire survient 8 à 10 ans plus tôt en cas de prééclampsie par rapport à une grossesse normale. Dans l'étude de Leon et al. la différence des courbes d'incidence cumulées des évènements cardiovasculaires selon le statut prééclamptique apparaissait dès 1 an après la grossesse (32) et 65% des évènements cardiovasculaires étaient survenus avant 40 ans. Une prévention précoce par en particulier une modification du mode de vie devrait systématiquement être proposée.

Par ailleurs, les patientes hypertendues aux antécédents d'évènement hypertensif gravidique apparaissent plus souvent déséquilibrées. Un suivi plus rapproché pourrait donc leur être proposé comme le souligne le consensus de la SF HTA (www.sfhta.eu) dans le cadre de parcours coordonnés cardio-vasculaires-gynécologiques.

Le dépistage effectué dans le cadre du parcours « cœur, artères et femmes » a permis de retrouver au moins une atteinte athéromateuse chez 44% des patientes (293 femmes sur 662). Ces atteintes athéromateuses concernaient d'avantage les femmes aux antécédents d'évènement hypertensif gravidique ou ayant plus de 2 enfants. Ces associations apparaissaient par ailleurs indépendantes aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Une stratégie de dépistage ciblée, prenant en compte ces données obstétricales, est donc intéressante. Rappelons que les recommandations européennes préconisent de ne pas réaliser d'imagerie en routine pour prédire les évènements cardiovasculaires (50). Cependant le recours aux techniques d'imagerie non invasive est retenu lorsque le risque cardiovasculaire apparaît proche du seuil décisionnel. Ces techniques d'imagerie peuvent alors permettre de re-classifier les individus à risque bas ou modéré.

Les recommandations européennes et américaines ne précisent pas pour le moment de quelle façon et à quelle fréquence ces femmes nécessitent une surveillance et un dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire et maladies cardiovasculaires. Les recommandations européennes préconisent de surveiller régulièrement les femmes ayant eu un évènement hypertensif gravidique ou un diabète gestationnel sans en préciser les modalités (50), (52).

Le parcours « cœur, artères et femmes » permet de développer un partenariat entre les gynécologues, cardiologues, médecins vasculaires et médecins généralistes. Les femmes ayant eu une complication obstétricale (évènement hypertensif et diabète gestationnel) nous sont ainsi adressées pour « bilan d'HTA » ou « « bilan vasculaire ». Les bilans réalisés permettent de vérifier le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, de dépister des maladies cardiovasculaires et une atteinte d'organes cibles. Ces consultations ou hospitalisations permettent également de sensibiliser les femmes sur l'association entre la complication obstétricale vécue et le risque cardiovasculaire et ainsi les encourager à agir sur leur mode de vie au plus tôt.

C. Forces et limites

L'étude présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude monocentrique. Les femmes ont été sélectionnées par un unique parcours de soin au CHRU de Lille entraînant un possible biais de sélection. Les femmes adressées en soins externes ou hospitalisation par les obstétriciens sont souvent les plus sévères. Par ailleurs, le recueil de données était rétrospectif. Cependant, il existait peu de données manquantes car le recueil était systématisé à l'aide de dossiers dédiés. Enfin, l'effectif était parfois sans doute insuffisant pour retrouver des associations significatives par manque de puissance.

Notre étude présente également un possible biais de confusion étant donné l'absence de prise en compte des données concernant l'éducation, la précarité ou encore l'ethnie. De plus l'existence d'autres facteurs confondants non connus ne peut être exclue.

Malgré ces limites, le parcours « cœurs, artères et femmes » a déjà permis de recueillir les données de plus de 1336 femmes. Notre étude et les travaux

universitaires précédemment réalisés ont permis de constituer une grande base de données. Les données recueillies sont nombreuses (cliniques, biologiques et morphologiques). La cohorte de femmes créée a déjà permis d'identifier des résultats inédits sur le profil des femmes à risque. On espère que de futures études permettront d'étayer ces données. A l'avenir, une étude évaluant la pertinence médico-économique de ce parcours serait également intéressante. Cette évaluation est d'ailleurs prévue dans l'expérimentation ARS-URPS haut de France en cours de mise en place en incluant 1000 femmes sur 3 ans.

