

# Coronaropathie de la femme et hormones sexuelles

Estelle Vautrin, Stéphanie Marlière, Hélène Bouvaist

Clinique de Cardiologie, CHU de Grenoble, France  
<EVautrin@chu-grenoble.fr>

La vie d'une femme passe par trois phases hormonales, durant lesquelles les hormones sexuelles sont supposées déterminer de façon critique son risque cardiovasculaire (RCV) : la contraception, la grossesse et la ménopause. Afin d'évaluer au mieux ce risque, il faut donc tenir compte de la phase où la femme se trouve, en association avec les autres facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV). Le risque artériel de la contraception œstroprogestative dépend de l'œstrogène et de son dosage. Le principal FRCV est le tabac, surtout après 35 ans, âge auquel la contraception œstroprogestative est alors déconseillée, au profit d'une contraception progestative. Les lésions coronaires de la femme sous contraception œstroprogestative sont dominées par les dissections spontanées et les embolies coronaires. L'infarctus du myocarde chez la femme enceinte survient surtout en période de péri-partum essentiellement en lien avec des dissections coronaires spontanées. La procréation médicalement assistée majore le risque gestationnel, surtout après stimulation ovarienne, mais ne semble pas affecter le pronostic cardiovasculaire des mères. Le traitement hormonal de la ménopause n'augmente pas le risque coronaire dans les dix premières années suivant la ménopause et pourrait même avoir un effet protecteur, en favorisant le maintien de l'intégrité artérielle. La voie transdermique doit être privilégiée pour son effet métabolique moindre. Cependant, le traitement hormonal de la ménopause reste contre-indiqué en cas de maladies coronaires avérées et en présence de FRCV non contrôlés.

**Mots clés :** œstrogènes, athérosclérose, risque coronaire, contraception œstroprogestative, grossesse, procréation médicalement assistée, ménopause, traitement hormonal substitutif

Les hormones de la féminité ne sont pas toujours protectrices sur le plan cardiovasculaire. Au cours des trois étapes hormonales clés de la vie d'une femme – contraception, grossesse et ménopause –, les hormones sexuelles jouent un rôle fondamental dans le risque cardiovasculaire (RCV) et notamment de coronaropathie.

Si ces hormones permettent une protection relative face au risque d'infarctus du myocarde (IDM) chez la femme jeune, les courbes de risque rejoignent celles des hommes à la ménopause, du fait de la disparition des œstrogènes naturels.

En 2018, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez la femme, y compris la femme jeune, rendant le rôle du cardiologue primordial dans l'appréciation du RCV à chaque étape hormonale et selon les facteurs de RCV (FRCV) associés [1]. Quels sont,

en 2018, les risques de maladie coronaire d'une femme sous hormonothérapie – qu'il s'agisse de contraception, de procréation médicalement assistée ou de traitement hormonal substitutif ?

## Physiologie des hormones sexuelles chez la femme

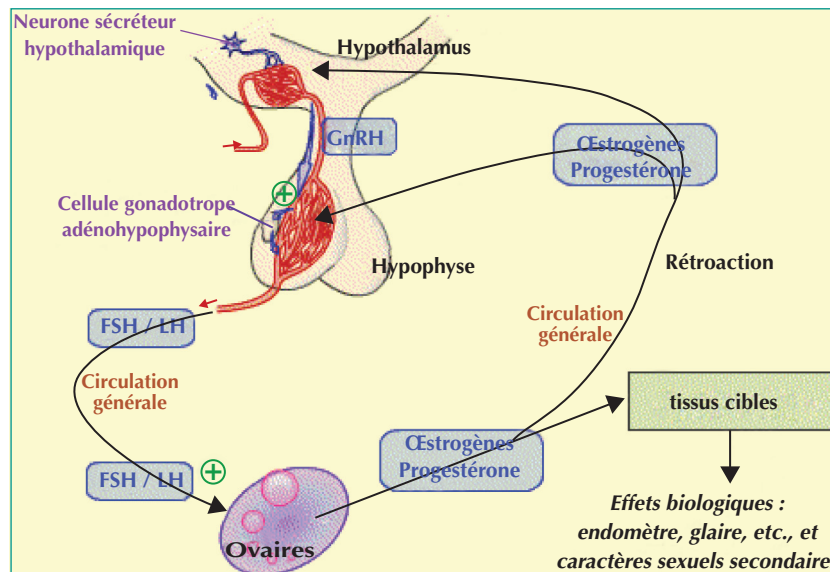
Les œstrogènes (œstradiol) et la progestérone, hormones sexuelles de la maturité, sont produits par les ovaires, à partir de l'adolescence, selon un cycle de vingt-huit jours, sous l'effet de l'axe hypothalamohypophysaire (*figure 1*).

