

Étapes de la Procréation au cours de la vie des femmes et risque de maladies cardiovasculaires

C. A. Stuenkel

Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA

Mots-clés : Risque de maladies cardiovasculaires ; durée de vie reproductive ; complications de la grossesse ; ménopause ; œstrogène ; THM

CONTACT

Cynthia A Stuenkel, Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, UC San Diego School of Medicine, La Jolla, California, USA;
castuenkel@health.ucsd.edu

This White Paper has been translated by Pr Patrice Lopes (French Menopause Society – GEMVi)

Résumé :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de décès chez les femmes dans les pays développés et en développement. Au-delà des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, un certain nombre d'étapes en matière de reproduction ont été reconnues. L'objectif de ce livre blanc, publié par l'International Menopause Society à l'occasion de la Journée mondiale de la ménopause 2023, est de mettre en évidence les étapes de la vie reproductive féminine en termes de risque cardiovasculaire potentiel et d'examiner les recommandations visant à minimiser ce risque. Les principales étapes abordées concernent le cycle menstruel, les complications de la grossesse, les traitements contre le cancer du sein et la ménopause. Chacune de ces étapes comporte un certain nombre d'éléments qui ont été démontrées dans des études observationnelles comme étant associées à des risques cardiovasculaires accrus. Dans les soins cliniques actuels, la reconnaissance de ces éléments a été encouragée afin que les patientes puissent être informées et motivées à s'engager dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires tôt dans leur vie plutôt que rétrospectivement et plus tard dans la vie. Les options de soins spécifiquement ciblés avec des équipes spécialisées sont conçues pour améliorer l'identification des risques, du dépistage et de la détection éventuelle des maladies cardiovasculaires et, de manière optimale, de la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires. La promotion de la santé cardiovasculaire des femmes a des effets considérables sur elles-mêmes, leurs familles et leur progéniture. Il est temps de faire de la santé cardiovasculaire des femmes une priorité.

Introduction

Malgré les progrès en matière de diagnostic et de traitement, les maladies cardiovasculaires (MCV) restent la première cause de décès chez les femmes dans les pays développés et en développement. Selon la Fédération mondiale du cœur (WHF : World Heart Federation), les maladies cardiovasculaires, y compris les maladies cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux, sont la maladie non transmissible la plus courante à l'échelle mondiale, responsables de près de 20,5 millions de décès, dont plus des trois quarts surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (1). Les maladies cardiovasculaires sont responsables de 35 % des décès chez les femmes chaque année, soit plus de 13 fois le taux du cancer du sein et plus que tous les cancers réunis (2).

En 2021, la Commission du Lancet, sur les femmes et les maladies cardiovasculaires, s'est donné pour mission de réduire le fardeau mondial des maladies cardiovasculaires chez les femmes d'ici 2030 (3). Cette équipe internationale a souligné que « les maladies cardiovasculaires restent sous-étudiées, sous-reconnues, sous-diagnostiquées et sous-traitées ». Un des objectifs visait à susciter une prise de conscience mondiale des disparités liées au sexe et au genre dans les maladies cardiovasculaires (3). L'année suivante, l'American Heart Association (AHA) a lancé un appel à l'action pour accroître la sensibilisation aux maladies cardiovasculaires chez les femmes (4). L'une des principales préoccupations des deux groupes était que la baisse favorable de la mortalité par maladies cardiovasculaires observée au cours des quatre dernières décennies – y compris les maladies coronariennes (CHD) et les accidents vasculaires cérébraux – était en train de décélérer (3,4).

Nécessité de sensibiliser davantage

La perception du risque, principal facteur associé au respect des recommandations préventives contre les maladies cardiovasculaires (5,6), a diminué chez les femmes. En 2019, comparativement à dix ans plus tôt, les femmes étaient 74 % moins susceptibles d'identifier les maladies cardiaques comme principale cause de décès (7), et deux fois plus susceptibles (16,5 % contre 7,9 %) d'identifier le cancer du sein plutôt que les maladies cardiaques comme principale cause de décès (7).

Les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes peuvent être divisés en trois catégories : les facteurs de risque bien établis, les facteurs de risque insuffisamment reconnus et les facteurs de risque spécifiques au sexe (3). Les facteurs

de risque classiques sont les plus connus en tant que cibles de thérapies médicales et de modifications du mode de vie. Ils comprennent des problèmes de santé – hypertension, dyslipidémie et diabète – ainsi que des problèmes liés au mode de vie – obésité, mauvaise alimentation, mode de vie sédentaire et tabagisme. L'hypertension est « le principal facteur de risque mondial de maladies cardiovasculaires et constitue le l'élément de santé le plus important et le plus négligé chez les femmes » (3). Les femmes courent un risque plus élevé que les hommes d'infarctus aigu du myocarde (IAM) associé à l'hypertension, à la dyslipidémie et au diabète (3). L'obésité est le facteur de risque modifiable le plus important d'hypertension et contribue de manière substantielle à la mortalité chez les femmes. Les facteurs sous-estimés comprennent les facteurs de risque psychosociaux (dépression et anxiété) ; abus et violence conjugale (induisant un stress chronique) ; statut socio-économique et culturel, race et pauvreté ; une mauvaise éducation en matière de santé ; et les facteurs de risque environnementaux (pollution de l'air). Les facteurs de risque spécifiques au sexe ont été sous le feu des projecteurs ces dernières années. Ils comprennent la ménopause prématurée, le diabète gestationnel, les troubles hypertensifs de la grossesse, l'accouchement prématuré, le syndrome des ovaires polykystiques et les troubles inflammatoires et auto-immuns systémiques (3).

La présentation des syndromes coronariens aigus peut différer entre les hommes et les femmes, bien que la plupart se manifestent par une douleur ou une gêne thoracique typique (8). Les symptômes présentés chez les femmes peuvent inclure des douleurs thoraciques atypiques, une dyspnée, une faiblesse, une fatigue ou une indigestion (8). Dans une enquête récente, moins de femmes ont reconnu ces symptômes classiques – douleur thoracique, engourdissement, douleur à la mâchoire ou oppression thoracique – comme des signes courants d'ischémie myocardique et de crise cardiaque (7). Le déni de reconnaissance des symptômes et le retard à la prise en charge contribuent à la persistance des disparités (4).

Les disparités en matière de soins (par rapport aux hommes) qui existaient dans les années 1990 persistent aujourd'hui. Parmi les patients atteints du syndrome coronarien aigu (SCA), les femmes de moins de 65 ans étaient moins susceptibles d'être prise en charge dans les 90 minutes (4). Les femmes ayant les mêmes antécédents cliniques que les hommes étaient moins susceptibles d'être orientées vers un cathétérisme cardiaque (4). Parmi les patients atteints d'IM avec artères

coronaires obstructives, la mortalité était plus élevée chez les femmes, en particulier chez les plus jeunes (4). Enfin, la mortalité hospitalière était plus élevée chez les femmes après des procédures de revascularisation (4). Parmi les patients présentant un AVC ischémique, les femmes étaient moins susceptibles d'être transportées à l'hôpital par les services d'urgence, moins susceptibles de recevoir une imagerie dans le délai cible de 25 minutes et moins susceptibles de recevoir un activateur tissulaire du plasminogène dans le délai cible de 2 heures (4).

Malgré ces preuves de besoins, près de 20 % des internes en médecine ont déclaré avoir reçu une formation minimale ou inexistante sur les concepts médicaux fondés sur le sexe. La formation clinique doit mettre l'accent sur les facteurs de risque spécifiques ou survenant principalement chez les femmes. Une collaboration interdisciplinaire entre médecins spécialistes est nécessaire. La recherche, l'engagement communautaire et le plaidoyer en faveur des politiques publiques et des interventions législatives sont nécessaires. Les campagnes de sensibilisation doivent accentuer les nombreux avantages de la prévention et de l'optimisation de la santé cardiovasculaire durant toute la vie (4). Il s'agit d'entreprises ambitieuses et stimulantes, reconnues à l'échelle mondiale (3).