IV. Conclusion et perspectives

Les femmes ménopausées aux antécédents d'évènement hypertensif gravidique, de diabète gestationnel et ayant eu plus de 2 enfants présentaient significativement plus de facteurs de risque cardiovasculaire. Dans notre étude, il apparaissait une association significative entre les antécédents obstétricaux et le contrôle de certains facteurs de risque. Cette association concernait en particulier le contrôle tensionnel et l'antécédent d'évènement hypertensif gravidique : les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique présentaient une pression artérielle plus souvent déséquilibrée. Cette association persistait malgré l'ajustement sur les facteurs confondants. Ces résultats inédits suggèrent la nécessité d'une surveillance plus rapprochée chez ces femmes. Des études complémentaires sont nécessaires pour conforter ces résultats. Les mécanismes physiopathologiques de ces différences restent inconnus pour le moment.

La découverte de lésions athéromateuses de façon plus précoce chez les femmes ayant présenté une complication obstétricale ou ayant plus de 2 enfants et ce malgré un ajustement sur les facteurs confondants conforte l'idée qu'il s'agisse de véritables facteurs de risque cardiovasculaire indépendants.

Les données obstétricales, faciles à recueillir, sont pourtant rarement répertoriées par les professionnels. La prise en compte de ces facteurs de risque spécifiques pourrait pourtant affiner la stratification du risque cardiovasculaire. Les grossesses doivent être considérées comme un véritable test de stress métabolique et vasculaire

permettant d'identifier les individus devant bénéficier d'une stratégie de prévention et de dépistage ciblés.

Dans cet objectif d'améliorer la prise en charge de la santé des femmes, le Pr Claire Mounier-Vehier, a cofondé en 2020 un fonds de dotation « Agir pour le Cœur des Femmes » avec Thierry Drilhon, dirigeant et administrateur d'entreprises (www.agirpourlecoeurdesfemmes.com), spécifiquement consacré aux femmes. A vocation internationale, le Fonds de dotation Agir pour le Cœur des Femmes mobilise l'ensemble des acteurs de la santé, les dirigeants d'entreprises et les acteurs de la vie civile sur l'importance de la médecine préventive, tout particulièrement pour les maladies cardiovasculaires chez les femmes, qui sont en progression.

Il agit pour réduire les inégalités persistantes de prise en charge entre les femmes et les hommes dans le domaine des maladies cardiovasculaires. Son ambition est de **sauver la vie de 10 000 femmes à 5 ans** en mobilisant autour de 3 Axes majeurs :

- Alerter, autour de cette urgence sociétale et médicale, première cause de mortalité des femmes en France et dans le monde,
- Anticiper, par une prévention active et offensive, car la maladie peut être évitée dans 8 cas sur 10,
- Agir, au travers de parcours de santé associant l'ensemble des professionnels de santé et les patients dans un écosystème de bienveillance et de vigilance.

Ce fonds de dotation soutiendra aussi des projets de recherche visant à mieux connaître les spécificités du risque cardiovasculaire et à évaluer les stratégies de prise en charge pour ces femmes à risque. Les femmes sont associées à la démarche de prévention active et peuvent faire part de leurs témoignages sur le site.

BIBLIOGRAPHIE

1. Causes de décès selon le sexe. Données annuelles de 1990 à 2016. Insee.
2. Interrogation des données sur les causes de décès de 1980 à 2016. CépiDc.
3. Thierry Boulat, Walid Ghosn, Claire Mogand, Louis Falissard, Grégoire Rey. Principales évolution de la mortalité epar cause médicale sur la période 2000-2016 en France. 2019. INSERM.
4. Lecoffre C, de Peretti C, Gadet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, Bejot Y, Olie V. SPF. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. Bull Epidemiol Hebd. 2017, n°. 5, p. 84-94
5. Gabet A, Danchin N, Olie V. SPF. Infarctus du myocarde chez la femme : évolutions des taux d'hospitalisation et de mortalité, France, 2002-2013. Numéro thématique. Les femmes au coeur du risque vasculaire. Bull Epidemiol Hebd. 2016, n°. 7-8, p. 100-8
6. Andler R, Richard JB, Guignard R, Quatremère G, Verrier F, Gane J, Nguyen-Thanh V. Baisse de la prévalence du tabagisme quotidien parmi les adultes : résultats du Baromètre de Santé publique France 2018. Bull Epidemiol Hebd. 2019;(15):271-7.
7. Perrine A-L, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. // HYPERTENSION IN FRANCE: PREVALENCE, TREATMENT AND MANAGEMENT IN 2015 AND TEMPORAL TRENDS SINCE 2006. :18.
8. Fosse-Edorh Sandrine, Mandereau-Bruno Laurence, Piffaretti Clara. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. SPF. 2018.
9. Camille Lecoffre. Cholestérol LDL chez les adultes en France métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2018.
10. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence. :43. SPF. 2017.
11. Verdot C. ACTIVITÉ PHYSIQUE ET SÉDENTARITÉ DANS LA POPULATION FRANÇAISE. SITUATION EN 2014-2016 ET ÉVOLUTION DEPUIS 2006-2007 / PHYSICAL ACTIVITY AND SEDENTARY BEHAVIOUR IN FRENCH POPULATION. SITUATION IN 2014-2016 AND EVOLUTION SINCE 2006-2007. :9. Bull Epidemiol Hebd. 2019.
12. Baromètre santé 2017. Barometres-de-sante-publique-france/barometre-sante-2017.