Les femmes en période d'activité génitale sont moins exposées que les hommes au risque de maladies cardiovasculaires grâce au rôle vasculoprotecteur des œstrogènes endogènes (naturels). En effet les

mt

Tirés à part : E. Vautrin

doi : 10.1684/met.2019.0769



**Figure 1.** Axe hypothalamohypophysaire. GnRH : gonadolibérine, FSH : hormone folliculostimulante, LH : hormone lutéinisante.

œstrogènes régulent le métabolisme des lipoprotéines, en induisant des taux inférieurs de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL), par stimulation des récepteurs aux LDL, et des taux supérieurs de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL). L'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) est moindre chez la femme, par l'effet direct des œstrogènes sur l'endothélium et les cellules musculaires lisses vasculaires [2]. Les femmes en période d'activité génitale présentent en outre une meilleure sensibilité à l'action de l'insuline que les hommes d'âge comparable, et donc un risque moindre de diabète de type 2 [3]. Les œstrogènes augmentent la production endothéliale de monoxyde d'azote (NO), en stimulant la transcription du gène de la NO synthase, ainsi que la synthèse endothéliale des prostacyclines (effets vasodilatateurs, antiagrégants plaquettaires), en induisant l'expression du gène de la prostacycline synthase [4]. Enfin, les œstrogènes préviennent le développement de l'hyperplasie néo-intimale, en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses qui jouent un rôle déterminant dans la constitution de la chape fibromusculaire et donc dans la stabilité des plaques d'athérosclérose [5].

En période de grossesse, les taux de stéroïdes sexuels sont à leur maximum, et l'hémostase est altérée, avec une tendance à l'hypercoagulabilité. L'état prothrombotique associé à la grossesse procède de causes mécaniques (stase augmentée, compression de la veine iliaque commune et de la veine cave par l'utérus gravide), d'une augmentation de la génération de thrombine et d'une réduction relative de la fibrinolyse physiologique. La circulation maternelle est le siège de :

- une augmentation de certains facteurs de coagulation : facteur Willebrand (trois fois la normale), FVII (deux

à trois fois), FX, FVIII (jusqu'à trois fois), FIV et fibrinogène (1,5 à deux fois),

- une diminution précoce, de l'ordre de 50 % de la protéine S (PS),
- une résistance à la protéine C activée très significative, chez environ 40 % des femmes en fin de grossesse.

Dans le placenta, l'expression du facteur tissulaire et de microparticules phospholipidiques procoagulantes est majeure. La conséquence en est une hyperactivation du FVII (à l'initiation de la coagulation) puis de toute la cascade de la coagulation avec augmentation de la génération de thrombine. La fibrinolyse physiologique est aussi réduite, avec le triplement du taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), inhibiteur majeur de la fibrinolyse, la synthèse de PAI-2 par le placenta et une diminution de la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA).

Enfin, la ménopause (à l'âge moyen de 51 ans, en France) est définie par l'arrêt des cycles menstruels depuis plus de un an. L'arrêt du fonctionnement des ovaires entraîne une chute importante des taux sanguins d'œstrogènes dont la principale source devient alors le tissu adipeux. Le déficit en œstrogènes est associé à une période de transition vasculaire et métabolique avec une augmentation du diabète, de l'HTA, de l'obésité et de la dyslipidémie [6].

## Coronaropathie et contraception

Les méthodes contraceptives hormonales sont très utilisées en France, principalement les pilules œstroprogestatives, mais également les contraceptions œstropro-