Facteurs de risque spécifiques liés au sexe des femmes

En termes de durée de vie des femmes, les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux surviennent généralement à un âge ≥ 70 ans. Les décennies précédentes peuvent cependant être considérées comme une « fenêtre » d'opportunité pour l'identification de facteurs de risque et leur prise en charge (9). Au cours des cinq dernières années, l'intérêt porté aux différences entre les sexes en matière de maladies cardiovasculaires s'est accru, avec l'identification d'un nombre croissant de facteurs spécifiques au sexe pour faciliter la reconnaissance et l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire des femmes (Tableau 1) (10-17). Des liens génétiques entre troubles cardio-métaboliques et les risques spécifiques au sexe ont été établis (18). Il est nécessaire d'intégrer les facteurs de risque spécifiques aux femmes dans l'évaluation quantitative des risques tout au long de la vie (4).

Outre les facteurs de risque traditionnels, la WHF reconnaît l'hypertension artérielle ou le diabète pendant la grossesse et la ménopause comme des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (2). Des antécédents de pré-éclampsie et de ménopause prématurée (âge < 40 ans) ont été formellement reconnus par l'AHA et l'American

College of Cardiology (ACC) comme des facteurs augmentant le risque (19), mais les risques spécifiques au sexe n'ont pas encore été intégrés dans les calculateurs formels d'évaluation des risques.

L'objectif de ce livre blanc, publié par l'International Menopause Society (IMS) à l'occasion de la Journée mondiale de la ménopause 2023, est de mettre en évidence les étapes de la reproduction féminine en termes de risque cardiovasculaire potentiel et d'examiner les recommandations visant à minimiser le risque de maladie cardiovasculaire chez les femmes. Tout en reconnaissant que traditionnellement le livre blanc de l'IMS met l'accent sur les questions spécifiques à la transition vers la ménopause et à la post-ménopause, l'orientation de ce livre blanc a été choisie en raison de preuves convaincantes et émergentes selon lesquelles la santé cardiovasculaire des femmes à la quarantaine et au-delà reflète les événements reproductifs au cours de leur vie. Un certain nombre d'étapes en matière de reproduction sont abordées, notamment celles liées au cycle menstruel, aux complications de la grossesse, aux traitements contre le cancer du sein et à la ménopause.

Le cycle menstruel.

En 2006, l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) a publié un avis de comité intitulé « Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign » (20). L'essentiel était que dès que les filles commencent à avoir leurs règles, les cliniciens devraient demander à chaque visite, la date des dernières règles (premier jour de la dernière période menstruelle) de la patiente et le profil des saignements. En incluant une évaluation du cycle menstruel en tant que « signe vital », l'importance des menstruations dans la santé globale est renforcée. L'identification des cycles menstruels anormaux à l'adolescence peut améliorer l'identification précoce des problèmes potentiels de santé chez l'adulte. Les caractéristiques du cycle menstruel liées au risque cardiovasculaire comprennent des règles prématurées, tardives ou irrégulières, le syndrome des ovaires polykystiques et une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle. Les risques liés à la contraception hormonale doivent être pris en compte (11).

Puberté précoce

Pratiquement toutes les discussions sur les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires spécifiques au sexe incluent les premières règles précoces ou prématurées, définies par certains comme < 12 ans et par d'autres comme ≤ 10 (10-15,17). Dans la Nurses' Health Study, le risque cardiovasculaire ajusté pour les premières règles précoces ≤ 10 ans était de 1,22 (1,09-1,36) (21). Dans une revue globale de 33 études, le rapport de risque (HR) pour les maladies cardiovasculaires composites était de 1,15 (intervalle de confiance (IC) à 95 % 1,02-1,28) (22) (Tableau 2). Les premières règles prématurées sont associées au développement du syndrome métabolique et à une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'adiposité viscérale (15).

Irrégularité du cycle menstruel

L'irrégularité du cycle menstruel tout au long de la vie reproductive a été démontrée dans l'étude sur la santé des infirmières comme étant associée à une mortalité prématurée avant l'âge de 70 ans (23). Au cours d'un suivi de plus de 24 ans, 79 505 femmes pré-ménopausées sans maladie cardiovasculaire, cancer ou diabète sucré ont signalé la longueur et la régularité de leurs cycles menstruels. Les résultats incluaient la mortalité prématurée (≤ 70 ans), toutes causes confondues et par cause spécifique. Ceux dont le cycle était toujours irrégulier ou absent couraient un risque accru de décès prématuré (< 70 ans) en raison de maladies cardiovasculaires et de cancer. En cas d'irrégularité ou d'absence menstruelle signalée entre 14 et 17 ans, dans les modèles multivariés, le risque de décès prématuré était augmenté (risque relatif (RR) 1,22 ; $p = 0,006$) ; pour les irrégularités menstruelles entre 18 et 22 ans, le risque était encore accru (RR 1,39 ; $p = 0,004$) ; et pour les irrégularités menstruelles entre 29 et 46 ans, le risque de décès prématuré le plus élevé est survenu (RR 1,50 ; $p = 0,001$) (23). Un risque significativement accru de mortalité prématurée a persisté après ajustement sur l'IMC, l'activité physique, des facteurs liés au mode de vie et en excluant les femmes souffrant d'hirsutisme et de signes évidents de syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK) (23).

Syndrome des ovaires poly-kystiques

Le risque cardiovasculaire potentiel chez les femmes atteintes du SOPK reflète le développement fréquent du syndrome métabolique et de ses composantes (hyper-

androgénie, obésité, résistance à l'insuline, dyslipidémie et hypertension) avec des preuves de maladies cardiovasculaires sub-cliniques et cliniques (24). Dans une méta-analyse d'études de cohorte, l'odds-ratio pour une cardiopathie ischémique était de 2,77 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 2,12 à 3,61) (25). Cependant, un atelier du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) organisé en 2021 a révélé que les preuves d'associations indépendantes entre le SOPK et les maladies cardiovasculaires n'étaient pas concluantes (26). En revanche, les lignes directrices internationales de 2023 pour la prise en charge du SOPK recommandent que le SOPK soit inclus comme facteur de risque de maladie cardiovasculaire dans les outils d'évaluation des risques, que les femmes atteintes du SOPK soient considérées comme présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire et potentiellement de mortalité cardiovasculaire, et qu'elles soient prises en compte. Les stratégies préventives doivent être prioritaires (27).

Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle

Il n'est pas certain que l'aménorrhée hypothalamique fonctionnelle (AHF), un éventail de troubles cliniques – privation calorique extrême (anorexie mentale), dépense énergétique excessive (triade sportive) ou aménorrhée induite par le stress – soit associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires (28,29). Les modèles d'aménorrhée induite par le stress ont démontré une vasomotricité coronarienne anormale et une athérosclérose prématurée (30). The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) a signalé un dysfonctionnement endothélial chez les femmes atteintes d'AHF (31). Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le risque de maladie cardiovasculaire à long terme.

