

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE DE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

École doctorale 446 Biologie-Santé

**Association entre les facteurs hormonaux et reproductifs et le risque d'hypertension
artérielle dans la cohorte prospective E3N**

Présentée et soutenue publiquement le 28 janvier 2022 à 14 h
au Pôle Formation

Par Anne-Laure MADIKA

JURY

Monsieur le Professeur Pierre LANTELME, rapporteur

Madame le Professeur Gabrielle SARLON-BARTOLI, rapporteuse

Madame le Docteur Marie-Christine BOUTRON-RUAULT, examinatrice

Monsieur le Professeur Alain DUHAMEL, examinateur

Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER, directrice de thèse

Monsieur le Docteur Guillaume BERAUD, co-encadrant de thèse

Cette thèse s'inscrit au sein du projet cardiovasculaire E3N, mis en place en 2017 avec le soutien financier de la Fédération Française de Cardiologie, fruit de la collaboration scientifique entre :

L'équipe « Générations et santé » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), INSERM U1018

Gustave Roussy – Espace Maurice Tubiana
114 rue Edouard Vaillant
94 805 Villejuif cedex (France)



L'Unité Labellisée de Recherche 2694 : METRICS
Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales

Faculté de Médecine — Pôle recherche,
1, place de Verdun,
59 045 Lille (France)



Celui qui a un pourquoi qui lui tient lieu de but, de finalité,
peut vivre avec n'importe quel comment .

Friedrich Nietzsche

Résumé

Titre : Association entre les facteurs hormonaux et reproductifs et le risque d'hypertension artérielle dans la cohorte prospective E3N.

L'hypertension artérielle (HTA) est le premier facteur de risque cardiovasculaire et le plus souvent non diagnostiquée. Certains facteurs hormonaux et reproductifs sont susceptibles d'être associés à l'HTA avec des données encore discordantes dans la littérature.

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'association entre différents facteurs hormonaux (traitement hormonal de la ménopause), reproductifs (âge à la ménopause, âge à la ménarche) et certains antécédents gynécologiques (hystérectomie, endométriose, fibrome utérin) et le risque d'HTA incidente dans la large cohorte féminine E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale).

Il s'agit d'une cohorte prospective portant sur 98 995 femmes âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion en 1990. L'étude E3N inclut des données détaillées sur l'hygiène de vie, l'histoire clinique, les facteurs hormonaux et reproductifs, ainsi que sur la survenue d'une HTA. Les Hazard ratio du risque d'HTA associé aux variables d'exposition étaient estimés à l'aide d'un modèle de Cox.

Le risque d'HTA était majoré chez les femmes avec un antécédent d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie, d'endométriose ou de fibrome utérin, en cas de ménopause précoce (avant 40 ans) ou de ménarche précoce (avant 12 ans). Les femmes utilisatrices de traitement hormonal de la ménopause avaient un risque modérément augmenté de développer une HTA, particulièrement en cas d'utilisation des œstrogènes combinés par voie orale et de certains types de progestatifs.

Ainsi nos résultats suggèrent de proposer des modifications de l'hygiène de vie pour prévenir l'HTA et de la dépister chez les femmes présentant ces antécédents en vue d'une amélioration du pronostic cardiovasculaire.

Mots clés : cohorte prospective, hypertension artérielle, ménopause, hormones, pathologies utérines bénignes, hystérectomie

Abstract

Title : Association between hormonal and reproductive factors and the risk of hypertension in the prospective E3N cohort.

Hypertension is the leading cardiovascular risk factor worldwide and most often a silent and undiagnosed one. Hormonal and reproductive factors are likely to be associated with hypertension, but some discrepancies remain in the literature.

The main objective of this thesis was to study the association between different hormonal factors (menopause hormone therapy, reproductive factors (age at menopause, age at menarche) and nonmalignant gynaecological diseases and their treatment (hysterectomy, endometriosis, uterine fibroids) and the risk of incident hypertension in the large E3N female cohort (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale).

This is a prospective cohort, which included 98,995 women aged 40–65 years at inclusion in 1990. The E3N study collected detailed data on lifestyle, clinical history, hormonal and reproductive factors, and the occurrence of hypertension. The Hazard Ratios of the risk of hypertension associated with the exposure variables were estimated using a Cox model.

The risk of hypertension was increased in women with a history of hysterectomy with or without oophorectomy, endometriosis, or uterine fibroids, in case of early menopause (before 40 years) or early menarche (before 12 years). Women using menopause hormone therapy had a moderately increased risk of developing hypertension, especially when using combined oral oestrogen and certain types of progestogens.

Our results suggest implementing lifestyle modifications to prevent hypertension and encourage its screening in women presenting with these factors to improve cardiovascular outcomes.

Keywords : prospective cohort, arterial hypertension, menopause, hormones, nonmalignant gynaecological diseases, hysterectomy

Remerciements

Je remercie en premier lieu ma directrice de thèse, Professeur Claire Mounier-Vehier, de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Votre soutien dès l'initiation du projet m'a permis de mener à bien de nombreux travaux. Vous m'avez transmis avec enthousiasme et énergie votre intérêt pour la santé cardiovasculaire de la femme.

Je remercie également le Docteur Guillaume Béraud qui a accepté d'encadrer cette thèse. Je te remercie de m'avoir encouragée et soutenue durant ces trois années. Ta bienveillance, ton écoute compréhensive et tes conseils précieux m'ont permis de surmonter les moments difficiles et de mener cette thèse à terme.

J'exprime également ma plus vive reconnaissance aux membres du jury, Professeur Gabrielle Sarlon et Professeur Pierre Lantelme, d'avoir accepté de juger ce travail doctoral et d'avoir pris le temps de participer à la soutenance.

J'en profite pour remercier le Professeur Christophe Bauters et le Professeur Jacques Bénichou d'avoir participé au comité de suivi de la thèse. Merci pour votre temps et vos conseils.

Mes remerciements vont aussi à l'équipe d'accueil 2694 et notamment le Professeur Alain Duhamel. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre unité, pour votre disponibilité, vos conseils et votre expertise. Merci également à Monsieur Patrick Devos pour son enseignement en statistiques déjà initié lors de ma thèse de médecine. Votre expertise et votre sincérité ont été précieuses. Je remercie également Mélanie Guhl d'avoir travaillé sur le sujet de la thèse dans le cadre de son stage. Ton intérêt et ton sérieux ont été enrichissants et ont fait mûrir le projet.

J'adresse toute ma gratitude à l'équipe E3N qui m'a accueillie depuis mon Master 2 avec bienveillance. Je remercie particulièrement le Docteur Marie-Christine Boutron-Ruault. Votre disponibilité, votre soutien et vos conseils experts ont été indispensables dans la conduite du projet cardiovasculaire E3N dès son initiation il y a 5 ans maintenant. Merci de m'avoir guidée avec humanité. Je remercie également Conor MacDonald, qui a consacré son post doctorat au projet cardiovasculaire E3N, pour sa gentillesse, ses nombreux conseils et son accompagnement. Je te remercie de m'avoir impliquée dans tes travaux. Je tiens ensuite à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail, notamment Agnès Fournier pour son expertise sur les traitements hormonaux et ses précieux conseils méthodologiques ; Gaëlle Gusto, voisine de bureau, pour avoir relu mes premiers programmes statistiques avec bonne humeur ; Amandine Gelot pour son travail rigoureux et pour ses réponses à mes

nombreuses questions ; Pascale Gerbouin-Rerolle pour son aide et son efficacité ; Marina Kwaskoff pour ses conseils, l'ensemble des co-auteurs pour avoir contribué à l'amélioration de la qualité des travaux ; Iris Cervenka qui m'a aidée à comprendre la complexité des données du traitement hormonal de la ménopause et qui m'a inspirée ; Noëlle Maitre, Roselyn et Camille pour leur aide logistique et enfin Sofiane, toujours disponible pour résoudre les problèmes informatiques avec prévenance et gentillesse. Je tiens par ailleurs à exprimer ma gratitude à tous les responsables de données de l'équipe E3N et à la Fédération Française de Cardiologie dont le financement a permis la conduite du projet cardiovasculaire E3N.

J'ai également une pensée pour mes compagnons de voyage durant ces nombreuses années d'études, co-internes et amis. Merci à Élodie pour ta joie de vivre, François (Fouttrick) pour ta gentillesse et ton humour, Hélène pour nos longues discussions sur notre avenir et ton soutien, Mathilde pour ton assurance inspirante, Phénicia pour ton soutien et ta sympathie, Sandro pour nos échanges sur la thèse de doctorat et la science en général et pour m'avoir communiquée ta passion pour la recherche, Sina pour ta bonne humeur, Vladimir pour ta constance et ton aplomb naturel.

Je ne peux achever ces remerciements sans citer mes proches. Je remercie mes parents qui m'ont toujours écoutée, poussée et encouragée dans mes études comme dans ma vie personnelle ; mon frère Benoît pour son soutien, sa gentillesse, ses bons conseils et sa résilience qui me sert de modèle ; mon amie (et plus encore...) Violaine avec qui j'ai partagé le même chemin depuis la première année de médecine et qui m'a précédée dans la thèse de doctorat ; mon neveu Amaury qui est enfin là ; Colette, Martine, Pierre, Laure, et les autres membres de ma famille que je ne peux tous citer.

Enfin, merci à François pour son amour au quotidien et à Jeanne, ma fille adorée qui m'a sauvée de bien des façons.

Valorisation scientifique

Articles publiés en lien avec le travail doctoral

1. **Madika AL**, MacDonald CJ, Fournier A, Mounier-Vehier C, Béraud G, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of oestrogen administration and progestogens in the E3N cohort. *Menopause*. 2021;10:1097
2. **Madika AL**, MacDonald CJ, Gelot A, Hitier S, Mounier-Vehier C, Béraud G, Kvaskoff M, Boutron-Ruault MC, Bonnet F. Hysterectomy, nonmalignant gynaecological diseases, and the risk of incident hypertension: The E3N prospective cohort. *Maturitas*. 2021;150:22-29.