gestatives par voie non orale (patch ou anneau vaginal) et les contraceptions progestatives par voie orale, implant ou dispositif intra-utérin. Le risque artériel de la contraception œstroprogestative (COP) ne dépend pas du progestatif mais de l'œstrogène, quel que soit son mode d'administration (oral, patch ou anneau vaginal). En effet, les œstrogènes exogènes augmentent l'activité procoagulante en diminuant les taux d'antithrombine III et de protéine S, et en augmentant ceux de facteurs FVII, FVIII et FX, ainsi que du fibrinogène. Ce risque artériel dépend surtout de la dose d'éthinylœstradiol, de l'âge de la patiente (risque accru après 35 ans) et des FRCV associés. L'interaction du tabac et de la contraception a, d'une part, un effet athérogène caractérisé par des lésions endothéliales et une diminution du taux de HDL-cholestérol, et d'autre part un effet prothrombotique : spasme coronaire, augmentation de l'agrégabilité plaquettaire et du taux de fibrinogène, et diminution de la fibrinolyse physiologique. En effet, les données de la Nurses' Health Study, établies sur une population de 119 061 femmes sous COP suivies pendant huit ans, montrent un RCV accru dans la sous-population des femmes fumeuses, avec un risque relatif (RR) d'IDM augmenté à 2,5 [7]. L'étude cas témoins de Tanis *et al.* a montré que les femmes sous COP présentaient un RR ajusté d'IDM de 2, majoré en présence de FRCV [8] :

- RR = 7,9 (4,9-12,5) chez les fumeuses,
- RR = 5,1 (2,9-8,8) chez les hypertendues,
- RR = 3,3 (1,6-6,8) chez les dyslipidémiques,
- RR = 4,2 (1,6-10,9) chez les diabétiques,
- RR = 3,4 (2,2-5,3) chez les patientes obèses.

De même, l'étude cas-contrôle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a souligné la forte augmentation du risque d'IDM sous COP chez les femmes ayant des FRCV associés [9] :

- femmes hypertendues : RR = 26,6 (7-101),
- femmes fumeuses et hypertendues : RR = 71,4 (16,5-309).

Enfin une récente étude de cohorte, menée au Danemark, sur 1,6 millions de femmes âgées de 15 à 49 ans suivies sur une période de quinze années, a évalué les risques d'accident vasculaire cérébral (AVC) par thrombose et d'IDM en fonction des différents types de contraceptifs, considérant la dose d'œstrogène, de progestérone ainsi que la voie d'administration (orale ou autre). En tenant compte des principaux paramètres confondants (âge, statut éducatif, comorbidités), le risque d'IDM était 100 fois plus élevé chez les femmes âgées de 45-49 ans que chez celles de 15-19 ans. Une analyse comparant le risque d'IDM en fonction de la dose d'éthinylœstradiol contenu dans les pilules contraceptives montre une augmentation progressive du risque avec la dose : + 40 % à 20 µg, + 88 % de 30 µg à 40 µg et + 373 % à 50 µg. Au total, les femmes utilisant un

contraceptif contenant de l'éthinylœstradiol à une dose de 30 à 40 µg ont un risque de thrombose artérielle multiplié par un facteur allant de 1,3 à 2,3, par rapport à celles ne prenant pas la pilule. Les femmes prenant une pilule faiblement dosée en œstradiol (20 µg) ont un risque multiplié par 0,9 à 1,7. Ce risque ne varie pas en fonction de la dose de progestérone [10].

La cause des accidents coronariens sous COP n'est pas univoque. En effet, la COP agit sur l'athérosclérose, la thrombose et la vasomotricité artérielle par son action sur les métabolismes lipidique et glucidique, la pression artérielle, les facteurs de coagulation et l'endothélium. Il est très probable que les troubles de l'hémostase (thrombus) (*figure 2*), les spasmes vasculaires et les dissections coronaires soient des mécanismes plus fréquents que l'athérosclérose.

En pratique, la recherche de FRCV est donc essentielle avant la prescription d'une COP. Le tabagisme augmente significativement le risque artériel au-delà de 35 ans ; à cet âge il faut donc choisir entre pilule et tabac. Diabète, HTA et dyslipidémie imposent un changement de contraception au bénéfice des dispositifs intra-utérins (DIU) ou des progestatifs. Des fiches d'aide à la prescription des contraceptifs oraux combinés ont été réalisées par la Haute Autorité de santé (HAS) permettant d'identifier les femmes à haut RCV et proposant des niveaux d'éligibilité des contraceptifs en fonction des facteurs de risques présents [11].

Enfin, en cas d'antécédent artériel personnel (IDM ou AVC), la COP est formellement contre-indiquée. Les recommandations de l'OMS et des sociétés savantes françaises [12] autorisent l'emploi des microprogestatifs par voie orale, de l'implant contraceptif et du DIU au lévonorgestrel.