Contraception hormonale

L'association précoce des contraceptifs oraux combinés (COC) avec les risques accrus de maladies cardiovasculaires à court terme (thrombose, accident vasculaire cérébral et cardiopathie ischémique) reflétait des doses d'éthinylestradiol plus élevées que celles actuellement prescrites (< 35 µg et souvent < 20 µg) (15). Dans une analyse récente de la UK Biobank, un risque accru d'accident vasculaire cérébral (HR 2,49 ; IC à 95 % 1,44-4,30) a été observé principalement au cours de la première année d'utilisation (32). Les recommandations, pour éviter les risques de MCV associés aux COC, incluent les femmes qui fument et sont âgées de plus de 35 ans, ou qui souffrent

d'hypertension ou de thrombophilie incontrôlée (15). Les femmes souffrant de migraine présentent un risque accru d'accident vasculaire cérébral avec les COC ; les personnes atteintes de dyslipidémie présentent des risques élevés d'IM et d'accident vasculaire cérébral (22). Les femmes ayant des antécédents d'hypertension artérielle pendant la grossesse et qui utilisaient ensuite des COC présentaient un risque plus élevé d'infarctus du myocarde et de thrombo-embolie veineuse (TEV) que les utilisatrices de COC qui n'avaient pas ces antécédents (33). Pour les femmes présentant une maladie cardiovasculaire ou un risque initial élevé de maladie cardiovasculaire, les options contraceptives réversibles à action prolongée et le choix des progestatifs seuls sont préférables(14). Les progestatifs peuvent avoir des effets indépendants sur la santé vasculaire (34). Le risque de thrombose semble être plus faible avec les COC contenant du norgestrel ou du lévonorgestrel qu'avec ceux contenant du désogestrel ou du gestodène ; le risque peut être encore plus élevé avec la drospirénone (35). La question de savoir si les COC confèrent des risques de maladies cardiovasculaires à long terme ou des avantages possibles mérite une étude plus approfondie (36).

Infertilité

Dans une étude de cohorte prospective de la Nurses' Health Study II (n = 103 729), 27,6 % des participants ont signalé une infertilité (37). Les personnes ayant des antécédents d'infertilité présentaient un risque plus élevé de maladie coronarienne (HR 1,13 ; IC à 95 % 1,01-1,26), en particulier si l'âge d'infertilité est plus précoce (\leq 25 ans) (HR 1,26 ; IC à 95 % 1,09-1,46). Les causes d'infertilité étaient principalement des troubles ovulatoires (HR 1,28 ; IC à 95 % 1,05-1,55) ou l'endométriose (HR 1,42 ; IC 95 % 1,09-1,85). Il n'a pas été précisé si les femmes souffraient du SOPK ou si la réserve ovarienne était altérée, pas plus que les médicaments pour l'induction de l'ovulation ou la présence d'une inflammation. Dans un suivi prospectif de la Women's Health Initiative (WHI), des antécédents d'infertilité au départ étaient associés à un risque accru d'insuffisance cardiaque, plus précisément, avec une fraction d'éjection préservée (HR 1,27 ; p = 0,002) (38). Cela s'est produit indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. Il convient de noter que des complications cardiovasculaires en péri-partum (pré-éclampsie, insuffisance cardiaque, arythmies, accident vasculaire cérébral, œdème pulmonaire et thromboembolie veineuse) ont été

rapportées lorsque la conception a été réalisée grâce à une technologie de procréation médicalement assistée (39).

Complications de la grossesse

En 2018, l'ACOG et l'AHA ont permis une collaboration dans l'identification des risques et la réduction des maladies cardiovasculaires (MCV) chez les femmes (40). Les complications de la grossesse (CdG) – pré-éclampsie, diabète gestationnel, petit poids pour l'âge gestationnel, faible poids à la naissance, retard de croissance et accouchement prématuré – sont plus fréquentes chez les femmes présentant des facteurs de risque avant la grossesse – hypertension, intolérance au glucose, hyperlipidémie et obésité –. Toutes les complications de la grossesse peuvent exposer à une future MCV (41).

Une étude globale a examiné l'association entre les facteurs de procréation chez les jeunes femmes et les maladies cardiovasculaires ultérieures (22). La revue comprenait 24 méta-analyses et huit revues systématiques avec un suivi médian des patientes de 8 à 10 ans. Elle évaluait l'association de facteurs liés à la fertilité et des complications de la grossesse avec de futurs événements cardiovasculaires (issues cardiovasculaires complexes : cardiopathie ischémique, thromboses périphériques, maladie artérielle, accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque). Les femmes atteintes de pré-éclampsie récidivante présentaient le risque le plus élevé : une insuffisance cardiaque congestive multipliée par 3. La pré-éclampsie était associée à un risque 2 fois plus élevé de complications cardiovasculaires complexes, notamment de cardiopathie ischémique et d'accident vasculaire cérébral. L'hypertension gestationnelle, le décollement prématuré du placenta normalement inséré et les fausses couches à répétition étaient associés à des risques 1,5 à 1,9 fois plus élevés. Les premières règles, les naissances prématurées et le SOPK augmentent les risques de moins de 1,5 fois.

Dans une autre analyse, un trouble hypertensif lors de la première grossesse était associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire (CHD ou accident vasculaire cérébral) (HR 1,6) (42). Lorsqu'elle est distinguée de l'hypertension gestationnelle, la pré-éclampsie était associée à un risque 2,2 fois plus élevé de maladie coronarienne, tandis que l'hypertension gestationnelle était associée à un risque 1,6 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral (42). Les mécanismes physiologiques potentiels liant

les troubles hypertensifs de la grossesse aux maladies cardiovasculaires comprennent le dysfonctionnement endothélial et l'inflammation (14). Une analyse mendélienne de randomisation a révélé que tout trouble hypertensif de la grossesse était associé à une maladie coronarienne et à un accident vasculaire cérébral ischémique (43).

Afin de mieux évaluer l'étendue des risques au cours de la grossesse, le cycle de vie intergénérationnel a récemment été mis en évidence, pour attirer l'attention sur les effets du comportement maternel (ou des expériences maternelles) sur le fœtus pendant la grossesse (44).

Un examen des registres sanitaires nationaux danois a révélé que les personnes nées de mères souffrant de troubles hypertensifs de la grossesse présentaient un risque accru de diabète (45).

Les antécédents de complications de la grossesse posent un défi particulier. Reconnaissant la nécessité d'une collaboration entre cardiologues et obstétriciens pour promouvoir l'identification des risques et la réduction des maladies cardiovasculaires (40), il a été proposé de mettre l'accent sur le conseil avant la grossesse, la surveillance pendant la grossesse, la planification attentive de l'accouchement et le suivi post-partum prolongé avec des soins multidisciplinaires appropriés (44, 46-49). Aux États-Unis, où les taux de mortalité maternelle sont parmi les plus élevés des pays développés, certains centres universitaires ont créé des unités de cardio-obstétrique pour atteindre ces objectifs (46), une mesure approuvée par la Commission Lancet³.

Cancer du sein

Le cancer du sein et les maladies cardiovasculaires partagent des facteurs de risque : l'âge, le régime alimentaire, les antécédents familiaux, la consommation d'alcool, le traitement hormonal, l'obésité/le surpoids, l'activité physique et le tabagisme (50). Bien que le cancer du sein ne soit pas en soi une étape de la reproduction, le traitement perturbe souvent la fonction de reproduction et compromet la production d'hormones ovariennes. Le domaine de la cardio-oncologie a émergé à mesure que la prise de conscience clinique des implications cardiovasculaires de grande envergure du cancer lui-même et des traitements contre le cancer a progressé. Dans une cohorte du registre du cancer Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) incluant des femmes ayant reçu un traitement définitif pour un cancer du sein localisé et qui étaient en vie 5 ans après leur diagnostic initial, l'incidence cumulée de la mortalité par cancer

autre que le cancer du sein était près de sept fois supérieure à celle du cancer du sein. Les maladies cardiovasculaires étaient la cause la plus fréquente : 30 % (51).