Autres publications au sein du projet cardiovasculaire E3N

1. MacDonald CJ, **Madika AL**, Lajous M, Laouali N, Artaud F, Bonnet F, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC. Associations Between Physical Activity and Incident Hypertension Across Strata of Body Mass Index: A Prospective Investigation in a Large Cohort of French Women. *J Am Heart Assoc*. 2020 Nov 14:e015121.
2. Sieri S, Agnoli C, Grioni S, Weiderpass E, Mattiello A, Sluijs I, Sanchez MJ, Jakobsen MU, Sweeting M, van der Schouw YT, Nilsson LM, Wennberg P, Katzke VA, Kühn T, Overvad K, Tong TYN, Conchi MI, Quirós JR, García-Torrecillas JM, Mokoroa O, Gómez JH, Tjønneland A, Sonestedt E, Trichopoulou A, Karakatsani A, Valanou E, Boer JMA, Verschuren WMM, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, **Madika AL**, Bergmann MM, Schulze MB, Ferrari P, Freisling H, Lennon H, Sacerdote C, Masala G, Tumino R, Riboli E, Wareham NJ, Danesh J, Forouhi NG, Butterworth AS, Krogh V. Glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease: a pan-European cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2020 Sep 1;112(3):631–643.
3. MacDonald CJ, Laouali N, **Madika AL**, Mancini FR, Boutron-Ruault MC. Dietary inflammatory index, risk of incident hypertension, and effect modification from BMI. *Nutr J*. 2020 Jun 25;19(1):62.
4. MacDonald CJ, **Madika AL**, Bonnet F, Fagherazzi G, Lajous M, Boutron-Ruault MC. Cholesterol and Egg Intakes, and Risk of Hypertension in a Large Prospective Cohort of French Women. *Nutrients*. 2020 May 8;12(5):1350.
5. MacDonald CJ, **Madika AL**, Bonnet F, Fagherazzi G, Lajous M, Boutron-Ruault MC. Consumption of cocoa-containing foods and risk of hypertension in French women. *Eur J Epidemiol*. 2020 May;35(5):465–469.

6. Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, Weiderpass E, Brennan P, Gunter M, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, **Madika AL**, Severi G, Katzke V, Kühn T, Bergmann MM, Boeing H, Karakatsani A, Martimianaki G, Thriskos P, Masala G, Sieri S, Panico S, Tumino R, Ricceri F, Agudo A, Redondo-Sánchez D, Colorado-Yohar SM, Mokoroa O, Melander O, Stocks T, Häggström C, Harlid S, Bueno-de-Mesquita B, van Gils CH, Vermeulen RCH, Khaw KT, Wareham NJ, Tong TYN, Freisling H, Johansson M, Lennon H, Aune D, Riboli E, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Tsilidis KK. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2020 May 15;146(10):2680–2693.
7. MacDonald CJ, **Madika AL**, Gomes R, Severi G, Sibon I, Debette S, Boutron-Ruault MC. Physical activity and stroke among women – A non-linear relationship. *Prev Med*. 2021;150:106485.
8. MacDonald CJ, El Fatouhi D, **Madika AL**, Fagherazzi G, Kurth T, Severi G, Boutron-Ruault MC. Association of Migraine with Incident Hypertension After Menopause: A Longitudinal Cohort Study. *Neurology*. 2021;97(1):e34-e41.
9. MacDonald CJ, **Madika AL**, Severi G, Fournier A, Boutron-Ruault MC. Associations between smoking and blood-group, and the risk of dyslipidaemia amongst French women. *Sci Rep*. 2021;11(1):14844.
10. MacDonald CJ, **Madika AL**, Lajous M, Canonico M, Fournier A, Boutron-Ruault MC. Association between cardiovascular risk-factors and venous thromboembolism in a large longitudinal study of French women. *Thromb J*. 2021;19(1):58.

Communications scientifiques

European Society of Hypertension/ International society of Hypertension joint meeting (online), 11–14 avril 2021: Madika C AL, MacDonald CJ, Fournier A, Mounier-Vehier C, Béraud G, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: impact of the route of oestrogen administration and progestogens in the E3N cohort. Poster.

European Society of Hypertension meeting (Milan, Italie), 21–24 juin 2019: Bonnet F, Madika AL, Gelot A, Hitier S, Boutron-Ruault MC. Relation between benign gynaecological diseases and incident hypertension in the E3N cohort. Présentation orale.

Encadrement

Mélanie Guhl : stage d'application statistique, ENSAI 2^e année. Évaluation des performances du score de risque cardiovasculaire ESC-SCORE chez les femmes de la cohorte française E3N

Table des matières

Résumé	4
Abstract	5
Remerciements	6
Valorisation scientifique	8
Articles publiés en lien avec le travail doctoral	8
Autres publications au sein du projet cardiovasculaire E3N	8
Communications scientifiques	9
Encadrement	10
Table des matières	11
Liste des tableaux	14
Liste des figures	16
Liste des annexes	18
Abréviations	19
Chapitre 1 — Introduction	20
I. L’hypertension artérielle	20
I.1. Définition	20
I.2. Épidémiologie	20
I.3. Physiopathologie	24
I.4. Facteurs de risque	31
I.5. Prise en charge	38
II. Spécificités de l’hypertension artérielle chez la femme	40
II.1. Épidémiologie : différences hommes-femmes	40
II.2. Mécanismes physiopathologiques	43
II.3. Vie reproductive et hormonale et hypertension artérielle	47
II.4. Pathologies utérines bénignes et hypertension artérielle	64
III. Justification et objectifs du travail doctoral	73
III.1. Résumé du contexte	73
III.2. Objectifs de la thèse	74
Chapitre 2 — Matériel et Méthodes	76
I. La cohorte prospective E3N	76
I.1. Présentation de la cohorte E3N	76
I.2. Cohortes associées	76

I.3. Recueil des données	77
II. Identification des cas d'hypertension artérielle.....	79
II.1. Source de l'information.....	79
II.2. Définition des cas	80
III. Recueil des données gynécologiques, obstétricales et hormonales.....	81
III.1. Âge à la ménarche	81
III.2. Durée des cycles menstruels.....	81
III.3. Grossesses	81
III.4. Statut ménopausique et âge à la ménopause.....	82
III.5. Hystérectomie et ovariectomie.....	83
III.6. Endométriose et fibromes utérins	83
III.7. Traitements hormonaux.....	84
IV. Recueil des covariables	87
IV.1. Âge	87
IV.2. Niveau d'études	87
IV.3. Tabagisme	87
IV.4. Diabète	87
IV.5. Hypercholestérolémie.....	88
IV.6. Caractéristiques anthropométriques.....	89
IV.7. Activité physique.....	89
IV.8. Antécédent familial d'hypertension artérielle	90
IV.9. Données alimentaires	90
V. Analyses statistiques	92
V.1. Analyses descriptives	92
V.2. Analyses de risque : modèle de Cox.....	93
V.3. Gestion des données manquantes.....	97
Chapitre 3 — Études de l'association entre facteurs hormonaux et reproductifs et le risque d'hypertension artérielle.....	98
I. Hystérectomie, pathologies utérines bénignes et risque d'hypertension artérielle	98
I.1. Contexte	98
I.2. Objectifs.....	99
I.3. Matériels et méthodes	99
I.4. Résultats	101
I.5. Discussion	107
I.6. Conclusion	112

II. Traitement hormonal de la ménopause et risque d'hypertension artérielle	113
II.1. Contexte	113
II.2. Objectifs.....	113
II.3. Matériels et méthodes	114
II.4. Résultats	116
II.5. Discussion	123
II.6. Conclusion	130
III. Âge à la ménarche, âge à la ménopause, durée de vie reproductive et risque d'hypertension artérielle	130
III.1. Contexte	130
III.2. Objectifs.....	131
III.3. Matériels et méthodes	131
III.4. Résultats	133
III.5. Discussion	137
III.6. Conclusion	140
Chapitre 4 — Synthèse et Conclusion	141
I. Synthèse des résultats.....	141
I.1. Principaux résultats	141
I.2. Mécanismes sous-jacents.....	141
I.3. Forces et limites	142
I.4. Implications en termes de santé publique	144
II. Perspectives.....	145
Annexes	146
Références.....	168

Liste des tableaux

Tableau 1. Classifications des niveaux de pression artérielle (1).	20
Tableau 2. Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'hypertension artérielle entre 40 et 79 ans selon les pays (3).	23
Tableau 3. Prévalence de l'hypertension artérielle, traitement et contrôle en France d'après l'étude ESTEBAN 2015 (4).	24
Tableau 4. Rôle des différentes hormones sur la régulation de la pression artérielle. ..	25
Tableau 5. Stratification du risque cardiovasculaire global chez l'hypertendu (1).	39
Tableau 6. Modifications métaboliques et vasculaires à la ménopause (120, 121).	53
Tableau 7. Balance bénéfices-risques du traitement hormonal de la ménopause (139).	60
Tableau 8. Effets sur la pression artérielle chez les femmes normotendues dans les principaux essais cliniques randomisés (83).	63
Tableau 9. Distribution des femmes selon le statut hypertensif déclaré et la prise de médicaments antihypertenseurs dans la base MGEN (n= 46 254).	81
Tableau 10. Codage et modélisation des variables d'ajustement des analyses de l'association entre les facteurs reproductifs et hormonaux et le risque d'hypertension artérielle.	92
Tableau 11. Caractéristiques initiales des patientes selon le statut d'hystérectomie au début du suivi (n=50 286).	102
Tableau 12. Caractéristiques des patientes selon l'antécédent d'endométriose au début du suivi (n=50 286).	103
Tableau 13. Caractéristiques des patientes selon l'antécédent de fibrome au début du suivi (n=50 286).	104
Tableau 14. Hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour le risque d'hypertension artérielle incidente selon l'antécédent d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie (n=50 286).	105
Tableau 15. Hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour le risque d'hypertension artérielle incidente selon l'antécédent d'endométriose et fibrome utérin (n=50 286).	106