13. Cohidon C. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête « Santé mentale en population générale : images et réalités ». SPF. 2007.
14. Secrétariat d'Etat chargé de l'égalité entre les femmes et les hommes. Chiffres-clés-édition 2017. Vers l'égalité réelle entre les femmes et les hommes. 2017.
15. Données épidémiologiques générales liées à la grossesse. 2012;10.
16. Secrétariat d'Etat chargé de l'égalité entre les femmes et les hommes. Chiffres-clés-édition 2017. Vers l'égalité réelle entre les femmes et les hommes. 2017.
17. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. 2004;364:16.
18. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 14 janv 2006;332(7533):73-8.
19. Diverse Populations Collaboration. Smoking, body weight, and CHD mortality in diverse populations. *Prev Med*. juin 2004;38(6):834-40.
20. Grundtvig M, Hagen TP, German M, Reikvam A. Sex-based differences in premature first myocardial infarction caused by smoking: twice as many years lost by women as by men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. avr 2009;16(2):174-9.
21. Madsen Tracy E., Howard Virginia J., Jiménez Monik, Rexrode Kathryn M., Acelajado Maria Czarina, Kleindorfer Dawn, et al. Impact of Conventional Stroke Risk Factors on Stroke in Women. *Stroke*. 1 mars 2018;49(3):536-42.
22. Sanne A.E. Peters, Rachel R. Huxley and Mark Woodward. Smoking as a Risk Factor for Stroke in Women Compared With Men. *Stroke*. 22 Aug 2013;44:2821-2828.
23. Howard VJ, Madsen TE, Kleindorfer DO, Judd SE, Rhodes JD, Soliman EZ, et al. Sex and Race Differences in the Association of Incident Ischemic Stroke With Risk Factors. *JAMA Neurol*. févr 2019;76(2):179-86.
24. 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*. 20 janv 2015;131(3):237-44.
25. Schnabel RB, Biener MP, Wilde S, Sinning CR, Ojeda FM, Zeller T, et al. Sex differences in noninvasive vascular function in the community. *J Hypertens*. juill 2013;31(7):1437-46; discussion 1446.
26. Chasan-Taber Lisa, Willett Walter C., Manson JoAnn E., Spiegelman Donna, Hunter David J., Curhan Gary, et al. Prospective Study of Oral Contraceptives

- and Hypertension Among Women in the United States. *Circulation*. 1 août 1996;94(3):483-9.
27. 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*. juill 2005;90(7):3863-70.
 28. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *The BMJ*. 12 juill 2017;358:j3078.
 29. 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*. 12 févr 2013;127(6):681-90.
 30. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygård O, Iversen A, et al. Association Between Gestational Hypertension and Risk of Cardiovascular Disease Among 617 589 Norwegian Women. *J Am Heart Assoc*. 2018 May 15; 7(10): e008337
 31. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. févr 2017;10:e003497.
 32. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, et al. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study. *Circulation*. 24 sept 2019;140(13):1050-60.
 33. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. 2005;366:7.
 34. Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. PREECLAMPSIA AND CARDIOVASCULAR DISEASE DEATH: PROSPECTIVE EVIDENCE FROM THE CHILD HEALTH AND DEVELOPMENT STUDIES COHORT. *Hypertension*. juill 2010;56(1):166-71.
 35. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 23 mai 2009;373(9677):1773-9.
 36. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019;62(6):905-14.
 37. Ranthe MF, Andersen EAW, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Melbye M, Boyd HA. Pregnancy Loss and Later Risk of Atherosclerotic Disease. *Circulation*. 30 avr 2013;127(17):1775-82.
 38. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, et al. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm

- delivery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 1 févr 2016;23(3):253-63.
39. Crump C, Sundquist J, Howell EA, McLaughlin MA, Stroustrup A, Sundquist K. Pre-Term Delivery and Risk of Ischemic Heart Disease in Women. *J Am Coll Cardiol.* 7 juill 2020;76(1):57-67.
 40. Li W, Ruan W, Lu Z, Wang D. Parity and risk of maternal cardiovascular disease: A dose–response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 1 avr 2019;26(6):592-602.
 41. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight Gain at the Time of Menopause. *Arch Intern Med.* 1 janv 1991;151(1):97-102.
 42. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* févr 1986;111(2):383-90.
 43. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA.* 24 déc 2019;322(24):2411-21.
 44. Investigators WG for the WHI. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 17 juill 2002;288(3):321-33.
 45. 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.* 4 avr 2007;297(13):1465-77.
 46. 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.* 9 oct 2012;345:e6409.
 47. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Figuls MR i, Cosp XB, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3): CD002229.
 48. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* janv 2020;36(1):12-23.
 49. 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.* janv 2006;184(1):201-6.
 50. 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.* 1 août 2016;37(29):2315-81.
51. Bérard E, Séguro F, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Amouyel P, et al. Predictive Accuracy of the European Society of Cardiology SCORE Among French People. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* févr 2016;36(1):38-48.
 52. Mosca L, Benjamin EJ, Bezanson JL, Dolor RJ, Newby LK, Piña IL, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update: 2011;38.
 53. Antakly-Hanon Y, Bachelot A, Baguet J-P, Bequet L. GROUPE DE TRAVAIL Claire MOUNIER-VÉHIER (Cardiologue, Médecin vasculaire) Coordination du groupe, Theodora BEJAN-ANGOULVANT (Cardiologue, Pharmacologue), Jean-Marc BOIVIN (Médecin Généraliste), Jacques AMAR (Cardiologue, Thérapeute), Pierre LANTELME (Cardiologue), Jacques BLACHER (Cardiologue, Thérapeute), Laurence AMAR (Endocrinologue, Médecin Vasculaire), Geneviève PLU-BUREAU (Gynécologue). 2018;12.
 54. Goff. 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. :25.
 55. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. :98.
 56. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1 janv 2020;41(1):111-88.
 57. Anne-Laure Madika, CLaire Mounier Vehier. Hypertensions artérielles et grossesse : un consensus français pour optimiser nos pratiques. Univ. Lille. 2017/09/HTA-ET-GROSSESSE_C-Mounier-Vehier.pdf
 58. Amar J, Benetos A, Blacher J, Bobrie G, Chamontin B, Girerd X, et al. Mesures de la pression artérielle. *Médecine Mal Métaboliques.* sept 2012;6(4):347-9.
 59. Ricco J-B, Bartelink M-LEL. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). :60.
 60. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, et al. Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women With Suspected Ischemic Heart Disease: A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 22 juill 2014;130(4):350-79.
 61. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 10 nov 2007;335(7627):974.

62. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* janv 2013;28(1):1-19.
63. 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. *Hypertension.* mars 2011;57(3):397-405.
64. Romundstad Pål R., Magnussen Elisabeth B., Smith George Davey, Vatten Lars J. Hypertension in Pregnancy and Later Cardiovascular Risk. *Circulation.* 10 août 2010;122(6):579-84.
65. Grand'Maison Sophie, Pilote Louise, Okano Marisa, Landry Tara, Dayan Natalie. Markers of Vascular Dysfunction After Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension.* 1 déc 2016;68(6):1447-58.
66. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 14 janv 2020;41(3):407-77.
67. Liu L, Su G, Wang S, Zhu B. The prevalence of obstructive sleep apnea and its association with pregnancy-related health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 1 juin 2019;23(2):399-412.
68. Dominguez JE, Habib AS, Krystal AD. A review of the associations between obstructive sleep apnea and hypertensive disorders of pregnancy and possible mechanisms of disease. *Sleep Med Rev.* déc 2018;42:37-46.
69. Li P, Shan Z, Zhou L, Xie M, Bao W, Zhang Y, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Parity and risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* nov 2016;175(5):R231-245.
70. Luo J, Hendryx M, LeBlanc ES, Shadyab AH, Qi L, Sealy-Jefferson S, et al. Associations Between Parity, Breastfeeding, and Risk of Maternal Type 2 Diabetes Among Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol.* sept 2019;134(3):591–599.
71. Kim JH, Kim J, Ahn HJ, Kim SY, Bae HY. Impact of Parity on Body Size Phenotype in Postmenopausal Women: KNHANES 2010–2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2016;101(12):4904-13.
72. Lee Y, Lee HN, Kim SJ, Koo J, Lee KE, Shin JE. Higher parity and risk of metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *J Obstet Gynaecol Res.* nov 2018;44(11):2045-52.