Pour les traitements contre le cancer – chimiothérapie, radiothérapie et endocrinothérapie – chacun affecte différemment le risque cardiovasculaire. La chimiothérapie contribue à l'insuffisance ovarienne induite, tandis que des agents tels que les anthracyclines et le trastuzumab contribuent directement aux lésions cardiovasculaires, augmentant ainsi le risque d'insuffisance cardiaque congestive (50). La radiothérapie (RT) de la paroi thoracique augmente les cardiopathies ischémiques, les lésions valvulaires et péricardiques et la cardiomyopathie (11,50,52,53). Dans l'étude WECARE (Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology) menée auprès de jeunes femmes (< 55 ans) atteintes d'un cancer du sein, la RT du côté gauche était associée à une augmentation significative de 2,5 fois des événements cardiovasculaires par rapport à la RT du côté droit (54). Dans une autre étude, l'insuffisance cardiaque et la fibrillation/flutter auriculaire étaient courantes dans la décennie suivant l'irradiation (55).

Dans une étude de 5 ans menée au Royaume-Uni comparant les taux d'événements CV après le début d'un traitement endocrinien (inhibiteurs de l'aromatase (IA) versus tamoxifène), le taux d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral était similaire entre les traitements, tandis que le taux d'insuffisance cardiaque était significativement augmenté de 86 % et la mortalité CV de 50 % avec les IA par rapport au tamoxifène (52). Dans une analyse distincte, les événements thrombotiques dominaient les risques cardiovasculaires avec les thérapies SERM : (modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes), tandis qu'avec les IA, le syndrome métabolique, l'hypertension et la dyslipidémie étaient prédominants, et les taux d'événements cardiovasculaires augmentaient (56).

En résumé, pour les femmes qui suivent un traitement contre le cancer du sein, le dépistage et l'identification des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ainsi que la promotion de comportements sains sont des priorités. Pour les femmes ayant des antécédents de cancer du sein traité, ces mesures doivent être poursuivies. L'orientation vers une évaluation cardiaque pourrait être appropriée pour la surveillance de la fonction cardiaque en fonction des traitements spécifiques, du développement des symptômes et de la présentation clinique, une mesure approuvée par la Commission Lancet3, (50,53).

Ménopause

Contrairement aux étapes de reproduction détaillées ci-dessus que connaissent certaines personnes, la ménopause est un événement universel. La transition vers la ménopause (péri-ménopause) peut être considérée comme une porte d'entrée vers la seconde moitié de la vie et, à ce titre, offre l'occasion de réévaluer le mode de vie, de reconnaître les problèmes de santé actuels et potentiels et d'encourager une approche proactive du bien-être futur, en particulier du bien-être cardiovasculaire (57). La complexité des changements cardio-métaboliques au cours de la transition ménopausique ont récemment été abordées (13,16,58). Quatre aspects clés susceptibles d'affecter le risque de maladie cardiovasculaire comprennent les changements de santé cardio-métabolique, les symptômes de la ménopause, la durée de vie reproductive et le traitement hormonal de la ménopause (THM).

Modifications de la santé cardiométabolique

Une prévalence accrue du syndrome métabolique survient pendant la péri-ménopause, accompagnée d'une augmentation de l'athérosclérose sub-clinique (16,58). Cliniquement, une prise de poids (liée au vieillissement) et une redistribution des graisses sous forme d'obésité abdominale (due à la ménopause) se produisent tandis que le tissu adipeux viscéral augmente également (58). Une résistance accrue à l'insuline, une détérioration du profil lipidique (augmentation des lipoprotéines de basse densité et des triglycérides) et des altérations de la composition et du métabolisme des muscles squelettiques peuvent également contribuer à un profil cardio-métabolique défavorable associé à la péri-ménopause (16,58).

Symptômes vasomoteurs (SVM)

Parmi la myriade de symptômes de la péri-ménopause, le risque cardiovasculaire est associé aux symptômes vasomoteurs, aux troubles du sommeil et à la dépression. Des données longitudinales prospectives issues de l'étude sur les femmes à travers le pays (Study of Women Across the Nation SWAN) ont pour la première fois révélé différents modèles de SVM tout au long de la péri-ménopause (59). L'apparition précoce des SVM, qu'elle persiste ou diminue après la ménopause, était associée à une augmentation de l'épaisseur intima-média de la carotide (59). L'association de risques défavorables de maladies cardiovasculaires et d'apparition précoce des SVM chez les femmes en péri-ménopause a été confirmée (60). Il a été démontré que les

femmes atteintes des SVM ont une fonction endothéliale plus faible, une augmentation de la calcification aortique, une augmentation de la calcification des artères coronaires (CAC), une IMT carotidienne et des plaques carotidiennes plus importantes, une réduction aiguë du contrôle vagal cardiaque, plus répandue en cas de surpoids ou d'obésité et des SVM d'apparition précoce (40 à 53 ans) (61). Des associations entre le risque des SVM et de maladies cardiovasculaires ont été signalées dans plusieurs cohortes, notamment SWAN, WISE, Healthy Woman Study, MsHeart (61) et l'International Collaboration for a Life Course Approach to Women's Reproductive Health and Chronic Disease Events Consortium (62). Les SVM précoces comptent parmi les prédicteurs les plus puissants de maladies cardiovasculaires infra-cliniques et parmi de nombreuses co-variables évaluées – plus forts que les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et les niveaux d'hormones stéroïdes sexuelles (61). Les investigateurs de la SWAN ont également identifié un risque près de 2 fois plus élevé d'événements cliniques de maladies cardiovasculaires chez les femmes signalant des SVM fréquents d'une durée de deux décennies (63). Les SVM pourraient émerger comme un nouveau facteur de risque de MCV spécifique aux femmes (63). Les associations avec les SVM incluent des antécédents de troubles hypertensifs de la grossesse et de diabète gestationnel (64,65). On ne sait pas si le traitement des SVM réduira le risque de maladie cardiovasculaire.

Durée de vie reproductrice

La durée de vie reproductive s'étend de la ménarche à la ménopause avec une durée approximative de 40 ans. Pour les femmes ménopausées de < 40 ans et dont la durée de vie reproductive est < 30 ans, le risque de maladie cardiovasculaire augmente (11). Une analyse des données regroupées de 15 études observationnelles menées dans cinq pays, portant sur 301 438 femmes, a identifié un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les femmes ménopausées de < 40 ans (66). Le taux d'événements était de 4,1/1 000 années-personnes ; HR 1,55 (IC à 95 % 1,38-1,73), cohérent avec les estimations d'autres études (22,67,68). Une durée de vie reproductrice raccourcie a été associée à des risques accrus de cardiopathie ischémique (21), d'insuffisance cardiaque congestive (69) et de diabète (70). La question de savoir si ces associations reflètent des origines communes (risques génétiques, liés au mode de vie, environnementaux) conduisant à un vieillissement

prématuré ou sont simplement imputables à une carence prématurée en œstrogènes fait l'objet d'investigations et de débats animés (71-73).