Tableau 16. Hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour le risque d'hypertension artérielle incidente selon l'antécédent d'endométriose et fibrome utérin avec ou sans hystérectomie (n=50 286).	107
Tableau 17. Caractéristiques des participantes selon le statut de prise de traitement hormonal de la ménopause tel qu'il était en fin de suivi (n=49 905).	117
Tableau 18. Description de la prise de THM parmi les utilisatrices.	118
Tableau 19. Hazard ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% pour l'hypertension artérielle incidente selon la prise de traitement hormonal de la ménopause (n=49 905).	120
Tableau 20. Hazard ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% pour l'hypertension artérielle incidente selon les caractéristiques de prise du traitement hormonal de la ménopause (n=32 183).	121
Tableau 21. Analyse de sensibilité du risque d'hypertension artérielle incidente selon la prise du traitement hormonal de la ménopause en prenant en compte seulement le dernier traitement pris (n=49 905).	122
Tableau 22. Spectre des activités hormonales des progestatifs (160).	126
Tableau 23. Caractéristiques des patientes selon l'âge à la ménarche à l'inclusion (n=49 905).	134
Tableau 24. Caractéristiques des patientes selon l'âge à la ménopause à l'inclusion (n=49 905).	134
Tableau 25. Caractéristiques des patientes selon la durée de vie reproductive à l'inclusion (n=49 905).	135
Tableau 26. Hazard ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% pour l'hypertension artérielle incidente selon l'âge à la ménarche (n=49 905).	135
Tableau 27. Hazard ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% pour l'hypertension artérielle incidente selon l'âge à la ménopause (n=49 905).	136
Tableau 28. Hazard ratios (HR) et intervalles de confiance à 95% pour l'hypertension artérielle incidente selon la durée de vie reproductive (n=49 905).	136

Liste des figures

Figure 1. Évolution de la prévalence de l'hypertension artérielle dans le monde (2). ...	21
Figure 2. Taux de mortalité par accident vasculaire cérébral en fonction de la pression artérielle systolique et diastolique (10).....	22
Figure 3. Mécanismes d'action de l'angiotensine II.	27
Figure 4. Synthèse des principaux mécanismes de régulation de la pression artérielle.	28
Figure 5. Mécanismes physiopathologiques de l'hypertension artérielle (21).....	29
Figure 6. Courbes de pression artérielle.	30
Figure 7. Évolution de la pression artérielle systolique et diastolique avec l'âge dans l'étude française Mona Lisa de 2007 (28).....	32
Figure 8. Effet de la perte de poids sur la pression artérielle (37).....	34
Figure 9. Mécanismes physiopathologiques de l'HTA associée à l'obésité (38).	34
Figure 10. Relation entre pression artérielle systolique et apport sodé alimentaire dans l'étude PURE (49).....	36
Figure 11. Prévalence et incidence de l'hypertension artérielle selon l'âge et le sexe (62).	41
Figure 12. Évolution de la connaissance, du traitement et du contrôle de l'hypertension artérielle en France de 2006 (ENNS) à 2015 (ESTEBAN) (4, 75).....	43
Figure 13. Biosynthèse des principales hormones stéroïdes à partir du cholestérol. ...	45
Figure 14. Mécanismes d'action vasculaires des œstrogènes (80-83).	46
Figure 15. Risques relatifs d'hypertension artérielle incidente selon l'âge de la ménarche (88).	48
Figure 16. Incidences cumulées d'hypertension artérielle selon le nombre d'années depuis la première grossesse chez les femmes avec et sans événement hypertensif gravidique, selon l'âge du premier accouchement (106).	51
Figure 17. Association entre l'âge à la ménopause (naturelle) et le risque d'hypertension artérielle (134).....	55
Figure 18. Effets des œstrogènes sur l'histoire naturelle de l'athérosclérose (148).....	59

Figure 19. Approche décisionnelle pour instaurer un traitement hormonal de la ménopause (152).	61
Figure 20. Chronologie des autoquestionnaires E3N et données recueillies.....	78
Figure 21. Carnet de photos des conditionnements des traitements hormonaux envoyé avec le deuxième questionnaire.....	85

Liste des annexes

Annexe 1. Hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour le risque d'hypertension artérielle incidente selon l'antécédent d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie avec ajustement supplémentaire sur les données alimentaires (n= 49 721).....	146
Annexe 2. Hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour le risque d'hypertension artérielle incidente selon l'antécédent d'endométriose et fibrome utérin avec ajustement supplémentaire sur les données alimentaires (n= 49 721).....	147
Annexe 3. Hazard ratios (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour le risque d'hypertension artérielle incidente selon l'antécédent d'endométriose et fibrome utérin avec ou sans hystérectomie avec ajustement supplémentaire sur les données alimentaires (n= 49 721).	147
Annexe 4. Caractéristiques des participantes selon la voie d'administration des œstrogènes (non exclusif).	148
Annexe 5. Caractéristiques des participantes selon le type de traitement hormonal de la ménopause (non exclusif).	149
Annexe 6. Analyse de sensibilité du risque d'hypertension artérielle incidente selon la prise du traitement hormonal de la ménopause avec ajustement supplémentaire sur les données alimentaires (n=41 525).....	150
Annexe 7. Analyse de sensibilité du risque d'hypertension artérielle incidente selon la prise du traitement hormonal de la ménopause en censurant les femmes à la survenue d'évènements cliniques contre-indiquant la prescription d'un THM (maladie thromboembolique veineuse, accident vasculaire cérébral et/ou accident ischémique transitoire et/ou cancer du sein) (n=49 905).	151
Article 1. Hysterectomy, nonmalignant gynaecological diseases, and the risk of incident hypertension: The E3N prospective cohort.....	152
Article 2. Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of oestrogen administration and progestogens in the E3N cohort.....	160

Abréviations

ADH : hormone antidiurétique
AT1 : angiotensine 1
AT2 : angiotensine 2
AVC : accident vasculaire cérébral
BVM : bouffées vasomotrices
CEE : conjugated equine estrogens ou œstrogènes conjugués équins
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
COP : contraception œstroprogestative
DC : débit cardiaque
E3N : étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale
FC : fréquence cardiaque
HR : hazard ratio ou rapport des risques instantanés
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : indice de masse corporelle
MCV : maladies cardiovasculaires
MEC : matrice extracellulaire
MET : Metabolic Equivalent of Task ou Équivalent métabolique
MGEN : Mutuelle générale de l'Éducation nationale
MPA : acétate de médroxyprogestérone
NO : monoxyde d'azote
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : odds ratio
PA : pression artérielle
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
RR : risque relatif
RVP : résistances vasculaires périphériques
SA : semaine d'aménorrhée
SNA : système nerveux autonome
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
SRAA : système rénine angiotensine aldostérone
THM : traitement hormonal de la ménopause
WHI : Women health initiative

Chapitre 1 — Introduction

I. L'hypertension artérielle

I.1. Définition

La pression artérielle (PA) résulte de la force exercée par le sang sur la paroi des artères de la circulation systémique. Elle est le facteur qui détermine la propulsion du sang et assure la perfusion normale des tissus. Elle est caractérisée par deux valeurs. La première est la pression artérielle systolique (PAS) et correspond à la pression maximale au moment de la contraction du cœur. La deuxième est la pression artérielle diastolique (PAD) et correspond à la pression minimale au moment de la relaxation du cœur.

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg (1). En fonction du niveau de PA, il existe différents niveaux de sévérité de l'HTA (Tableau 1).

TABEAU 1. CLASSIFICATIONS DES NIVEAUX DE PRESSION ARTERIELLE (1).

Catégorie	Pression artérielle systolique (mmHg)		Pression artérielle diastolique (mmHg)
Optimal	<120	et	<80
Normal	120-129	et/ou	80-84
Normal haut	130-139	et/ou	85-89
Hypertension de grade 1	140-159	et/ou	90-99
Hypertension de grade 2	160-179	et/ou	100-109
Hypertension de grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110
Hypertension systolique isolée	140	et	<90

I.2. Épidémiologie

I.2.1. Prévalence et incidence

L'HTA touche 26% de la population mondiale soit 972 millions de personnes, dont un tiers dans les pays développés (2,3). En France, il s'agit de la pathologie chronique la plus fréquente touchant 31% de la population adulte âgée de 18 à 74 ans, avec 37% d'hypertendus chez les hommes et 25% chez les femmes (4). La prévalence de l'HTA est en constante augmentation dans le monde ayant ainsi quasi doublé de 1975 à 2015 (Figure 1) (2). En France, il est observé plus précisément une augmentation de la prévalence chez les femmes jeunes de 18-24 ans et une tendance à une augmentation chez les femmes de 57-64 ans (4).

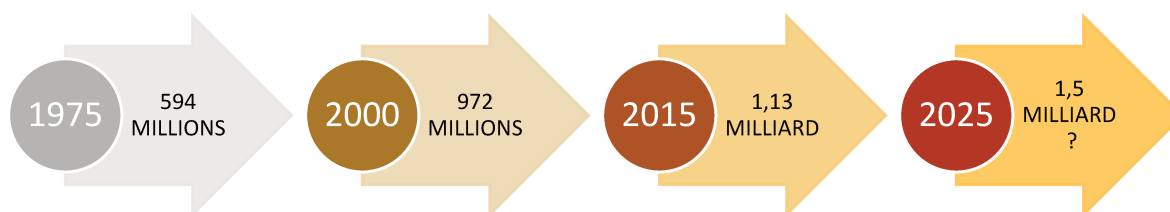


FIGURE 1. ÉVOLUTION DE LA PREVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE DANS LE MONDE (2).

L'incidence de l'HTA augmente avec l'âge. Il y a en effet une augmentation progressive de la PAS au cours de la vie, avec une différence de 20 à 30 mmHg entre le début et la fin de l'âge adulte. La PAD augmente aussi, mais de manière moins marquée. En France, l'incidence de l'HTA passe ainsi de 6,3% chez les 18-34 ans à 67,8% chez les 65-74 ans (4).

