



**HAL**  
open science

## Le risque cardiovasculaire concerne aussi les femmes

Sébastien Faure

► **To cite this version:**

Sébastien Faure. Le risque cardiovasculaire concerne aussi les femmes. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019, 58, pp.18 - 20. 10.1016/j.actpha.2019.05.022 . hal-03487912

**HAL Id: hal-03487912**

**<https://hal.science/hal-03487912>**

Submitted on 20 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Dochead dossier

### Sous-dochead La santé au féminin

# La prévention cardiovasculaire doit aussi (et surtout) concerner les femmes

**Sébastien Faure**

Professeur des Universités

Faculté de santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

*\*Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : [sebastien.faure@univ-angers.fr](mailto:sebastien.faure@univ-angers.fr) (S. Faure).

## Résumé

Par le passé, le risque de maladie cardiovasculaire chez les femmes a pu être sous-estimé en raison de la perception, erronée, que cette population serait protégée, notamment par l'imprégnation hormonale estrogénique et une moindre exposition aux facteurs de risque tels que l'obésité, le tabagisme ou la consommation d'alcool. La faible considération des femmes pour le risque cardiovasculaire a notamment eu pour conséquence leur exclusion relative dans la plupart des essais cliniques ayant conduit à la mise sur le marché de médicaments, ainsi potentiellement moins adaptés à leur prise en charge.

© 2019

**Mots clés** – sexe ; genre, maladie cardiovasculaire, risque, femme, homme

## Summary à venir

© 2019

## Keywords à venir

Les hommes et les femmes diffèrent par l'anatomie et la physiologie du système cardiovasculaire (composition corporelle et rôle des modifications hormonales au cours du cycle menstruel, de la grossesse, de la ménopause) mais aussi par la prévalence des facteurs de risque auxquels ils sont exposés, les symptômes et complications des maladies cardiovasculaires (MCV) en particulier [1]. Il existe également des différences liées au sexe dans la pharmacocinétique (PK) et la

pharmacodynamie (PD) de certains médicaments cardiovasculaires largement utilisés [2]. Cependant, la pertinence clinique rapportée de ces différences de PK/PD serait modérée ou reste incertaine, principalement parce que les femmes sont sous-représentées dans les essais cliniques [1]. Ainsi, les recommandations actuelles en matière de MCV reposent sur des études menées principalement chez des hommes d'âge moyen. Le manque de preuves concernant les différences entre les sexes en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité des interventions thérapeutiques cardiovasculaires conduit à une mauvaise adéquation des traitements.

## **T1 Un risque cardiovasculaire de plus en plus proche**

**TEG1 Les MCV représentent la principale cause de morbidité et de mortalité, tous sexes confondus [3].** Pourtant, force est de reconnaître qu'elles sont généralement perçues comme un problème de santé publique majeur concernant plutôt les hommes. Ainsi, alors qu'elles peuvent être tout aussi vulnérables à ces maladies, les femmes ne bénéficient pas d'une démarche préventive adéquate.

**TEG1 Si les femmes présentent un risque plus faible d'événements cardiovasculaires au cours de la période fertile,** cette protection diminue après la ménopause, de sorte que les MCV constituent la principale cause de décès chez celles âgées de plus de 65 ans [3]. Pire, en Europe, les MCV provoqueraient une plus grande part des décès chez les femmes (51 %) que chez les hommes (42 %), c'est-à-dire qu'elles les tueraient deux fois plus que toutes les formes de cancer confondus.

**TEG1 Bien que les mécanismes intrinsèques régulant la pression artérielle soient similaires chez les hommes et les femmes,** il existe des variations marquées aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire. Ces disparités physiologiques entre les sexes contribuent probablement aux différences d'apparition de la maladie, de susceptibilité, de prévalence et de réponses au traitement. Les systèmes clés qui jouent un rôle important dans le développement de l'hypertension artérielle (HTA) et des maladies cardiovasculaires, notamment le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système immunitaire, sont activés de manière différenciée. L'âge biologique contribue également au dimorphisme sexuel, car les femmes non ménopausées ont un degré de cardioprotection plus élevé que les hommes du même âge. Les hormones sexuelles telles que les œstrogènes et la testostérone, jouent probablement un rôle dans les particularités entre les sexes en matière cardiovasculaire. Au niveau cellulaire, les différences dans les voies de la sénescence cellulaire peuvent concourir à une longévité accrue chez la femme et également limiter les atteintes causées par l'HTA. En outre, de nombreux facteurs liés au mode de vie et à l'environnement – tels que le tabagisme, la consommation d'alcool et le régime alimentaire – peuvent influencer la pression artérielle et les MCV d'une manière spécifique au sexe.