Le Traitement Hormonal de la Ménopause

Au cours des années 1980, de nombreuses études observationnelles ont rapporté les bénéfices de l'œstrogénothérapie sur les facteurs de risque cardiovasculaire, les marqueurs du risque cardiovasculaire et les résultats cliniques des maladies cardiovasculaires (74). L'essai PEPI (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention) a rapporté que les effets de l'œstrogène conjugué équin (CEE) et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ou de la progestérone micronisée (MP) sur les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires allaient de neutres à bénéfiques (75). Des essais contrôlés randomisés ultérieurs sur l'hormonothérapie ont recruté des femmes âgées de 50 à 79 ans pour évaluer la prévention secondaire (par exemple, Heart and Estrogen Progestin Replacement Study, HERS) (76) et primaire (par exemple Women's Health Initiative, WHI) (77,78), avec des résultats décevants. Dans l'étude WHI, les risques (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, thromboses veineuses et cancer du sein) dépassaient les bénéfices préventifs (réduction des fractures et du cancer du côlon) (78). Lorsque les résultats de l'essai sur le CEE seul ont été comparés à ceux de l'essai sur la thérapie combinée (CEE plus MPA), des résultats divergents concernant les événements cardiovasculaires et de cancer du sein ont été révélés (plus d'événements avec la thérapie combinée ; moins avec le CEE seul) (78). Des analyses plus approfondies ont révélé un bénéfice en termes de mortalité pour les femmes plus jeunes prenant uniquement des CEE (79,80). Une revue générale récente qui a évalué 60 revues systématiques, 102 méta-analyses d'essais contrôlés randomisés et 38 méta-analyses d'études observationnelles, a rapporté un bénéfice en matière de mortalité par MCV avec un traitement par œstrogène seul, mais des effets indésirables du THM sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des maladies cardiovasculaires (81).

Des analyses stratifiées des résultats du WHI par décennie d'âge et par années depuis la ménopause ont fourni une évaluation plus pertinente sur le plan clinique des risques et des bénéfices (77,78). Étant donné que les femmes plus jeunes (âgées de 50 à 59 ans) sont plus susceptibles de présenter des SVM gênant, il était rassurant de constater que les risques étaient plus faibles que chez les femmes de plus de 60 ans (78). La plupart des groupes d'experts recommandent une évaluation par étapes pour

évaluer la pertinence et la sécurité des femmes qui envisagent un traitement hormonal pour soulager leurs symptômes (57,82-85). Cela comprend l'examen des contre-indications, l'évaluation standardisée des risques de maladies cardiovasculaires et de cancer du sein, ainsi que la confirmation de l'état utérin. Pour les femmes désireuses d'envisager un THM, l'absence de contre-indications et les faibles risques de base de maladies cardiovasculaires et de cancer du sein permettent d'avoir accès à toute la gamme d'options de traitement hormonal. Pour les personnes présentant un risque intermédiaire de maladie cardiovasculaire, les traitements cutanés à l'estradiol, associés à la progestérone micronisée si la protection utérine le nécessite, sont préférées.

Les préparations cutanées et transdermiques d'estradiol ont moins d'effet sur les facteurs de coagulation, la tension artérielle, les triglycérides, la protéine C-réactive et la globuline liant les hormones sexuelles et, à des doses plus faibles, sont préférables pour les femmes présentant un risque d'accident thrombo-embolique veineux, d'hypertension, d'hypertriglycéridémie, d'obésité, de syndrome métabolique, de diabète et d'antécédents de maladie de la vésicule biliaire (57). En revanche, pour les personnes présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, une option non hormonale pour soulager les SVM doit être envisagée. La progestérone micronisée orale semble avoir peu ou pas d'effets indésirables sur les lipides (75). Plusieurs études observationnelles (ESTHER, E3N, Million Women Study) ont évalué le risque de thrombose et ont constaté que le risque était plus élevé avec le MPA qu'avec les autres progestatifs (86-88). La progestérone micronisée et les dérivés prégnanes sont considérés comme neutres vis-à-vis de la thrombose (86).

Risques de maladies cardiovasculaires et avantages du THM

Quelle est la réflexion actuelle sur le risque de maladie cardiovasculaire lors de l'instauration d'un THM ? Si vous avez moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant le début de la ménopause, le rapport bénéfice/risque est favorable pour le traitement des symptômes, la réduction de la perte osseuse et la prévention des fractures. Si l'âge est > 60 ans ou plus de 10 ans depuis le début de la ménopause, des risques absolus plus élevés de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose et de démence ont été rapportés (85). Quelle est la réflexion actuelle sur les bénéfices de l'hormonothérapie en matière de maladies cardiovasculaires ? Cette question continue de susciter la controverse.

L'hypothèse du temps revisitée

En réponse aux résultats négatifs des essais de prévention primaire et secondaire des maladies coronariennes portant sur des sujets en moyenne âgés d'au moins dix ans de plus que l'âge habituel de la ménopause, l'hypothèse du temps, initialement proposée par Thomas Clarkson en réponse aux résultats de ses études sur les primates, a été revisitée (89). Ses données suggéraient à l'origine que l'œstrogénothérapie pourrait prévenir les maladies coronariennes si elle était initiée peu de temps après la ménopause chez les jeunes femmes présentant un système vasculaire sain au départ. Dans l'étude WHI, certains résultats concordaient avec l'hypothèse du temps. Les femmes âgées de 50 à 59 ans qui ont reçu des œstrogènes seuls pendant 7,2 ans ont présenté une réduction significative de l'IM, du CAC à la fin de l'étude et une réduction des taux de revascularisation (78). L'étude danoise sur la prévention de l'ostéoporose (DOPS) a été conçue pour évaluer les effets de l'hormonothérapie sur la santé osseuse chez les femmes en péri-ménopause et récemment ménopausées. Un essai ouvert avec un certain nombre de tests méthodologiques

Malgré les critiques, la DOPS a rapporté que le résultat en matière de sécurité CV – un composite de décès ou d'hospitalisation pour IM ou insuffisance cardiaque – était réduit au bout de 10 ans de traitement chez les femmes assignées à un traitement hormonal (90). Dans le cadre d'efforts supplémentaires visant à confirmer l'hypothèse du temps, deux essais randomisés contrôlés par placebo ont été lancés en utilisant les paramètres de substitution pour les maladies cardiovasculaires que sont le CAC et l'épaisseur de l'intima carotidienne. L'étude Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) a évalué deux préparations d'œstrogènes, une dose d'œstrogènes conjugués équins plus faible que celle utilisée dans la WHI et de l'estradiol transdermique à une dose similaire au CEE 0,625 mg, tous deux traités avec de la progestérone micronisée orale. À la fin de l'étude, la progression de l'athérosclérose ne différait pas dans les groupes de traitement hormonal par rapport au groupe placebo (91). L'essai ELITE (Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol) a évalué l'estradiol oral associé à la progestérone vaginale chez les femmes de < 6 ans et de > 10 ans depuis la ménopause. Après 5 ans de suivi, l'épaisseur intima-média carotidienne n'avait pas progressé au même degré chez les femmes qui avaient commencé à administrer des œstrogènes < 6 ans après la ménopause ; Le CAC était similaire entre les groupes de traitement (92).

Les incohérences dans les résultats des essais pourraient refléter des différences dans l'âge des sujets, l'état de santé de base, la dose d'œstrogène, la préparation, le mode d'administration ou l'exposition concomitante au progestatif, et ont dissuadé certains de recommander l'œstrogène pour la prévention des maladies coronariennes (3,57,85) tandis que d'autres (13,82) autorisent cette recommandation précoce. L'utilisation de l'œstrogénothérapie pourrait apporter un bénéfice vasculaire. Les similitudes dans les essais qui ont fourni des preuves à l'appui de l'hypothèse du temps comprennent l'administration de préparations d'œstrogènes par voie orale à des doses équivalentes ou supérieures à 0,625 mg de CEE avec peu ou pas d'exposition au progestatif, pendant des durées ≥ 5 ans, à des femmes plus jeunes (< 60 ans), proche de la ménopause (≤ 6 ans) (74). Sur la base de ces résultats, certains groupes – dont l'IMS – évoquent la possibilité d'une prévention primaire même si le THM n'est pas approuvée pour cette indication (82).