I.2.2. Premier facteur de risque cardiovasculaire

L'HTA est le premier facteur de risque cardiovasculaire dans le monde. Elle est ainsi responsable de 10,4 millions de décès par an soit 14,5% des décès mondiaux (2, 3, 5). Elle cause 6.6 millions d'années de vie perdues sans incapacité.

Elle constitue le principal facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'insuffisance cardiaque. Elle est présente chez 80% des patients présentant une maladie cardiovasculaire et notamment dans 65 % des cas d'AVC ischémique, 75 % des cas d'AVC hémorragique, 80% des cas de coronaropathie et 85% des cas d'insuffisance cardiaque (6,7). De plus, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 62 % des affections vasculaires cérébrales et près de la moitié des cardiopathies ischémiques sont attribuées à une PA élevée (5). L'HTA est aussi la cause de nombreuses autres pathologies tout aussi invalidantes : insuffisance rénale, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme artériel, dissection aortique, arythmie, démence... (8, 9).

La relation entre l'HTA et le risque cardiovasculaire est linéaire sans effet seuil, et ce quel que soit l'âge (Figure 2) (10). Cette relation est observée aussi bien pour la PAS que pour la PAD. Elle est indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire et s'applique à l'ensemble des manifestations cardiovasculaires. Ainsi, chaque augmentation de la PAS de 20 mmHg ou de la PAD de 10 mmHg est associée à un doublement de la mortalité cardiovasculaire (8, 10). Cette relation continue s'observe aussi chez les sujets normotendus.

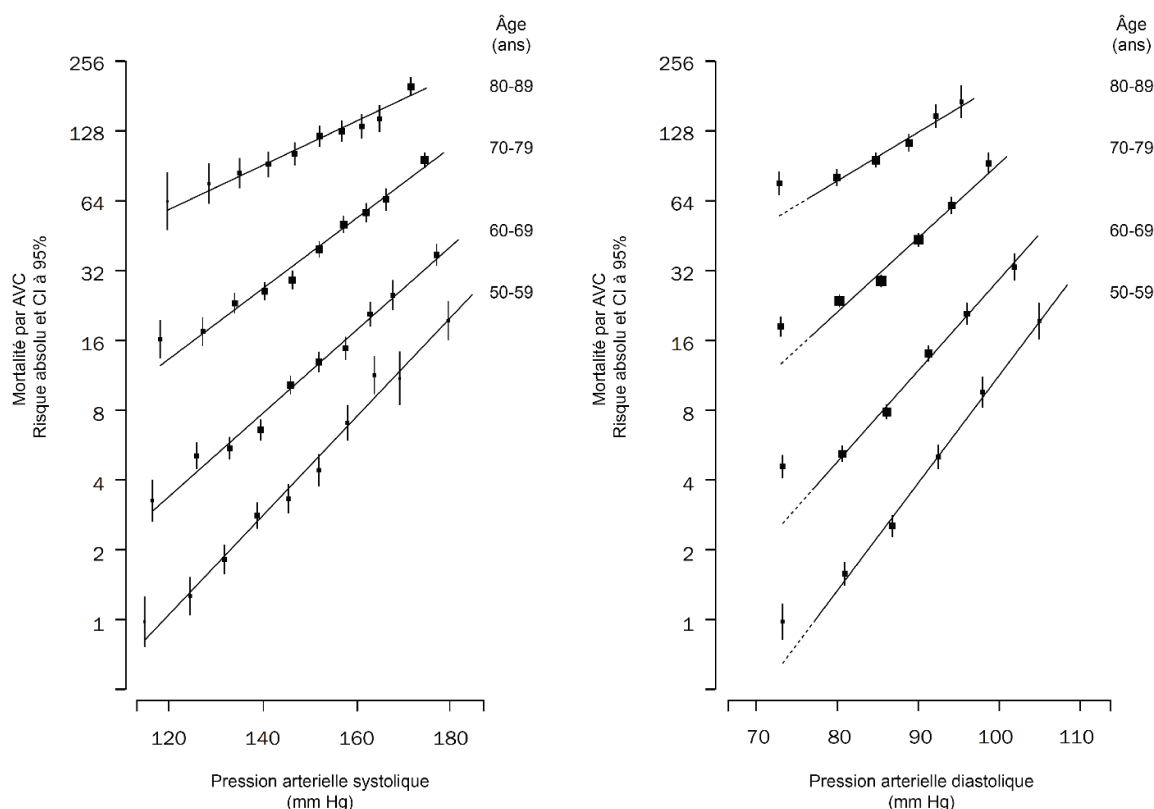


FIGURE 2. TAUX DE MORTALITE PAR ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL EN FONCTION DE DE LA PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE ET DIASTOLIQUE (10).

I.2.3. Connaissance, traitement et contrôle

L'HTA est le plus souvent silencieuse et non diagnostiquée. Ainsi, une proportion encore trop importante d'hypertendus n'est aujourd'hui pas dépistée, ceux qui sont dépistés sont encore insuffisamment traités et les personnes traitées n'ont pas toujours une PA contrôlée (3,11).

Dans les pays à hauts revenus, près d'une personne hypertendue sur deux (49%) avait connaissance de son HTA et 47% avaient un traitement (12). Il existe cependant des disparités selon les pays (Tableau 2) (3). En France, plus de la moitié des HTA reste également non diagnostiquée (54% des hommes et 62% des femmes) (4) (Tableau 3). Cette proportion est plus basse qu'aux États-Unis (environ 80% des hypertendus en ayant connaissance) (6) ou d'autres pays européens tels que l'Allemagne (plus de 80%) (13) ou l'Angleterre (plus de 70%) (14).

En matière de prise en charge, la proportion de personnes hypertendues traitées était également plus basse en France (47,3%) que dans la moyenne des pays de même niveau socio-économique (55,6%) (Tableau 3) (4, 11). Cette différence était particulièrement marquée chez les femmes (49,1% en France *versus* 61,7% dans les

autres pays à revenus élevés). Enfin, les pays développés présentaient une proportion de personnes hypertendues traitées et contrôlées d'environ 50% (3,11), résultat très proche de celui décrit en France (49,6%) (Tableau 3). Cependant, la proportion d'hypertendus avec une HTA contrôlée était très hétérogène d'un pays à l'autre : 36% en Angleterre (14), légèrement supérieure à 50% aux États-Unis (6) et en Allemagne (13).

TABLEAU 2. PREVALENCE, CONNAISSANCE, TRAITEMENT ET CONTROLE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ENTRE 40 ET 79 ANS SELON LES PAYS (3).

	Femmes				Hommes			
	Prévalence	Connaissance	Traitement	Contrôle	Prévalence	Connaissance	Traitement	Contrôle
Australie (2012)	33%	75%	65%	38%	39%	67%	55%	28%
Canada (2016-17)	36%	72%	66%	50%	34%	84%	81%	68%
Finlande (2017)	52%	77%	59%	29%	59%	74%	55%	26%
Allemagne (2008-11)	43%	87%	80%	58%	46%	82%	70%	48%
Irlande (2009-11)	43%	56%	50%	26%	56%	46%	39%	17%
Italie (2008-12)	45%	77%	68%	31%	56%	69%	56%	23%
Japon (2015)	40%	66%	55%	29%	56%	65%	52%	24%
Nouvelle-Zélande (2015-16)	41%	75%	62%	35%	45%	69%	55%	28%
Corée du Sud (2016)	34%	76%	74%	53%	44%	68%	65%	46%
Espagne (2015)	36%	69%	56%	29%	53%	64%	51%	25%
Royaume-Uni (2016)	36%	70%	59%	37%	40%	67%	55%	37%
États-Unis (2015-16)	44%	86%	80%	54%	45%	79%	70%	49%

La gamme de couleurs s'étend de la valeur la plus faible à la valeur la plus élevée par chaque colonne.

La connaissance de l'HTA, son traitement et son contrôle s'est améliorée dans les pays développés depuis les années 1980 et 1990. Cependant, les taux de connaissance, traitement et contrôle ont stagné durant la dernière décade avec des variations selon les pays (3). En France, il n'y a pas eu d'évolution du diagnostic en 10 ans ni de progression du traitement de l'HTA. Il est même observé une diminution significative de la proportion de femmes avec une HTA traitée (indépendamment de la connaissance de la pathologie) entre 2006 et 2015, notamment chez les plus âgées (65-74 ans) (53,2% vs 72,3%) (4). Enfin, il n'a pas été constaté d'amélioration du contrôle de l'HTA depuis 10 ans, mais plutôt une régression au niveau de 2007 (4, 15).

Ces données permettent de bien comprendre l'ampleur de l'enjeu de santé publique que représente la maladie, son diagnostic et son traitement.

TABLEAU 3. PREVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE, TRAITEMENT ET CONTROLE EN FRANCE
D'APRES L'ETUDE ESTEBAN 2015 (4).