**TEG1 Les femmes ayant une consommation d'alcool modérée à élevée** (trois à quatre verres ou plus par jour) seraient exposées à un risque accru de MCV par rapport aux hommes. Bien qu'elles boivent généralement moins, la consommation alcoolique féminine progresserait plus que celle des hommes.

**TEG1 Plusieurs méta-analyses regroupant de nombreuses études ayant inclus près de 4 millions de femmes ont clairement démontré que le tabagisme entraîne un risque plus élevé de coronaropathie ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les femmes que chez les hommes [4].**

Une hypothèse serait qu'il a été associé à une augmentation du taux de testostérone et une carence en estrogènes dans la population féminine.

**TEG1 Davantage de femmes (36 %) que d'hommes (32 %) sont obèses** dans certains pays occidentaux tels que les États-Unis [5]. La cardioprotection, dont elles bénéficient en principe avant 55 ans, est perdue dans le contexte de l'obésité et du diabète de type 2 (DT2) ou du syndrome métabolique. Ceci devient particulièrement préoccupant compte tenu de l'augmentation spectaculaire de la prévalence de l'obésité dans le monde. Les femmes non ménopausées obèses présentent un risque d'HTA trois fois plus élevé que les femmes maigres. De plus, une augmentation comparable de l'indice de masse corporelle (IMC) entraîne une HTA plus importante dans la population féminine [6]. Si leur taille est généralement inférieure à celle des hommes, avec une plus grande proportion de graisse corporelle et moins de masse musculaire, les patientes obèses développent aussi plus de problèmes liés à leur surpoids – tels que l'hyperlipidémie, la résistance à l'insuline et le DT2 – que leurs homologues masculins, ces conditions étant associées à des issues également plus graves. Les disparités dans la composition corporelle et le stockage d'énergie sont, par ailleurs, susceptibles de contribuer à une prise de poids plus importante en réponse à un excès de calories. Bien que les femmes aient généralement une alimentation plus saine (plus de fruits et légumes) que les hommes, ces derniers sont généralement plus actifs physiquement. Ainsi, une masse musculaire augmentée et un niveau d'activité physique plus important peuvent conférer un degré relatif de protection contre l'obésité plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

## **T1 Des différences notables de pharmacocinétiques**

**TEG1 Les différences de PK liées au sexe** peuvent entraîner des disparités dans l'absorption de médicaments, la distribution plasmatique et tissulaire, le métabolisme, les enzymes et les transporteurs, ainsi que l'excrétion du médicament [7].

**TEG1 L'absorption orale** du médicament est notamment influencée par le pH gastrique, le temps de transit gastro-intestinal, le flux sanguin intestinal et le métabolisme hépatique. La sécrétion acide au niveau gastrique est plus faible et le temps de transit gastro-intestinal est plus lent chez la femme, tandis que le métabolisme intestinal ne varie pas de manière constante selon le sexe [7]. Un transit gastro-intestinal prolongé peut ainsi diminuer l'absorption du métoprolol ou du vérapamil et des médicaments nécessitant un environnement acide pour être absorbés, conduisant à une biodisponibilité orale inférieure chez les femmes. Par ailleurs, ces dernières devraient attendre plus longtemps après avoir mangé avant de prendre des médicaments qui doivent être administrés à distance des repas [7]. De même, les formulations conçues pour être absorbées dans le duodénum (comme l'aspirine à enrobage gastrorésistant) peuvent présenter une absorption réduite ou retardée chez les femmes, en particulier après un repas [7].

**TEG1 La distribution** des médicaments est régie par la composition corporelle, le volume plasmatique, le débit sanguin tissulaire et la liaison aux protéines tissulaires et plasmatiques [7]. Les différences observées la concernant peuvent provenir des hormones, sexuelles en particulier, capables de moduler la liaison aux protéines plasmatiques du médicament. Par ailleurs, les femmes présentent en moyenne un pourcentage plus élevé de tissu adipeux, ce qui implique un volume de

distribution plus élevée et des effets pharmacologiques des médicaments lipophiles prolongés (anesthésiques, benzodiazépines, bloqueurs neuromusculaires). De plus, les spécialités nécessitant des doses de charge, comme certains antiarythmiques (amiodarone, lidocaïne, procainamide), la digoxine, l'héparine et les thrombolytiques, peuvent atteindre des concentrations maximales supérieures chez la femme et entraîner un risque supérieur d'effets indésirables [7].

**TEG1 L'élimination** des médicaments se produit par deux processus : biotransformation et excrétion. La clairance hépatique, dépendant du débit sanguin hépatique, est plus faible chez les femmes. Mais les différences entre sexes proviennent surtout des enzymes métabolisant les médicaments, comme le cytochrome P450 3A4 (CYP3A) et des transporteurs comme la glycoprotéine P (P-gp), moins actives chez les femmes, conduisant ainsi à une surexposition médicamenteuse [7]. Cette plus grande concentration des médicaments chez les femmes est aussi engendrée par un débit de filtration glomérulaire (DFG), inférieur de 10 à 25 %, et peut ainsi expliquer la survenue d'effets indésirables plus fréquents (*encadré 1*) [1].