Le risque artériel de la COP dépend donc de l'œstrogène et de son dosage. Le principal FRCV augmentant le risque d'IDM est le tabac, surtout après 35 ans, âge auquel la COP est alors contre-indiquée au profit des progestatifs. Enfin les lésions coronaires de la femme sous COP sont dominées par les dissections spontanées et les embolies coronaires. La COP après accident artériel ischémique est alors formellement contre-indiquée.

## Coronaropathie et grossesse

L'incidence du syndrome coronarien aigu (SCA) au cours de la grossesse est faible, 0,01 % [13] mais en progression. En effet le registre nord-américain recensait 1 cas sur 73 400 grossesses en 1991 contre 1 cas sur 24 000 en 2000 [14]. La grossesse entraîne des modifications physiologiques cardiovasculaires permettant l'adaptation de l'organisme maternel à l'augmentation des besoins métaboliques liés au développement du fœtus : une



**Figure 2.** Image de thrombus intraluminal de l'artère interventriculaire antérieure proximale.

augmentation du volume sanguin de près de 50 %, entraînant une anémie relative de dilution [15], une tachycardie, une majoration du débit cardiaque de 30 à 50 % et une baisse de la pression artérielle par diminution des résistances vasculaires systémiques. Ces modifications associées aux troubles de la coagulation multiplient par trois à quatre le risque d'IDM chez la femme enceinte. Cet effet est potentialisé par les FRCV associés [16].

Le registre de Roth [13], rassemblant plus de 200 cas d'IDM en cours de grossesse (ou au décours immédiat), nous montre que le SCA peut survenir à chaque période de la grossesse. Il est plus fréquent chez les femmes multipares (66 %) et celles âgées de plus de 30 ans (72 % des cas). L'artère interventriculaire antérieure est la plus souvent responsable de l'IDM. Ce registre met surtout en évidence une forte augmentation de la prévalence des FRCV chez ces femmes : HTA dans 22 % des cas, diabète dans 11 % et surtout tabagisme dans près de la moitié des cas. Dans ce registre, alors que la moitié des SCA surviennent pendant la période d'ante-partum et principalement sur des lésions d'athérosclérose, les SCA survenant en péri- et post-partum semblent davantage liés aux modifications hormonales induites par la grossesse avec des lésions coronaires dominées par les dissections (*figure 3*). Ce phénomène serait lié à l'excès de progestérone à l'origine de modifications biochimiques et structurelles de la paroi vasculaire (fragmentation des fibres réticulaires, diminution des acides mucopolysaccharides) [17]. L'augmentation physiologique du volume sanguin et du débit cardiaque provoqueraient aussi une augmentation des forces de cisaillement (*shear stress*) à l'origine des dissections. Enfin, plus de 40 % des patientes présentent des dissections sur plusieurs vaisseaux, plaidant pour un mécanisme systémique. D'autres lésions coronaires peuvent être observées chez la femme enceinte : le spasme coronaire et les thrombi. Le spasme peut être la conséquence d'une majoration de la réactivité à l'angiotensine II



**Figure 3.** Dissection coronaire spontanée, aspect de flap intimal.

et à la norépinéphrine, ainsi qu'à la dysfonction endothéliale [18]. Les thrombi sont en lien avec l'hypercoagulabilité de la grossesse, qui apparaît dès le premier trimestre et est potentialisée par le tabagisme [19].

De plus en plus de femmes ont par ailleurs recours à la procréation médicalement assistée (PMA). Selon l'Agence de la biomédecine, ces techniques représenteraient 2,9 % des naissances enregistrées, soit une naissance sur trente-cinq en 2012 en France. Au-delà des succès de la PMA, la question du devenir cardiovasculaire de ces mères reste posée. Plusieurs facteurs peuvent en effet interférer avec la santé de ces femmes : un âge plus élevé, les complications de la PMA au cours de la grossesse (diabète gestationnel et pré-éclampsie), les lésions endothéliales directes induites par les hormones et l'effet prothrombotique de l'hyperœstrogénie en rapport avec l'hyperstimulation ovarienne. L'étude canadienne GRAVID (pour *general reproductive assistance and vascular illness downstream*) [20] a été menée en Ontario, à partir d'un registre de 1 186 753 femmes de 15 à 55 ans (âge moyen  $29 \pm 5$  ans) ayant donné naissance à un enfant, vivant ou non, après une grossesse de plus de vingt semaines entre 1993 et 2010. Parmi celles-ci, 6 979 avaient bénéficié d'une PMA. Le suivi de près de dix ans a permis d'estimer le RCV (AVC, IDM, insuffisance cardiaque). Après ajustement du risque sur l'âge, l'année de la grossesse et les antécédents personnels et obstétricaux, les femmes ayant eu recours à la PMA ont présenté moins d'événements cardiovasculaires que les témoins (hazard ratio [HR] ajusté de 0,55 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,41 à 0,74 ;  $p < 0,0001$ ). Ces résultats sont confortés par une deuxième étude nord-américaine [21] qui a analysé le RCV de 99 291 patientes, parmi lesquelles 4 153 (4,1 %) avaient bénéficié d'une PMA (fécondation *in vitro* et stimulation ovarienne). Après