73. Zoet GA, Paauw ND, Groenhouf K, Franx A, Gansevoort RT, Groen H, et al. Association between parity and persistent weight gain at age 40–60 years: a longitudinal prospective cohort study. *BMJ Open*. 2019 May;9(5).e024279.
74. 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*. 11 mars 2003;107(9):1260-4.
75. 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*. avr 2009;40(4):1152-7.
76. Smith DE, Lewis CE, Caveny JL, Perkins LL, Burke GL, Bild DE. Longitudinal changes in adiposity associated with pregnancy. The CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*. *JAMA*. 8 juin 1994;271(22):1747-51.
77. Lewis CE, Funkhouser E, Raczynski JM, Sidney S, Bild DE, Howard BV. Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women. The CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Am J Epidemiol*. 1 août 1996;144(3):247-54.
78. Nicholson WK, Asao K, Brancati F, Coresh J, Pankow JS, Powe NR. Parity and risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. nov 2006;29(11):2349-54.
79. Groenhouf TKJ, Zoet GA, Franx A, Gansevoort RT, Bots ML, Groen H, et al. Trajectory of Cardiovascular Risk Factors After Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2019;73(1):171-8.

AUTEUR : Nom : LENOIR

Prénom : ANNE-LAURE

Date de soutenance : 02/10/2020

Titre de la thèse : Association entre évènements gravidiques et risque cardiovasculaire chez la femme ménopausée

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : *cardiologie et médecine vasculaire*

DES + spécialité : *Médecine vasculaire*

Mots-clés : risque cardiovasculaire, ménopause, femme, diabète gestationnel, hypertension gravidique, prééclampsie, parité, parcours « cœurs, artères et femmes », prévention.

Introduction : La femme présente des facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques. L'influence de certains de ces facteurs, notamment obstétricaux, sur le profil clinique de risque cardiovasculaire n'a pas encore été bien étudiée.

Objectifs : Etudier l'association entre la parité, l'antécédent de diabète gestationnel et d'hypertension artérielle gravidique et le risque cardiovasculaire chez la femme ménopausée.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée sur une cohorte de femmes ménopausées suivies au CHU de Lille dans le cadre du parcours « Cœur, artères et femmes » du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2017. Les critères étudiés étaient la présence des facteurs de risque cardiovasculaire, leur contrôle et le dépistage d'atteintes cardiovasculaires.

Résultats : La population comprenait 662 femmes ménopausées d'un âge moyen de 58 ans. Parmi elles, 113 (17,1%) ont présenté une hypertension artérielle gravidique et/ou prééclampsie et 40 (7%) un diabète gestationnel. La parité moyenne était de 2,6 enfants. Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient significativement plus nombreux chez les femmes ayant eu au moins trois enfants, un antécédent de diabète gestationnel et/ou d'hypertension artérielle gravidique. Les femmes ayant présenté un évènement hypertensif gravidique avaient un risque plus élevé d'avoir une pression artérielle non contrôlée après ajustement sur l'âge, le diabète, l'indice de masse corporelle et le nombre de traitement antihypertenseur (OR=1,59 ; IC=1,028-2,449 ; p<0,05). L'évènement hypertensif gravidique et la parité importante apparaissaient associés à une atteinte athéromateuse significativement plus fréquente des membres inférieurs (OR=2,5 ; IC=1,17-5,35 ; p<0,05) et des axes carotidiens (OR=1,53 ; IC=1,01-2,30 ; p<0,001) respectivement, même après ajustement sur les facteurs confondants.

Conclusion : Ces résultats confirment un risque cardiovasculaire à la ménopause plus élevé chez les femmes ayant eu au moins trois enfants, un antécédent de diabète gestationnel et/ou d'hypertension artérielle gravidique. Un moins bon contrôle tensionnel et une atteinte athéromateuse plus précoce sont retrouvés chez les femmes ménopausées ayant un antécédent d'évènement hypertensif gravidique et/ou une parité importante. Ces résultats soulignent l'importance de la médecine préventive avec l'accompagnement de ces femmes à risque dans des parcours coordonnés cardio-vasculaire-gynécologiques.

Composition du Jury :

Président : Pr Claire MOUNIER VEHIER

Asseseurs : Pr Marc LAMBERT, Pr Sophie JONART

Directrice de Thèse : Dr Anne-Laure MADIKA