Durée du THM

Des questions se posent concernant la poursuite du traitement hormonal à mesure que les femmes vieillissent ou la reprise du traitement hormonal en cas de récurrence des SVM après son arrêt (93). Malheureusement, le manque de données fondées sur des données probantes concernant la sécurité de l'arrêt et de la reprise, ou de la poursuite du traitement pendant des périodes prolongées pour les femmes qui ont commencé un THM au moment de la ménopause pour soulager les SVM, rend difficile la capacité de formuler des recommandations fermes. Les déclarations de consensus clinique autorisent la poursuite du THM chez les femmes de plus de 65 ans en bonne santé sans contre-indications après une discussion annuelle des risques et des bénéfices et une réévaluation de l'état de santé individuel (57,82-85).

Les mesures de bon sens incluent la réduction de la dose et la comparaison entre les préparations d'œstrogènes cutanées et orales (93). Si de nouvelles considérations de santé modifient le profil de sécurité, le passage à un traitement non hormonal pour soulager les symptômes peut être l'approche la plus prudente (93).

Considérations en cas de ménopause précoce ou d'insuffisance ovarienne prématurée

Bien que 18 années de suivi de la WHI n'aient révélé aucune augmentation de la mortalité dans aucun groupe d'âge (75), un bénéfice en matière de mortalité a été

suggéré pour les femmes présentant une ménopause précoce due à une salpingo-ovariectomie bilatérale (BSO). Avec le CEE seul (après hystérectomie) ou après une BSO entre 50 et 59 ans, la mortalité a été réduite de 32 % ; Pour les personnes opérées de BSO avant l'âge de 45 ans, la mortalité a été réduite de 40 % (80). Pour les femmes présentant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou une ménopause précoce, les recommandations universelles incluent – en l'absence de contre-indications cardiovasculaires ou de risques élevés de cancer du sein – de commencer le traitement hormonal immédiatement après le diagnostic et de le poursuivre jusqu'à l'âge prévu de la ménopause naturelle lorsque l'opportunité de le poursuivre peut être réévaluée (57,83,85,94-99).

La plupart des études ont détecté une association entre l'IOP et le risque de maladie cardiovasculaire à la quarantaine (22,68,100,101). Dans l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement, les femmes atteintes d'IOP présentaient un score de risque de Framingham sur 10 ans plus élevé que celles ayant une ménopause naturelle à l'âge prévu, et comparable à celles ayant une ménopause chirurgicale (102). La plupart, mais pas tous, soutiennent la conclusion d'un risque élevé de maladies cardiovasculaires chez les femmes atteintes d'IOP (103). Une étude randomisée, qui a révélé des risques accrus de maladies cardiovasculaires (fibrillation auriculaire, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque et accident vasculaire cérébral) avec un âge plus précoce à la première naissance, le nombre de naissances vivantes et un âge plus précoce à la ménarche, n'a trouvé aucune association avec l'âge à la ménopause (104). Ces publications sont provocatrices et soulignent la nécessité de mener davantage de recherches pour établir le risque de maladies cardiovasculaires et confirmer les recommandations pratiques.

Prévention primaire des maladies cardiovasculaires

Au cours des cinq dernières années, les recommandations et mises à jour pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les femmes, soulignent l'importance du dépistage des facteurs de risque spécifiques au sexe (11,105,106). Adopter une perspective de parcours de vie, en prêtant attention aux étapes de reproduction des femmes, comme indiqué dans ce livre blanc de l'IMS, sera désormais bénéfique pour les cliniciens. À l'avenir, nous espérons que les risques spécifiques au sexe seront intégrés dans les calculateurs standardisés des risques de maladies cardiovasculaires. Une surveillance étroite et une modification précoce des facteurs

cardio-métaboliques reconnus sont des stratégies clés qui permettront d'atténuer au moins en partie l'augmentation du risque cardiovasculaire conféré par ces facteurs reproductifs.

Du point de vue du mode de vie (exercice physique, régime alimentaire, contrôle du poids et arrêt du tabac), les recommandations en matière de prévention sont universelles. En plus de ces mesures, la WHF, qui a pour mission de s'adresser à toutes les nations/ethnies, recommande également d'éviter l'alcool et le stress. Du point de vue de l'évaluation et de la gestion de la tension artérielle, de la glycémie et du cholestérol sanguin, les recommandations de la WHF sont les mêmes que celles des États-Unis et d'autres pays développés.

Une bonne stratégie consiste à encourager cinq comportements de santé (mieux manger, être plus actif physiquement, arrêter de fumer, dormir sainement et gérer son poids) ainsi que des recommandations pour contrôler trois facteurs de risque : les lipides sanguins, la glycémie et la tension artérielle) (107). Le concept de « santé cardiovasculaire idéale » inclut la réalisation de tous ces objectifs (107).

Aux États-Unis, cependant, la prévalence d'une santé cardiovasculaire idéale est inférieure à 1 %. Le nombre de personnes ayant ≥ 5 paramètres aux niveaux idéaux diminue avec l'âge : pour les adolescents, à la puberté, 45 % ; entre 20 et 39 ans correspondant au pic de fécondité, il est de seulement 32 %, entre 40 et 59 ans, intégrant la transition vers la ménopause, il est seulement de 11 %, et à ≥ 60 ans, lorsque des manifestations de maladies cardiovasculaires sont présentes, seulement 4 % atteignent cet objectif (107). Les avantages de lutter pour une santé CV idéale sont bien établis. En plus de réduire considérablement le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité, les données probantes soutiennent une réduction des risques de cancer, de démence, d'insuffisance rénale terminale et de maladie pulmonaire obstructive chronique. On pourrait s'attendre à une meilleure fonction cognitive et à une meilleure qualité de vie, à une plus longue durée de vie et à une réduction des coûts des soins de santé (107).

D'un point de vue mondial, il reste des défis considérables à relever pour parvenir à une prévention des maladies cardiovasculaires pour tous. Les conditions psychologiques, raciales, ethniques, socio-économiques, géographiques et environnementales qui conduisent à des disparités dans l'accès aux soins médicaux, aux ressources favorisant la santé et au bien-être cardiovasculaire doivent être abordées (3). La Commission Lancet a fourni un aperçu des conditions spécifiques à

prendre en compte dans certaines zones géographiques mondiales lors de l'identification et de la mise en œuvre de stratégies de prévention (3). La sensibilisation des cliniciens aux différences raciales et ethniques en matière de facteurs de risque cardiovasculaire et de thérapies préventives dans leur pays d'origine est une étape essentielle pour des soins efficaces (108).

Les recommandations finales de la Commission Lancet comprennent :

- (1) Comblent le déficit de connaissances grâce à des essais cliniques et des systèmes de surveillance de la santé puissants;
- (2) Améliorer la sensibilisation aux maladies cardiovasculaires chez les femmes grâce à l'éducation ;
- (3) Cibler les facteurs de risque bien établis, spécifiques au sexe et sous-reconnus grâce au dépistage, à la détection et à l'intervention précoce ;
- (4) Renforcer les systèmes de santé et impliquer les professionnels de la santé.

POINTS CLÉS

- Un nombre croissant d'étapes en matière de reproduction sont associées à des risques accrus de maladies cardiovasculaires chez les femmes.
- L'élaboration d'une liste de contrôle des étapes de reproduction associées à un risque accru de maladies cardiovasculaires aiderait les praticiens à obtenir les antécédents pertinents de leurs patients, à renforcer la surveillance des risques traditionnels de maladies cardiovasculaires et à recommander des mesures préventives appropriées.
- L'adoption de marqueurs spécifiques au sexe, dans la mesure où les risques de maladies cardiovasculaires sont inclus dans les calculateurs de risques formels, augmenterait la sensibilisation générale et validerait leur importance.
- L'instauration de mesures préventives dès le début de l'identification de marqueurs de risque liés à la reproduction permettrait d'améliorer les résultats en matière de maladies cardiovasculaires.
- Le renforcement des mesures préventives à chaque visite clinique améliorera la sensibilisation aux maladies cardiovasculaires chez les femmes et encouragera les efforts de prévention.