un suivi de onze ans, il n'existait pas d'augmentation du RCV chez ces patientes (HR = 1,1 ; 0,9-1,3 ; p = 0,441).

Rappelons enfin qu'en post-partum, selon les recommandations HAS de 2013 [22], la COP est définitivement contre-indiquée après un IDM. Le recours à une contraception progestative (micro- ou macrodosée) impose une discussion multidisciplinaire préalable. Les méthodes contraceptives non hormonales, c'est-à-dire les DIU au cuivre, sont à privilégier.

Ainsi, le SCA chez la femme enceinte survient surtout en période de péri- et de post-partum. Les lésions coronaires sont alors dominées par les dissections spontanées. Enfin, bien que le risque gestationnel soit majoré après stimulation ovarienne, le RCV des mères sous PMA ne semble pas spécifiquement affecté.

### Coronaropathie et ménopause

Le déficit en œstrogènes est associé à une période de transition vasculaire (rigidité artérielle et dysfonction endothéliale) et métabolique (modifications lipidiques et insulino-résistance) qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète en l'absence de règles hygiénodietétiques efficaces. La carence œstrogénique représente un facteur de risque d'athérosclérose coronaire. Une étude issue du programme WISE (pour *women's ischemia syndrome evaluation*) a dosé les taux d'hormones sexuelles chez des femmes préménopausées bénéficiant d'une coronarographie pour suspicion d'ischémie myocardique. L'interruption du cycle ovulatoire était associée à un risque de lésions coronaires angiographiquement significatives sept fois plus important que celui des femmes non ménopausées [23]. L'hystérectomie ou la ménopause précoces, avant 40 ans, sont également des FRCV, avec une espérance de vie inférieure de deux ans en moyenne à celle des femmes ayant une ménopause normale ou tardive, et ce, par augmentation de la survenue des IDM et des AVC [24]. De même, la ménopause précoce est un prédicteur fort de maladie coronaire, avec un risque doublé, après ajustement sur les autres facteurs de risque dans la cohorte américaine multicentrique MESA (pour *multi-ethnic study of atherosclerosis*) [25].

La durée de vie s'allongeant, les femmes seront bientôt ménopausées pendant 30 à 40 % de leur vie, ce qui les rend particulièrement vulnérables aux maladies cardiovasculaires et impose des mesures préventives. Quel est le rôle du traitement hormonal de la ménopause (THM) en 2019, et peut-on en attendre un rôle dans la prévention de la coronaropathie ?

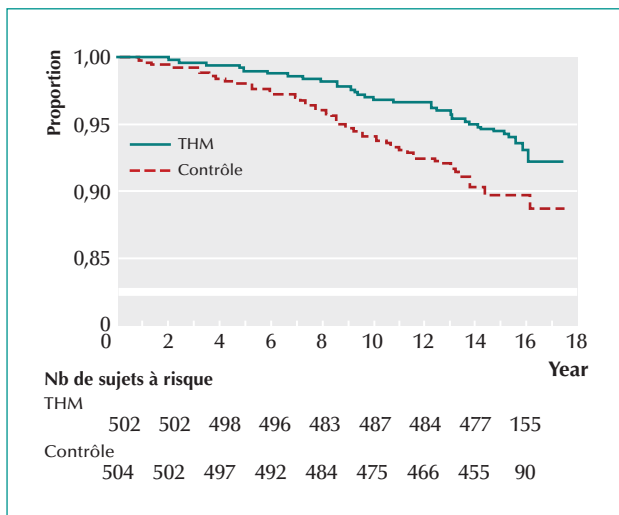
Le THM, prescrit depuis les années 1970, a pour but essentiel d'améliorer la qualité de vie des femmes ménopausées, et, avant tout, de traiter le syndrome climatérique. S'il a été plutôt plébiscité jusqu'en 2002, la publication de l'étude WHI, montrant une augmentation