	18-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	18-74 ans	IC95%	p par âge
Hommes								
Mesure dans l'année (%)	64,6	74,6	88,1	96,1	93	82,2	78,8-85,5	<0,0001
Prévalence de l'HTA* (%)	11,7	17	36,6	58,7	73,1	36,5	32,5-40,4	<0,0001
HTA connue* (%)	19,1	35,9	42,3	58,9	57,5	50,1	43,3-56,8	0,02
HTA connue traitée* (%)	**	91,6	55,3	75,3	85,2	74,5	66,1-82,8	NS
HTA traitée* (%)	**	39,4	25,5	52,2	65,6	45,9	39,2-52,5	NS
HTA traitée contrôlée* (%)	**	48,2	48,4	48,1	31,4	41,4	32,3-50,5	NS
Femmes								
Mesure dans l'année (%)	83,5	79,9	87,1	87,4	95,5	85,8	82,9-88,8	0,02
Prévalence de l'HTA* (%)	1,5	9,1	21,2	48,3	62,1	25,1	21,8-28,4	<0,0001
HTA connue* (%)	35,4	43,5	49	69	67,4	62,9	55,8-70,0	0,11
HTA connue traitée* (%)	**	55,9	65,6	70,7	73,9	70,6	61,6-79,6	NS
HTA traitée* (%)	35,4	31,8	41,3	52,6	53,2	49,1	41,6-56,7	NS
HTA traitée contrôlée* (%)	**	54,8	58,2	63,8	58,3	60,1	49,5-70,7	NS
Total								
								p H/F
Mesure dans l'année (%)	74,4	77,3	87,6	91,5	94,3	84,1	81,8-86,3	0,11
Prévalence de l'HTA* (%)	6,3	12,9	28,6	53,2	67,8	30,6	28,1-33,2	<0,0001
HTA connue* (%)	21,1	38,6	44,8	63,7	61,9	55,5	50,5-60,5	0,01
HTA connue traitée* (%)	20,2	77,2	59,6	72,9	79,7	72,6	66,5-78,7	NS
HTA traitée* (%)	4,3	36,7	31,5	52,4	60	47,3	42,3-52,2	NS
HTA traitée contrôlée* (%)	**	50,3	53,3	55,6	42	49,6	42,6-56,7	0,01

HTA= hypertension artérielle, NS= non significatif

**effectif insuffisant

I.3. Physiopathologie

I.3.1. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

La PA est déterminée par le débit cardiaque (DC) et la résistance vasculaire périphérique (RVP). Le débit cardiaque correspond au volume de sang expulsé par le ventricule gauche pendant une minute. Il représente le produit entre le volume systolique et la fréquence cardiaque. La résistance vasculaire périphérique est la force qui s'oppose au flux sanguin dans les vaisseaux. La plus grande résistance au flux est retrouvée au niveau artériolaire. La RVP dépend donc du tonus de la musculature lisse artériolaire (16).

Les mécanismes de régulation de la PA agissent sur ces paramètres à trois niveaux : nerveux, hormonal et rénal. La régulation à court terme est réalisée par les mécanismes nerveux, à moyen terme par les mécanismes hormonaux et la régulation à long terme via le mécanisme rénal (17).

- Régulation à court terme

La régulation à court terme de la PA repose sur les mécanismes nerveux. Il s'agit d'une régulation réflexe par le système nerveux autonome (SNA) après intégration par des structures bulbaires du système nerveux central (17). Cette régulation réflexe est très

efficace, mais rapidement épuisable. Elle permet de contrer instantanément les variations ponctuelles de la PA en modifiant la résistance périphérique et le débit cardiaque.

Le SNA est activé par les barorécepteurs et chimiorécepteurs des zones réflexogènes sinocarotidiennes et aortiques (17). L'augmentation d'activité du système nerveux sympathique conduit à une vasoconstriction des artéioles et donc à une élévation de la PA. Et inversement, la diminution de son activité entraîne un relâchement du muscle lisse artériolaire et une diminution de la PA. Les réflexes barorécepteurs sont stimulés par l'augmentation de la PA entraînant la diminution du tonus sympathique. Les réflexes chimiorécepteurs sont déclenchés par l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'acidose et entraînent l'augmentation du tonus sympathique adrénergique. Il existe également un réflexe ischémique central qui permet le renforcement de l'activité sympathique lors d'une diminution extrême de la PA (17).

- Régulation à moyen terme

Il s'agit d'une régulation hormonale médiée essentiellement par le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), les hormones de la médullosurrénale que sont la noradrénaline et l'adrénaline, l'hormone antidiurétique (ADH), et le facteur atrial natriurétique (Tableau 4).

TABLEAU 4. ROLE DES DIFFERENTES HORMONES SUR LA REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE.

Hormones	Origine de la sécrétion	Lieu d'action	Effets
Adrénaline et noradrénaline	Médullosurrénale	Cœur Artéioles	↗ FC ⇒ ↗ DC Vasoconstriction ⇒ ↗ RVP
Angiotensine II	Substrat de l'angiotensinogène produit par le foie	Artéioles	Vasoconstriction ⇒ ↗ RVP
Aldostérone	Corticosurrénale	Tubules rénaux	↘ Perte eau et sodium ⇒ ↗ Volume sanguin
Cortisol	Corticosurrénale	Tubules rénaux	↘ Perte eau et sodium ⇒ ↗ Volume sanguin
Hormone antidiurétique	Hypophyse	Artéioles	Vasoconstriction ⇒ ↗ RVP ↘ Perte eau ⇒ ↗ Volume sanguin
Facteur natriurétique auriculaire	Oreillettes	Artéioles Tubules rénaux	Vasodilatation ⇒ ↘ RVP

FC : fréquence cardiaque, DC : débit cardiaque, RVP : résistances vasculaires périphériques

Le SRAA est l'un des régulateurs les plus importants de la PA. Il agit principalement au niveau des vaisseaux, du cœur et du rein. C'est le médiateur principal de la vasoconstriction, la prolifération cellulaire et la rétention de sodium (18). Les cellules juxtaglomérulaires du rein libèrent de la rénine à la suite d'une stimulation par divers mécanismes (barorécepteurs, chimiorécepteurs, et SNA) en réponse à une PA ou un volume sanguin trop bas. La rénine stimule la production d'angiotensine I (AT1) puis d'angiotensine II (AT2) par l'intermédiaire de l'enzyme de conversion. L'AT2 est

responsable de l'augmentation de la PA via une vasoconstriction grâce à la mobilisation du calcium intracellulaire.

Les catécholamines circulantes (noradrénaline et adrénaline) sont sécrétées par la médullosurrénale sous l'influence des centres cérébraux activés par la chute de débit sanguin local ou en cas de stress. Il en résulte une vasoconstriction et une augmentation des résistances vasculaires périphériques.

L'ADH ou vasopressine est sécrétée par l'hypophyse. En cas d'hypotension sévère, elle entraîne une forte vasoconstriction permettant d'augmenter la PA. Elle permet également d'augmenter la réabsorption de l'eau dans le rein permettant d'accroître la volémie.

Le facteur atrial natriurétique est une hormone peptidique synthétisée au niveau des oreillettes lors de l'étirement des parois auriculaires sous l'effet d'une augmentation de la PA. Ils contrecarrent les effets du SRAA en stimulant l'excrétion rénale de l'eau et du sodium entraînant une baisse du volume sanguin donc une baisse de la PA. Il est également responsable d'une vasodilatation au niveau des artéioles.

- Régulation à long terme

La régulation à long terme de la PA se fait essentiellement au niveau rénal. Par le biais de différents mécanismes, le rein agit sur la volémie qui est un déterminant important de la PA. Il existe deux mécanismes de régulation rénale : l'un direct, l'autre indirect faisant intervenir le SRAA.

Le rein se comporte comme un filtre qui permet de maintenir une balance sodée équilibrée. Le mécanisme rénal direct consiste en une adaptation de la vitesse de filtration rénale au niveau des tubules rénaux permettant une adaptation de la volémie. Il s'agit du mécanisme de pression-natriurèse (19, 20). Le mécanisme rénal indirect passe par l'intervention du SRAA avec augmentation de la libération de rénine entraînant une cascade se concluant par la libération d'angiotensine II. En se fixant sur les récepteurs AT1, l'angiotensine II va entraîner :

- Une vasoconstriction augmentant les RVP,
- La stimulation de la sécrétion d'aldostérone par la surrénale qui augmente la rétention hydrosodée et une élimination de potassium,
- Une augmentation de la sécrétion de l'ADH par l'hypophyse augmentant la réabsorption d'eau,
- La libération de noradrénaline,
- Une hypertrophie des cellules musculaires lisses,
- Et la sensation de soif accroissant le volume sanguin (Figure 3).

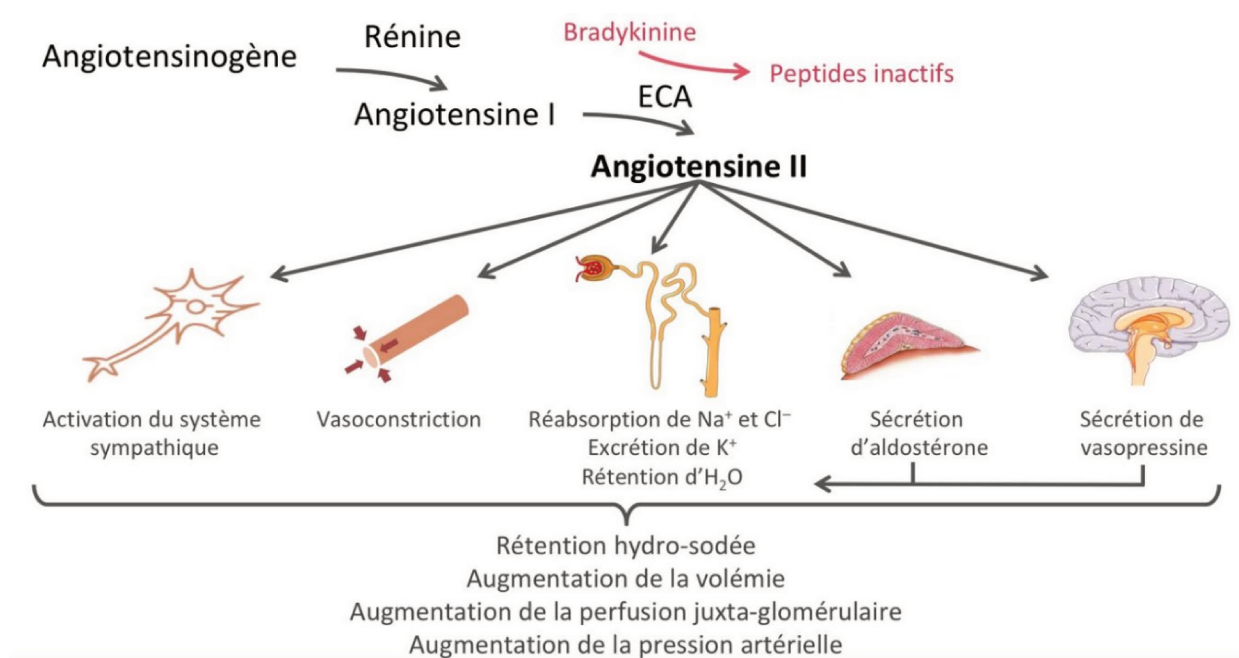


FIGURE 3. MECANISMES D'ACTION DE L'ANGIOTENSINE II.