Conflits d'intérêts potentiels L'auteur déclare avoir siégé au comité de surveillance des données et de la sécurité d'ICON Clinical Research au nom de Mithra Pharmaceuticals.

L'auteur est seul responsable du contenu et de la rédaction de l'article.

La traduction du texte en Français a été établie par le Pr Patrice Lopes (Nantes) qui a été aidée par le logiciel Google Traduction.

Source de financement Néant.

Bibliographie

References

1. World Heart Federation. What is cardiovascular disease? Available at <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/>; accessed 6/24/23.
2. World Heart Federation. Women & CVD. Available at <https://world-heart-federation.org/what-we-do/women-cvd/>; accessed 6/24/23.
3. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2385-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
4. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. American Heart Association. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Jun 7;145(23): e1059-e1071. doi: 10.1161/CIR.0000000000001071.
5. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):499-510. doi: 10.1161/01.CIR.0000154568.43333.82.
6. Leifheit-Limson EC, D'Onofrio G, Daneshvar M, et al. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients with Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1949-1957. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.859.
7. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. American Heart Association. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Feb 16;143(7): e239-e248. doi: 10.1161/CIR.0000000000000907.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133:916–947.
9. Stuenkel CA. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric*. 2019 Apr;22(2):133-139. doi: 10.1080/13697137.2018.1561665.

10. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2): e004437. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
11. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, et al. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):592-599. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043429.
12. Elder P, Sharma G, Gulati M, Michos ED. Identification of female-specific risk enhancers throughout the lifespan of women to improve cardiovascular disease prevention. *Am J Prev Cardiol*. 2020 Jun 6; 2:100028. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100028.
13. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Jul 1;43(25):2372.
14. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):652-672. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319895.
15. Kim C, Catov J, Schreiner PJ, et al. Women's Reproductive Milestones and Cardiovascular Disease Risk: A Review of Reports and Opportunities from the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028132. doi: 10.1161/JAHA.122.028132.
16. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause 1. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:442-456.
17. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023 Aug 23: ehad472. doi: 10.1093/eurheartj/ehad472.
18. Xiao B, Velez Edwards DR, Lucas A, et al. Regeneron Genetics Center. Inference of Causal Relationships Between Genetic Risk Factors for Cardiometabolic Phenotypes and Female-Specific Health Conditions. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e026561. doi: 10.1161/JAHA.121.026561.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.

- Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
Erratum in: Circulation. 2019 Jun 18;139(25): e1182-e1186.
20. ACOG Committee Opinion No. 651: Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6): e143-e146. doi: 10.1097/AOG.0000000000001215.
 21. Ley SH, Li Y, Tobias DK, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated with Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 2;6(11): e006713. doi: 10.1161/JAHA.117.006713.
 22. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: *BMJ*. 2020 Oct 14;371:m3963.
 23. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.
 24. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Oct;30(7):399-404. doi: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
 25. Zhang J, Xu JH, Qu QQ, Zhong GQ. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Polycystic Ovarian Syndrome Women: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 12; 7:552421. doi: 10.3389/fcvm.2020.552421.
 26. Cardiovascular Risk Across the Lifespan for Polycystic Ovary Syndrome Workshop, October 22, 2021 <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2021/cardiovascular-risk-across-lifespan-polycystic-ovary-syndrome-workshop>. Accessed 26 Jun 2023.
 27. Teede HJ, Thien Tay C, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 Aug 15: dgad463. doi: 10.1210/clinem/dgad463
 28. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017 May;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
 29. Kuehn BM. Rising Heart Risks for Young Women Linked to Low Estrogen. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):549-550. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038754.

30. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, Clarkson TB. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:381–8.
31. Bairey Merz CN, Berga S, Cook-Weins G, et al. OR19-6 Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 1;6(Suppl 1): A249. doi: 10.1210/jendso/bvac150.512.
32. Johansson T, Fowler P, Ek WE, et al. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107-3115. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038659.
33. US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 (US MEC). Source: [Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.](#) Last Reviewed: March 27, 2023. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixD.html#mec_personal. Accessed 6 Sept 2023.
34. Fabunmi OA, Dlodla PV, Nkambule BB. Investigating cardiovascular risk in premenopausal women on oral contraceptives: Systematic review with meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Apr 25; 10:1127104. doi: 10.3389/fcvm.2023.1127104.
35. UpToDate. Combined estrogen-progestin contraception: Side effects and health concerns. Last updated 27 Mar 2023. https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-contraception-side-effects-and-health-concerns/print?search=risks%20and%20benefit%20of%20progestogens%20in%20oral%20contraceptives&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed 6 Sep 2023.
36. Barsky L, Shufelt C, Lauzon M, et al. Prior Oral Contraceptive Use and Longer-Term Mortality Outcomes in Women with Suspected Ischemic Heart Disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2021 Mar;30(3):377-384. doi: 10.1089/jwh.2020.8743.
37. Farland LV, Wang YX, Gaskins AJ, et al. Infertility and Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 7;12(5): e027755. doi: 10.1161/JAHA.122.027755.
38. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Apr 26;79(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
39. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated with Assisted Reproductive Technology (from a National

- Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol.* 2023 Jan 1; 186:126-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.08.037.
40. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation.* 2018 Jun 12;137(24): e843-e852. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
 41. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, et al. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018 Feb;41(2):239-246. doi: 10.1002/clc.22887.
 42. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 17;79(19):1901-1913. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.335.
 43. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, et al. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 1;6(2): e230034. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0034.
 44. Khan SS, Brewer LC, Canobbio MM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Optimizing Prepregnancy Cardiovascular Health to Improve Outcomes in Pregnant and Postpartum Individuals and Offspring: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023 Feb 14;147(7): e76-e91. doi: 10.1161/CIR.0000000000001124.
 45. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med.* 2023 Feb 16;21(1):59. doi: 10.1186/s12916-023-02762-5.
 46. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23): e884-e903. doi:

- 10.1161/CIR.0000000000000772. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23): e904.
Erratum in: *Circulation*. 2021 Mar 23;143(12): e792-e793.
47. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 4;143(18): e902-e916. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
48. Jowell AR, Sarma AA, Gulati M, et al. Interventions to Mitigate Risk of Cardiovascular Disease After Adverse Pregnancy Outcomes: A Review. *JAMA Cardiol*. 2022 Mar 1;7(3):346-355. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4391. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 14.
49. Graves CR, Woldemichael RM, Davis SF. Cardio-Obstetrics: Moving Beyond Programming to Action. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e028141. doi: 10.1161/JAHA.122.028141.
50. Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8): e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9): e543.
51. KC M, Fan J, Hyslop T, et al. Relative Burden of Cancer and Noncancer Mortality Among Long-Term Survivors of Breast, Prostate, and Colorectal Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 3;6(7): e2323115. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.23115.
52. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, et al. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women with Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020 Feb 18;141(7):549-559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750.
53. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1110-1120. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371.

54. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, et al. WECARE Study Collaborative Group. Coronary Artery Disease in Young Women After Radiation Therapy for Breast Cancer: The WECARE Study. *JACC CardioOncol.* 2021 Sep 21;3(3):381-392. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.008.
55. Jacobs JE, L'Hoyes W, Lauwens L, et al. Mortality and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Breast Cancer Receiving Radiotherapy: The First Decade. *J Am Heart Assoc.* 2023 Apr 18;12(8): e027855. doi: 10.1161/JAHA.122.027855.
56. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of Hormonal Therapies for Treatment of Hormone-Dependent Cancers (Breast and Prostate) on the Cardiovascular System: Effects and Modifications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2021 Jun;14(3): e000082. doi: 10.1161/HCG.0000000000000082.
57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
58. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Dec 22;142(25): e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
59. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause.* 2016 Oct;23(10):1067-74. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
60. Choi HR, Chang Y, Kim Y, et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Risk of Incident Early-Onset Vasomotor Symptoms Among Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2666-2673. doi: 10.1210/clinem/dgac327.
61. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric.* 2018 Apr;21(2):96-100. doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.

62. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6): 898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
63. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3): e017416. doi: 10.1161/JAHA.120.017416.
64. Cortés YI, Conant R, Catov JM, et al. Impact of nulliparity, hypertensive disorders of pregnancy, and gestational diabetes on vasomotor symptoms in midlife women. *Menopause*. 2020 Dec;27(12):1363-1370. doi: 10.1097/GME.0000000000001628.
65. Faubion SS, King A, Kattah AG, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and menopausal symptoms: a cross-sectional study from the data registry on experiences of aging, menopause, and sexuality. *Menopause*. 2020 Aug 17;28(1):25-31. doi: 10.1097/GME.0000000000001638.
66. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.
67. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021 Apr;128(5):809-821. doi: 10.1111/1471-0528.16524.
68. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2411-2421. doi: 10.1001/jama.2019.19191.
69. Hall PS, Nah G, Howard BV, et al. Reproductive Factors and Incidence of Heart Failure Hospitalization in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 23;69(20):2517-2526. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.557.
70. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2014;37(3):725-33. doi: 10.2337/dc13-1986.
71. Manson JE, Woodruff TK. Reproductive Health as a Marker of Subsequent Cardiovascular Disease: The Role of Estrogen. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):776-777. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2662.

72. Laven JSE. Genetics of Menopause and Primary Ovarian Insufficiency: Time for a Paradigm Shift? *Semin Reprod Med.* 2020 Sep;38(4-05):256-262. doi: 10.1055/s-0040-1721796.
73. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women. *Eur J Epidemiol.* 2019 Mar;34(3):235-246. doi: 10.1007/s10654-019-00490-w.
74. Stuenkel CA. Menopausal Hormone Therapy and the Role of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec 1;64(4):757-771. doi: 10.1097/GRF.0000000000000648.
75. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA.* 1995 Jan 18;273(3):199-208. Erratum in: *JAMA* 1995 Dec 6;274(21):1676.
76. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998 Aug 19;280(7):605-13. doi: 10.1001/jama.280.7.605.
77. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007 Apr 4;297(13):1465-77. doi: 10.1001/jama.297.13.1465. Erratum in: *JAMA.* 2008 Mar 26;299(12):1426.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
79. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
80. Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, et al. WHI Investigators. Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women with and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Sep 17;171(6):406-414. doi: 10.7326/M19-0274.
81. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Medicine.* 2021;18(8): e1003731.

82. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS (International Menopause Society) recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on menopause— Diagnosis and management. Published 12 November 2015; updated 5 December 2019). Available at www.nice.org.uk/guidance/ng23.
84. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202-216. doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016 Jan;127(1):166. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):604.
85. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840.
87. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340.
88. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277.
89. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013;20:342-353.
90. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
91. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
92. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1230.

93. Stuenkel CA. Managing menopausal vasomotor symptoms in older women. *Maturitas*. 2021 Jan; 143:36-40. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.005.
94. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 May;129(5): e134-e141. doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.
95. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten-point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81:88-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
96. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):926-937.
97. Panay N, Anderson R, Nappi R, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426-446.
98. Stuenkel CA, Gompel A, Davis SR, et al. Approach to the Patient with New-Onset Secondary Amenorrhea: Is This Primary Ovarian Insufficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Feb 17;107(3):825-835. doi: 10.1210/clinem/dgab766.
99. Stuenkel CA, Gompel A. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):154-163. doi: 10.1056/NEJMcp2116488.
100. Liu J, Jin X, Liu W, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Mar 21; 10:1131251. doi: 10.3389/fcvm.2023.1131251.
101. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum Reprod*. 2020 Aug 1;35(8):1933-1943. doi: 10.1093/humrep/deaa124.
102. Price MA, Alvarado BF, Rosendaal NTA, et al. Early and surgical menopause associated with higher Framingham Risk Scores for cardiovascular disease in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause* 2021 Jan 428(5):484-490.
103. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, et al. CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One*. 2020; 71 Mar 5;15(3): e0229576. doi: 10.1371/journal.pone.0229576.
104. Ardissino M, Slob EAW, Carter P, et al. Sex-Specific Reproductive Factors Augment Cardiovascular Disease Risk in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5): e027933. doi: 10.1161/JAHA.122.027933.

105. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. ACC CVD Women's Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2602-2618. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.060.
106. Ivey SL, Hanley HR, Taylor C, et al. Right Care Women's Cardiovascular Writing Group. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin Cardiol*. 2022 Nov;45(11):1100-1106. doi: 10.1002/clc.23921.
107. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Aug 2;146(5): e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
108. Mehta LS, Velarde GP, Lewey J, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Underrepresented Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Cardiovascular Disease Risk Factors in Women: The Impact of Race and Ethnicity: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 May 9;147(19):1471-1487. doi: 10.1161/CIR.0000000000001139.

Tableau 1. Facteurs reproductifs contribuant au risque de maladie cardiovasculaire chez les femmes.

Cycle menstruel

- cyclicité/irrégularité menstruelle
- Age précoce des premières règles
- Syndrome des ovaires polykystiques
- Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle
- Contraception hormonale

Traitement de l'infertilité/fertilité

Complications de la grossesse

- Pré-éclampsie
- Hypertension gestationnelle
- Diabète gestationnel

Fausse-couche

- Mortinatalité
- Hématome rétro- placentaire
- Naissance prématurée
- Faible poids de naissance
- Enfant petit pour l'âge gestationnel
- Parité finale (< 1 ou ≥ 5)

Cancer du sein

- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Thérapie endocrinienne

Ménopause

- Syndrome métabolique
- Symptômes vasomoteurs
- Durée de vie reproductive raccourcie
- Insuffisance ovarienne prématurée (<40 ans) et ménopause anticipée (<45 ans)
- Traitement hormonal de la ménopause (voie orale des estrogènes, progestatifs de synthèse, non respect de la fenêtre d'intervention, posologies élevées)

Tableau 2. Etapes de la vie reproductive et risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes.

Risque augmenté	Risque cardiovasculaire	Cardiopathie ischémique	AVC	Défaillance cardiaque
3-fois	–	–	–	prééclampsie récidivante
2-fois	Prééclampsie, mortinatalité, naissance prématurée	Prééclampsie, prééclampsie récidivante, naissance prématurée, diabète gestationnel	Contraception orale Combiné (COC), Prééclampsie, prééclampsie récidivante	
1.5–1.9-fois	Hypertension gestationnelle, décollement placentaire prématuré, IOP, diabète gestationnel	COC, ménopause anticipée IOP, fausse couche à répétition	COC, prééclampsie récidivante, accouchement prématuré, diabète gestationnel	
< 1.5-fois	Premières règles précoces, SOPK, ménopause anticipée	Fausse couche, SOPK, naissance prématurée, symptômes de la ménopause	SOPK	
Réduction	Allaitement maternel prolongé			

COCs, contraception orale combinée ; IOP, insuffisance ovarienne prématurée ; SOPK syndrome des ovaires polykystiques