du risque coronaire [26], a provoqué une chute vertigineuse de sa prescription. La relecture de cette étude a permis de nuancer les conclusions mettant en avant le rôle néfaste du progestatif utilisé sur le risque artériel (l'acétate de médroxyprogesterone [MPA]), et surtout le délai entre la ménopause et l'initiation du traitement qui était de onze ans en moyenne. A contrario le risque coronaire des femmes de moins de 60 ans ou ayant reçu un THM dans les dix premières années de la ménopause semblait inférieur à celles recevant un placebo [26].

L'étude KEEPS (pour *Kronos early estrogen prevention study*) [27] a randomisé en double aveugle 727 femmes ménopausées, âgées de 42 à 58 ans dans trois bras et suivies quatre ans :

- un groupe placebo,
- un groupe œstrogènes oraux et progestérone micronisée orale,
- un groupe œstradiol transdermique et progestérone micronisée orale.

La progression athéromateuse, évaluée par la mesure de l'épaisseur intima-média par échographie carotidienne et par la progression des calcifications des artères coronaires évaluées par tomographie, était similaire entre les trois groupes. Les effets métaboliques ont été comparés entre la voie transdermique et la voie orale. Il apparaît que la voie transdermique doit être privilégiée, car elle entraîne peu de changements dans le profil lipidique mais surtout offre une diminution de la résistance à l'insuline (*figure 1*). L'étude danoise randomisée ouverte DOP [28] a porté sur 1 006 femmes récemment ménopausées ou en péri-ménopause, traitées par une association de 17 $\alpha$ -œstradiol oral et de noréthistérone acétate (n = 502) en comparaison avec un groupe placebo (n = 504), suivi pendant seize ans. Le critère primaire – composé des décès toutes causes et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou IDM – était significativement réduit (seize *versus* trente-trois événements, HR : 0,48, 95%IC 0,26-0,87 ; p = 0,015) dans le groupe recevant du THM *versus* placebo sans augmentation des cancers du sein. Après le suivi à seize ans, le critère primaire était toujours significativement réduit, de 39 %, dans le groupe qui avait reçu le THM (*figure 4*). À dix comme à seize ans, le bénéfice observé sur le plan cardiovasculaire ne s'est pas accompagné d'une augmentation du nombre de cancers, en particulier de cancers du sein, ni d'accident vasculaire cérébral ou d'accidents thromboemboliques veineux. Ces études sont donc en faveur d'un rôle bénéfique des œstrogènes sur la progression de l'athérosclérose et sur le risque coronarien. L'ovariectomie de souris hypercholestérolémiques induit une augmentation de l'athérome tandis que l'administration d'œstrogène la prévient [29]. Cet effet athéroprotecteur vient d'un effet direct de l'œstradiol sur l'endothélium [30]. L'administration retardée d'œstrogène, l'âge et/ou la présence d'athérome



**Figure 4.** Mortalité, insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde après 11 ans de traitement et 16 ans de suivi par THM *versus* placebo (étude DOP).

peuvent altérer l'action protectrice des œstrogènes [31]. En effet, la progression de la plaque d'athérome est inversement proportionnelle à la durée de la période de carence en œstrogènes [32]. Il existe, à la ménopause, une diminution de l'expression du récepteur des œstrogènes dans les cellules de la paroi vasculaire. Ceci explique l'efficacité de la prévention de l'athérosclérose coronaire lorsque les œstrogènes sont administrés juste après le début de la ménopause, et la perte totale de son efficacité si le traitement est décalé de plusieurs années, par raréfaction des récepteurs aux œstrogènes. C'est cette hypothèse du *timing* qui explique la différence de résultats entre les études DOP et WHI. Hormis la différence de composition du THM utilisé, l'âge des femmes lors de la randomisation de l'étude était de 50 ans (64 ans dans l'étude WHI), et la durée à distance de la ménopause beaucoup plus courte (0,7 *versus* 10 ans dans WHI).

Le THM ne semble pas augmenter le risque coronaire dans les dix premières années suivant la ménopause et pourrait même avoir un effet protecteur en favorisant le maintien de l'intégrité artérielle. La voie transdermique doit être privilégiée pour son effet métabolique. Le THM reste cependant contre-indiqué en cas de maladies coronaires avérées et devant des FRCV non contrôlés.