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

Le cortisol, hormone stéroïdienne sécrétée par la corticosurrénale, modifie la réactivité cellulaire aux catécholamines et a un effet minéralocorticoïde à fortes doses permettant la rétention de sodium et d'eau.

Enfin, d'autres facteurs agissent sur la régulation de la PA par vasodilatation ou vasoconstriction des cellules musculaires lisses vasculaires (système kinine-kallicréine, monoxyde d'azote, prostacycline, endothéline-1, prostaglandines...).

- Synthèse des mécanismes de régulation

L'ensemble de ces mécanismes de régulation interagissent au sein d'une boucle permettant l'homéostasie de la pression artérielle (Figure 4).

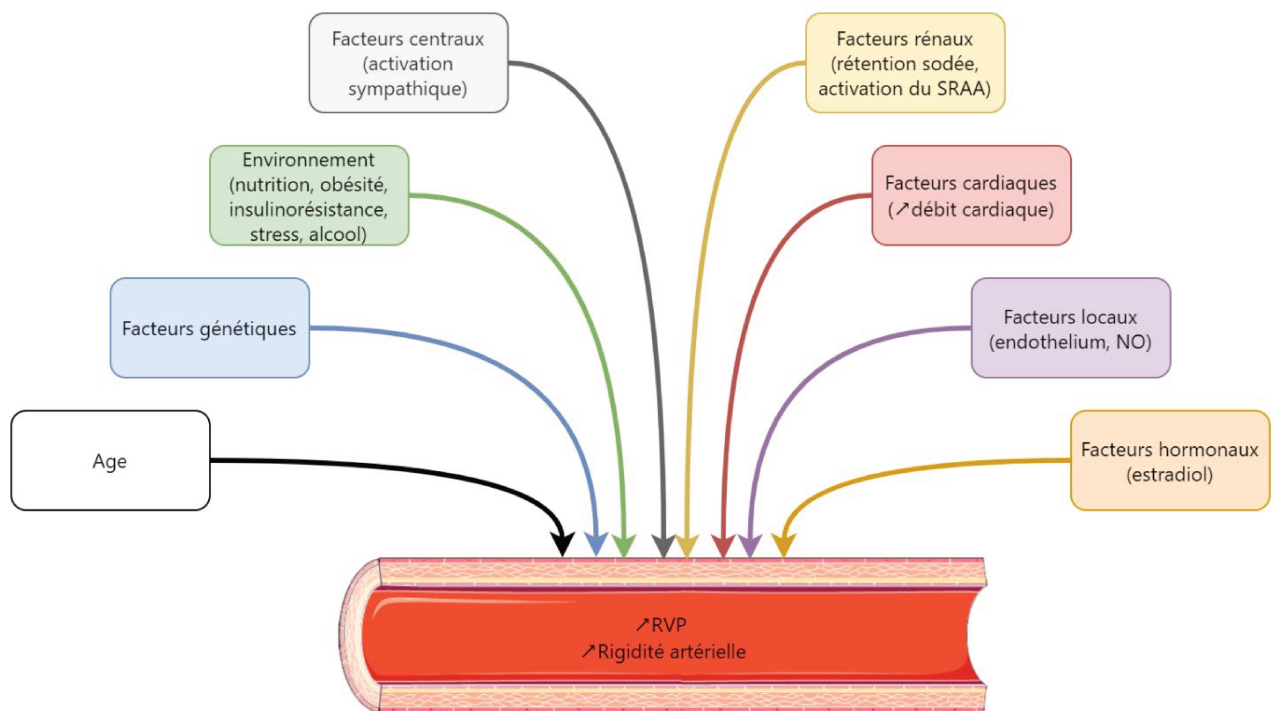


FIGURE 5. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE (21).

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone, NO : monoxyde d'azote, RVP : résistances vasculaires périphériques

- Mécanismes hormonaux

Au niveau hormonal, il existe une activation excessive du SRAA (18, 21). Au niveau myocardique, vasculaire, et rénal, l'activation excessive des SRAA locaux contribue fortement à la progression de l'HTA et au remodelage cardiovasculaire chez les hypertendus. La production de l'angiotensine II tissulaire induit ainsi :

- Un effet mitogène responsable de l'hypertrophie cellulaire et du remodelage cardiovasculaire par hypertrophie des cardiomyocytes, prolifération de fibroblastes avec la synthèse du collagène et prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (21)
- L'aggravation de la dysfonction endothéliale par augmentation de l'expression des molécules d'adhésion au niveau des cellules endothéliales
- Un effet prothrombotique par augmentation de l'adhésion et l'agrégation plaquettaire

- Mécanismes rénaux

Au niveau rénal, il y a une altération de la relation pression-natriurèse chez l'hypertendu. Un plus haut niveau de pression est nécessaire par rapport au sujet normal pour obtenir une même balance sodée équilibrée. Il existe ainsi un décalage de la relation pression-diurèse vers des niveaux plus élevés de PA (19,20). Il en résulte un

excès de sel dans l'organisme qui entraîne au niveau extracellulaire une hausse de la volémie, de la précharge et du débit cardiaque; au niveau intracellulaire une accumulation de sel dans les parois vasculaires aggravant la dysfonction endothéliale, augmentant le tonus musculaire lisse vasculaire et la réactivité aux effets des catécholamines et de l'AT2; et au niveau des zones barorécepteurs un endurcissement des parois artérielles et la diminution de la sensibilité des barorécepteurs.

- **Lésions vasculaires associées à l'HTA**

L'HTA est associée à des modifications vasculaires fonctionnelles et structurales caractérisées par l'augmentation de la rigidité vasculaire, le remodelage vasculaire et la dysfonction endothéliale. Ces lésions vasculaires participent à l'initiation et la progression de l'HTA (21).

La **rigidité artérielle** représente la capacité des gros troncs artériels à amortir la pulsatilité artérielle générée par l'éjection ventriculaire afin de la transformer en débit continu au niveau des artéριοles. Elle augmente avec l'âge en raison de modifications structurales vasculaires. En cas de rigidité artérielle excessive, la vitesse de l'onde de pression incidente se propageant le long des vaisseaux lors de l'éjection ventriculaire s'accélère. Lors de son arrivée à la périphérie du système artériel et au niveau des bifurcations artériolaires, cette onde de pression se réfléchit et revient rapidement vers le cœur lors de la systole augmentant la PAS (Figure 6) (19). Cela explique l'HTA à prédominance systolique chez le sujet âgé.

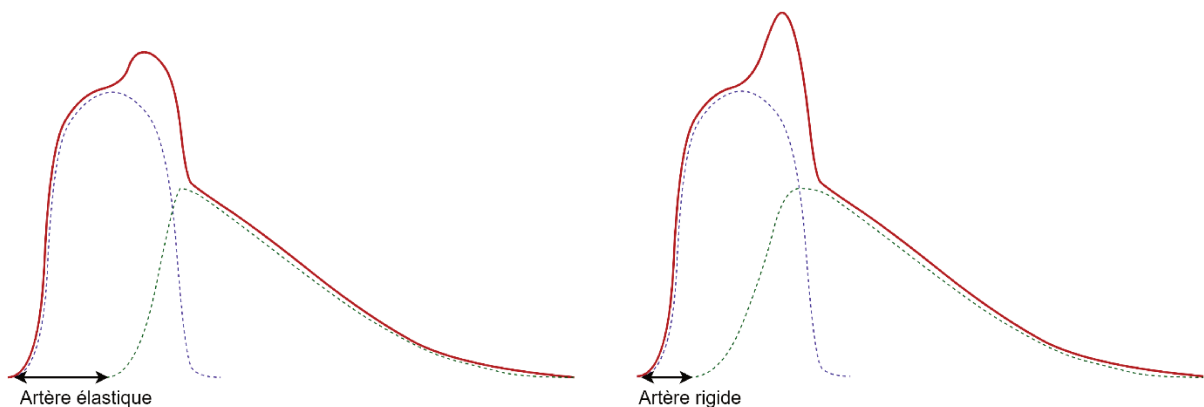


FIGURE 6. COURBES DE PRESSION ARTERIELLE.

À gauche, chez un sujet jeune, l'onde réfléchie augmente la pression diastolique. À droite, chez un sujet âgé, l'onde réfléchie intervient plus tôt, augmente la pression artérielle systolique et ne modifie pas la pression artérielle diastolique.

Le **remodelage vasculaire** est un processus adaptatif des cellules vasculaires, caractérisé par des modifications morphologiques de la paroi vasculaire (changement de diamètre et d'épaisseur). Ces modifications géométriques sont la conséquence de deux types de

processus : l'activation, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, et le développement et le réarrangement de la matrice extracellulaire (MEC) (19, 24). L'action excessive de l'AT2 au niveau local participe à ce remodelage vasculaire. De même, le rôle du monoxyde d'azote (NO) est crucial dans ce processus. Sa production est augmentée en réponse à l'élévation des contraintes mécaniques et de pression que reçoit la paroi artérielle à la suite d'une élévation de la PA. Cela inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, induit leur apoptose et la dégradation des protéines de la MEC, entraînant le remodelage vasculaire.

L'HTA est également caractérisée par une **dysfonction endothéliale** et une réduction de la vasodilatation médiée par l'endothélium (25). L'endothélium vasculaire est la couche la plus interne des vaisseaux sanguins en contact avec le sang et il forme avec la membrane basale l'intima. La fonction endothéliale permet de réguler localement la PA en contrôlant les propriétés biochimiques et physiques des vaisseaux. L'endothélium peut sécréter du NO, puissant vasodilatateur, et/ou de l'endothéline-1, vasoconstricteur, pour réguler le tonus vasculaire. Chez les personnes hypertendues, l'équilibre entre les substances vasoconstrictrices et les vasodilatrices est rompu, conduisant à un dysfonctionnement de l'endothélium qui contribue au maintien de l'HTA.