**TEG1 Les risques de différences d'ordre pharmacocinétiques entre femmes et hommes peuvent être en partie réduits** en ajustant les doses de médicament en fonction du poids corporel total par rapport à la taille ou du DFG [1], en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les anti-arythmiques, la digoxine ou les anticoagulants.

#### **Encadré 1. Des effets secondaires plus fréquents**

Il a pu être montré que les femmes présentent un risque plus élevé de torsades de pointe induites par les médicaments, d'hépatotoxicité et de troubles cutanés, d'hémorragies sous anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires, d'anomalies électrolytiques avec les diurétiques, de myopathies avec les statines et de toux ou insuffisance rénale avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [1].

#### **Sur 1 colonne près de son appel**

#### **T1 Une sous-représentation dans les essais cliniques**

**TEG1 Les femmes ont été longtemps sous-représentées dans les essais cliniques**, en particulier aux États-Unis. De nombreux facteurs étaient mis en avant pour cette situation :

- les modifications hormonales au cours du cycle menstruel et de la ménopause ;
- l'influence possible des contraceptifs hormonaux ou du traitement hormonal de la ménopause sur la PK du médicament ;
- les craintes liées à l'administration médicamenteuse chez une femme en âge de procréer ou d'allaiter ;
- la sous-estimation du risque cardiovasculaire ou la méconnaissance des symptômes de coronaropathie (*encadré 2*) [8].

**TEG1** Cette sous-représentation a des implications importantes, puisqu'elle entraîne en particulier un défaut d'optimisation des traitements chez les femmes d'âges divers.

#### **Encadré 2. Infarctus du myocarde : des signes atypiques chez les femmes**

Dyspnée, fatigue inhabituelle, douleurs gastriques... Les symptômes de l'infarctus du myocarde chez la femme sont relativement différents de ceux classiquement rapportés chez les hommes et même parfois admis quel que soit le sexe, dominés par des douleurs thoraciques constrictives. Moins connus, moins douloureux, moins intenses, voire parfois inexistants, ces symptômes féminins peuvent être responsables d'un diagnostic retardé et dans plus de la moitié des cas d'une issue fatale.

**Sur 1 colonne en dernière page en haut à gauche**

#### **T1 Conclusion**

Actuellement, la participation des femmes dans les études cliniques reste encore trop faible (environ 27 %) et seuls un tiers des essais récents ont effectué une analyse comparative entre les sexes. Pourtant des études précliniques montrent que ce défaut de prise en compte dans les inclusions des essais thérapeutiques n'a pas lieu d'être et qu'inclure davantage de femmes ne nuit en rien à la représentativité et la pertinence des essais [8].

Les femmes développant de plus en plus de maladies anciennement typiquement masculines, à l'instar des MCV, la recherche doit prendre en compte leurs particularités pour proposer à tous les patients une prise en charge adaptée et efficiente.

#### **Points à retenir**

- L'évolution des habitudes de vie chez les femmes (tabagisme, consommation d'alcool, surpoids), les rapproche chaque jour des hommes en matière de risque cardiovasculaire, duquel elles étaient jusque-là relativement épargnées.
- L'efficacité et la sécurité des médicaments cardiovasculaires diffèrent entre les hommes et les femmes.
- La pharmacocinétique des médicaments peut être modifiée chez les femmes, conduisant à une surexposition associée à une iatrogénie majorée.
- Une plus grande inclusion des femmes dans les essais cliniques permettrait de mieux connaître les effets des médicaments dans les deux sexes.

**Sur 1 colonne à droite après la puce de fin**

## Références

- [1] Tamardo J, Rosano G, Walther T et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(3):163-82.
- [2] Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*. 1995;50(2):222-39.
- [3] Garcia M, Mulvagh SL, Merz NB et al. Cardiovascular disease. in women. *Clinical Perspectives. Circulation Res*. 2016;118(8):1273-93.
- [4] Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017;356:j909.
- [5] Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta- analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378(9799):1297-305.
- [6] Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2847-53.
- [7] Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1585-95.
- [8] Kim ESH, Monon V. Status of women in cardiovascular clinical trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):279-83.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Illustration

### Fau\_illus1

© Africa Studio/stock.adobe.com

Alors qu'elles peuvent être tout aussi vulnérables aux maladies cardiovasculaires, les femmes ne bénéficient pas d'une démarche préventive adéquate.

**Sur 1 colonne en haut à droite en première page**