## Conclusion

L'amélioration de la santé cardiovasculaire de la femme est un enjeu de santé publique. Il n'est possible qu'en améliorant notre dépistage des situations à risque, et ce, à chaque étape clé de la vie hormonale. Chez les femmes en âge de procréer, le risque d'IDM est avéré sous COP mais très dépendant des facteurs déclenchants (tabac

après 35 ans, diabète et HTA) donc facile à éviter. Chez les femmes enceintes, le risque coronaire reste faible, surtout lié aux phases de péri- et post-partum dominé par les lésions de dissections coronaires. À la ménopause, les FRCV évoluent avec l'apparition du syndrome métabolique et de l'HTA. Après avoir été malmené, le THM est en cours de réhabilitation sur le RCV. Prescrit tôt, chez les femmes de 50 à 60 ans, sous forme d'œstrogènes transdermiques, il n'augmente pas le risque artériel.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayne M. European cardiovascular disease statistics. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 3028-34.
- Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002 ; 53 : 688-708.
- Donahue RP, Bean JA, Donahue RA, Goldberg RB, Prineas RJ. Insulin response in a triethnic population: effects of sex, ethnic origin and body fat. Miami Community Health Study. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1670-6.
- Mendelsohn ME. Nongenomic, ER-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase: how does it work? What does it mean? *Circ Res* 2000 ; 87 : 956-60.
- Foegh ML, Asotra S, Howell MH, Ramwell PW. Estradiol inhibition of arterial neointimal hyperplasia after balloon injury. *J Vasc Surg* 1994 ; 19 : 722-6.
- Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 413-9.
- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1313-7.
- Tanis BC, van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1787-93.
- Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet* 1997 ; 349(9060) : 1202-9.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012 ; 366(24):2257-66.
- HAS. Fiche mémo – Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire. 2013. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e\\_version\\_contraception\\_cardiop1-220713.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/13e_version_contraception_cardiop1-220713.pdf) (dernière consultation : septembre 2018).
- Gourdy P, Bachelot A, Cateau-Jonard S, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol* 2012 ; 73(5):469-87.

13. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy-an update. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 751-62.
14. Ladner Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population based study. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 480-4.
15. Silver HM, Seebeck M, Carlson R. Comparison of total blood in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 197 (1):87-93.
16. Thorne. Pregnancy in heart disease. *Heart* 2004 ; 90 : 450-6.
17. Bonnet J, Aumailley M, Thomas D, Grosogeat Y, Broustet JP, Bricaud H. Spontaneous coronary artery dissection: case report and evidence for a defect in collagen metabolism. *Eur Heart J* 1986 ; 7 : 904-7.
18. Gant NF. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973 ; 52(8):2682-9.
19. Davis RB, Leuschen MP, Boyd D, Goodlin RC. Evaluation of platelet function in pregnancy. Comparative studies in non-smokers and smokers. *Thromb Res* 1987 ; 46 : 175-86.
20. Udell JA, Lu H, Redelmeier D, et al. Long term cardiovascular risk in women prescribed fertility therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 (18):1704-12.
21. Ben-Yaakov RD, Kessous R, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Pariente G, Sheiner E. Fertility treatments in women who become pregnant and carried to viability, and the risk for long-term maternal cardiovascular morbidity. *Am J Perinatol* 2016 ; 33 (14):1388-93.
22. HAS. . *État des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée*. HAS, 2013.
23. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 413-9.
24. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012 ; 19 (10):1081-7.
25. Maas AHEM, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2011 ; 32(11):1362-8.
26. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Women's health initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288(3):321-33.
27. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: the Kronos early estrogen prevention study. *Climacteric* 2005 ; 8(1):3-12.
28. 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.
29. Arnal JF, Lenfant F, Flouriot G, et al. From *in vivo* gene targeting of oestrogen receptors to optimization of their modulation in menopause. *Br J Pharmacol* 2012 ; 165(1):57-66.
30. Billon-Galés A, Fontaine C, Douin-Echinard V, et al. Endothelial estrogen receptor-alpha plays a crucial role in the atheroprotective action of 17beta-estradiol in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2009 ; 120(25):2567-76.
31. Vita JA, , Keaney Jr JF. . Hormone replacement therapy and endothelial function: the exception that proves the rule? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21(12):1867-9.
32. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002 ; 53 (3):605-19.