Le NO et le stress oxydatif jouent donc un rôle central dans les désordres vasculaires associés à l'HTA. Ce processus est étroitement lié à l'inflammation qui favorise la production de NO. L'inflammation est ainsi également impliquée dans la physiopathologie de l'HTA en favorisant notamment la dysfonction endothéliale (26). Il a été démontré que les patients hypertendus avaient des taux de molécules inflammatoires circulantes (C reactive protein, cytokines, chimiokines, molécules d'adhésion, etc.) augmentés par rapport aux sujets normotendus (27).

I.4. Facteurs de risque

Dans seulement 5 à 10% des cas, l'HTA est secondaire à une pathologie le plus souvent rénale ou surrénale. Dans la majorité des cas, il n'y a pas de cause identifiée et l'HTA est dite essentielle. L'HTA essentielle est d'origine multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et surtout des facteurs liés à l'hygiène de vie. Elle s'installe progressivement et d'autant plus précocement que le sujet est exposé à certains facteurs de risque.

I.4.1. Facteurs de risque non modifiables

- Facteurs génétiques

La contribution des facteurs génétiques est de l'ordre de 30% dans le développement de l'HTA. Elle repose sur une prédisposition héréditaire avec une prévalence doublée chez les sujets ayant une histoire familiale d'HTA. Il s'agit d'une hérédité polygénique complexe faisant intervenir des interactions entre gènes qui codifient notamment les composants du SRAA, les récepteurs adrénergiques, et les transporteurs membranaires de sodium et de calcium (16,22).

- Âge

L'âge est un facteur de risque majeur d'HTA. La PAS augmente de façon continue avec l'âge alors que la PA diastolique cesse d'augmenter après 55-60 ans, et tend même à se réduire au-delà (Figure 7) (28). Cela s'explique par les modifications structurales artérielles liées à l'âge qui induisent une augmentation de la rigidité artérielle (19). De même, le stress oxydatif augmente avec l'âge (29). La diminution de l'activité physique et la modification de facteurs nutritionnels jouent également un rôle dans le développement de l'HTA avec l'âge.

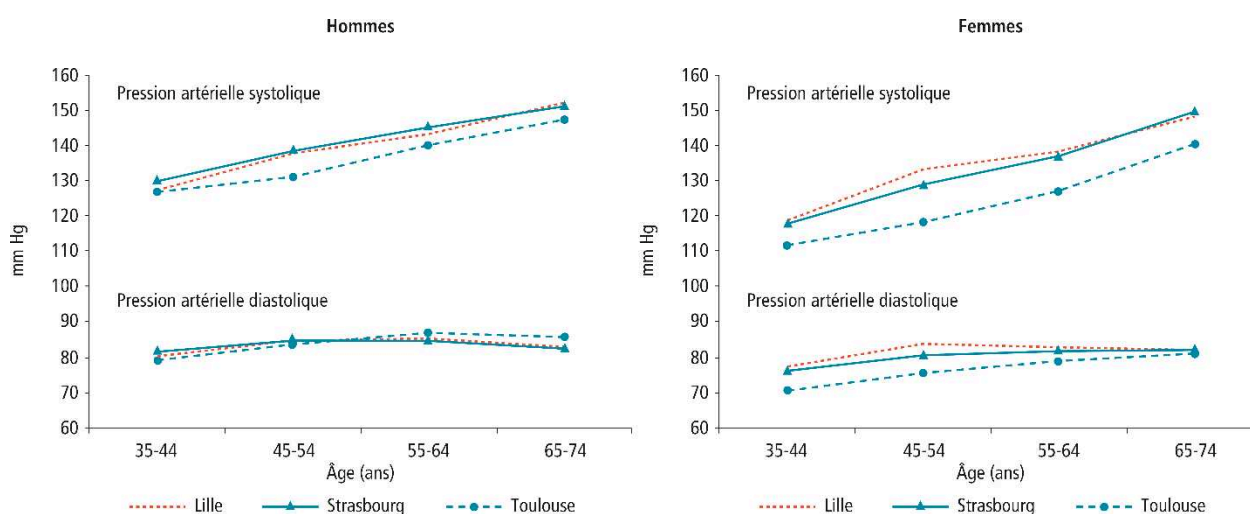


FIGURE 7. ÉVOLUTION DE LA PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE ET DIASTOLIQUE AVEC L'ÂGE DANS L'ÉTUDE FRANÇAISE MONA LISA DE 2007 (28).

- Statut socio-économique

Le bas niveau socio-économique a été associé à un risque majoré d'HTA dans une méta-analyse (30). Cette association était particulièrement marquée en cas de bas niveau d'éducation (Odds ratio [OR] 2.02, Intervalle de confiance [IC] 95% 1.55-2.63).

I.4.2. Facteurs de risque modifiables

- Tabac

Le tabagisme augmente la PA en favorisant l'inflammation et le stress oxydatif qui entraînent une dysfonction endothéliale (31). Après la consommation d'une cigarette, la PA et la fréquence cardiaque augmentent pendant quinze minutes (31). Dans une large étude de cohorte prospective, la consommation de tabac augmentait le risque d'HTA et ce d'autant plus que la consommation était importante (Hazard ratio [HR] 1.11, IC 95% 1.03-1.21 si plus de 15 cigarettes par jour et HR 1.21, IC 95% 1.06-1.39 si plus de 25 cigarettes par jour) (32).

- Surpoids et obésité

Le poids est directement corrélé à la PA. Les individus obèses ont un risque significativement plus élevé de développer une HTA.

Dans la Framingham Heart Study, le surpoids et l'obésité rendaient compte d'environ 26 % des cas d'HTA chez l'homme et 28 % des cas chez la femme (33). Des données similaires sont retrouvées dans la Nurses Health Study, où l'indice de masse corporel (IMC) à l'âge de 18 ans et en milieu de vie, était positivement corrélé à la survenue d'HTA. Après 14 ans de suivi, les femmes en surpoids et obèses avaient un risque augmenté d'HTA comparées aux femmes de poids normal (HR 2.56, IC 95% 2.43-2.71 et HR 4.70, IC 95% 4.45-4.96 respectivement) (34). La prise de poids augmentait aussi le risque : le risque relatif d'HTA chez les femmes qui prenaient 5,0 à 9,9 kg était de 1,7 et plus de 25 kg de 5,2.

À l'inverse, une perte de poids permet une diminution de la PA. Dans la Swedish Obesity Study, il a été estimé que le contrôle du surpoids réduirait de 25 à 50% le nombre des hypertendus (35). La réduction de la PA survient dès lors que le poids diminue, même si le poids idéal n'a pas été atteint. Dans une méta-analyse de 25 études, une perte de poids moyenne de 5,1 kg diminuait la PAS de 4,4 mmHg en moyenne et la PAD de 3,6 mmHg (36). Plus grande est la perte de poids, plus la réduction de la PA est importante (Figure 8) (37).

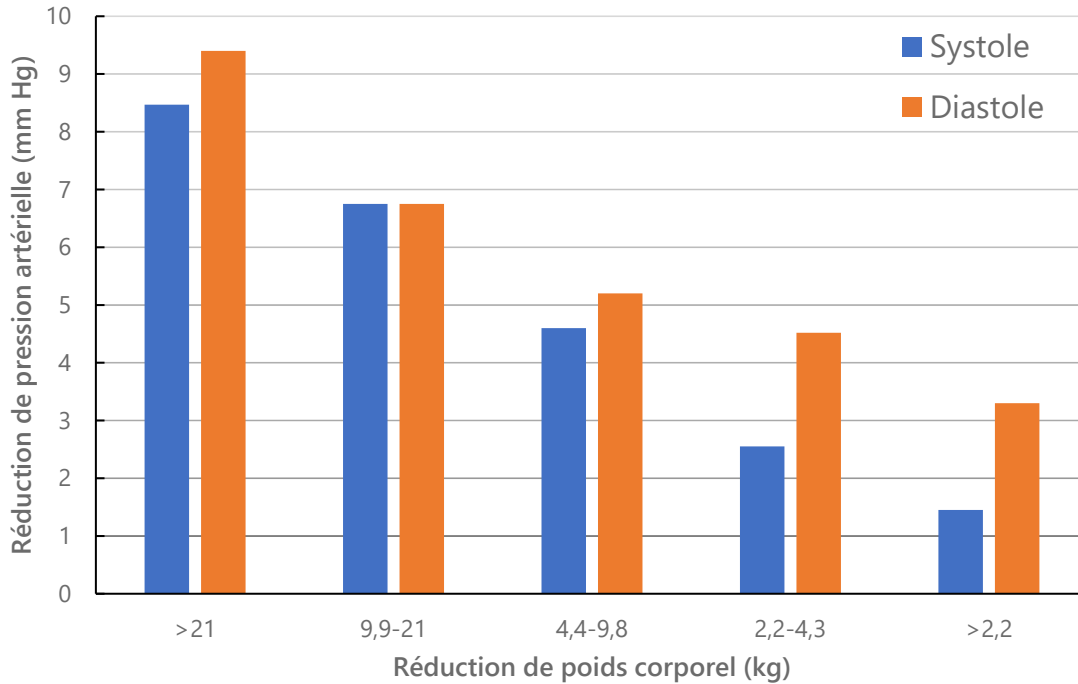


FIGURE 8. EFFET DE LA PERTE DE POIDS SUR LA PRESSION ARTERIELLE (37).

L'augmentation de la PA chez le sujet obèse est probablement liée à plusieurs mécanismes physiopathologiques (Figure 9). Il est retrouvé chez les obèses une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et du SRAA (23). La résistance à l'insuline et l'inflammation peuvent également favoriser l'HTA en induisant des modifications vasculaires. La leptine et d'autres neuropeptides libérés par les adipocytes sont enfin des liens possibles entre l'obésité et le développement de l'HTA (38).

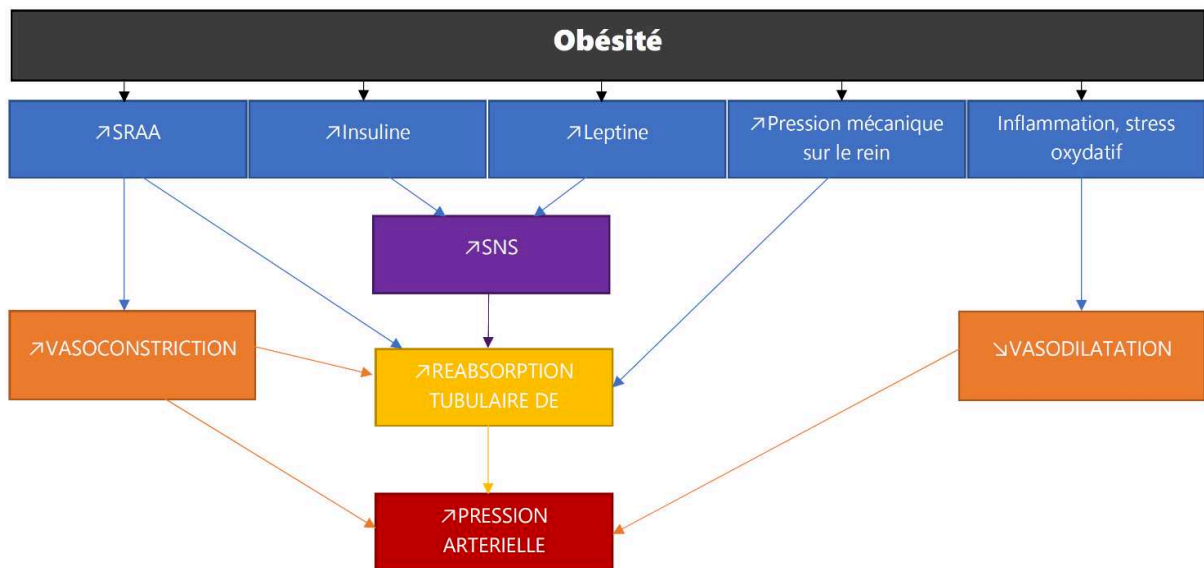


FIGURE 9. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'HTA ASSOCIEE A L'OBESITE (38).

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone, SNS : système nerveux sympathique

- **Diabète**

L'HTA est fréquemment retrouvée chez les sujets diabétiques avec une incidence 1.5 à 3 fois plus importante que chez les non-diabétiques (39). L'augmentation de la PA chez les diabétiques est due à la prise de poids et à l'insulinorésistance, responsable d'une diminution de la tolérance au glucose et d'une hyperinsulinémie. L'insulinorésistance entraîne une stimulation de la prolifération de la musculature lisse vasculaire, une augmentation de l'activation sympathique, l'expansion volémique liée à la réabsorption tubulaire rénale de sodium, la diminution de la production endothéliale de NO, la potentialisation des effets de remodelage vasculaire de l'AT2 et un effet pro-inflammatoire et pro thrombotique. Ces différents mécanismes entraînent une aggravation de la dysfonction endothéliale et de l'athérosclérose (40).

- **Dyslipidémie**

Plusieurs études ont montré une association entre la dyslipidémie et le risque d'HTA (41, 42). Dans la Physicians' Health Study, avec un suivi pendant plus de 18 ans, les participants avec les plus hauts taux de cholestérol total (5e quintile) avaient un risque majoré de 23% d'HTA (RR 1.23, IC 95% 1.01-1.50) comparé à ceux avec les taux les plus bas (1^{er} quintile). Ce risque était augmenté de 39% pour le non (HDL) cholestérol (RR 1.39, IC 95% 1.13-1.70). À l'inverse, les sujets avec les taux les plus hauts de HDL cholestérol avaient un risque diminué d'HTA (RR 0.68, IC 95% 0.56-0.84) (42).

Ce lien peut s'expliquer par la formation de plaques d'athérome favorisées par l'hypercholestérolémie qui entraîne une réduction du diamètre artériel et l'augmentation de la RVP entraînant l'augmentation de la PA (43).

- **Activité physique et sédentarité**

L'activité physique est un facteur protecteur d'HTA alors que la sédentarité est associée à un niveau plus élevé de PA.

Dans une méta-analyse, l'entraînement en endurance permettait une diminution de la PAS et PAD. Cette réduction était constatée chez les sujets hypertendus et également normotendus, mais avec un effet plus important chez les hypertendus (44). Les études de cohortes ont également démontré une baisse de la PA de l'ordre de 20% en cas d'activité physique régulière (45).

Les hypothèses concernant les mécanismes impliqués sont l'augmentation du tonus parasympathique au niveau du myocarde, l'amélioration de l'effet vasodilatateur de la fonction endothéliale, la diminution des RVP, l'amélioration de la compliance aortique, et la diminution des anomalies neuro-hormonales liées à l'HTA (46).

- Alimentation

Une alimentation riche en sel, pauvre en potassium, en fruits et légumes et riche en graisses saturées a été associée à un risque accru d'HTA. Au contraire, le régime DASH (Dietary Approaches to Stopping Hypertension) enrichi en fruits et en végétaux et réduit en graisses saturées et totales a démontré sa capacité à baisser la PA à la fois chez les hypertendus et les normotendus (47). Il comprend des céréales complètes, de la volaille, du poisson et des noix, et il est appauvri en matières grasses, viande rouge, sucre et boissons sucrées. Il est riche en potassium, magnésium, calcium, et fibres, et pauvre en matières grasses totales, graisses saturées et cholestérol, et il est légèrement enrichi en protéines. Dans l'essai DASH, ce régime permettait une réduction de PA, en moyenne de 5.5 mmHg pour la systolique et 3.0 mmHg pour la diastolique. La baisse de PA était rapide, survenant au bout de 2 semaines seulement.

- Consommation de sel

La consommation excessive de sel entraîne une augmentation de la PA. De nombreuses études ont démontré cette relation. L'étude Intersalt, portant sur 10 079 sujets au sein de 52 populations dans le monde, a ainsi montré une association positive et hautement significative entre l'apport sodé et la PA (48). L'étude PURE portant sur plus de 100 000 sujets concluait que cette relation était non linéaire, la PA augmentant d'autant plus que les apports en sel sont importants (Figure 10) (49). Cette étude montre aussi que l'effet sodium est plus important chez les patients hypertendus par comparaison avec les normotendus et chez les sujets âgés par comparaison avec les plus jeunes (49).

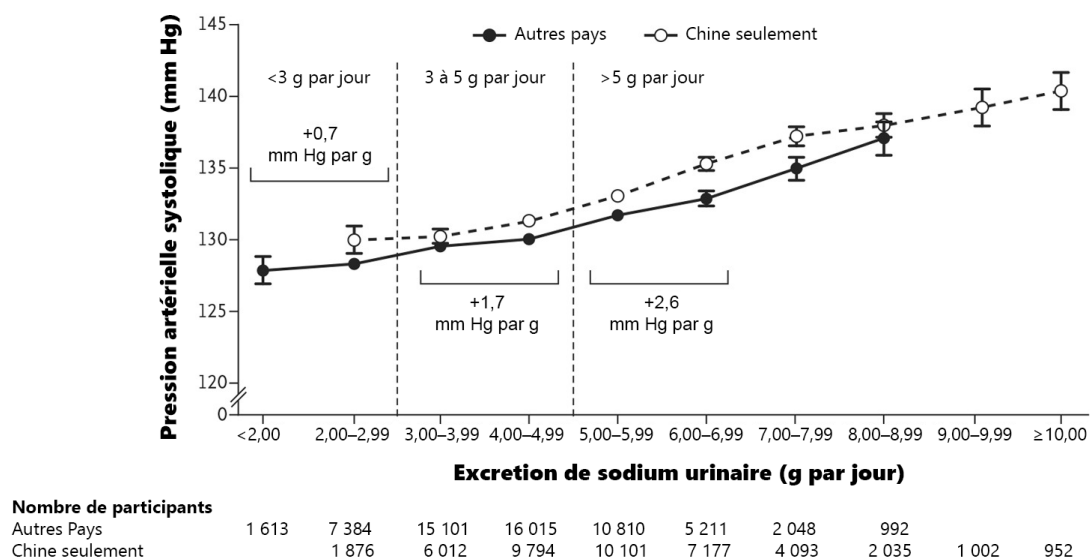


FIGURE 10. RELATION ENTRE PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE ET APPORT SODE ALIMENTAIRE DANS L'ETUDE PURE (49).

Il existe une variabilité interindividuelle concernant la sensibilité au sel et seule une partie des individus dont la consommation en sel est excessive développeront une HTA. Les sujets sensibles au sel ont besoin d'une PA plus élevée afin d'adapter leur excrétion sodée à un apport élevé.

La restriction sodée entraîne à l'inverse une diminution de la PA. L'étude DASH-sodium a permis d'analyser l'effet de la réduction sodée (selon trois niveaux de sodium alimentaires), associée ou non au régime DASH (50). La PA diminuait significativement par une restriction sodée alimentaire et ce quel que soit les groupes d'âge ou les niveaux de PA initiaux. Cependant, l'amplitude de la réponse tensionnelle était plus importante chez les hypertendus et les sujets âgés. Une méta-analyse publiée en 2014 regroupant 103 essais randomisés retrouve globalement une réduction linéaire de la PAS avec la baisse de l'apport alimentaire en sodium. L'effet est linéaire et estimé à - 3,8 mmHg par baisse de 2,3 g (100 mmol) de l'apport alimentaire en sodium (51).

- Potassium

Un apport élevé en potassium est associé à une baisse de la PA. L'étude PURE a analysé dans la même cohorte les effets de l'apport potassique. Une augmentation de la consommation de potassium de 30-40 mmol était associée à une réduction de 2 à 3 mmHg de la PA (49).

Cette étude s'est également intéressée aux interactions entre l'apport alimentaire en sodium et celui en potassium. Un apport riche en potassium antagonise l'effet presseur d'un apport sodé plus important. Ainsi, une augmentation de l'apport en potassium a un plus grand impact sur la baisse de PA lorsque l'apport en sodium est augmenté et moins d'effet sur la PA lorsque l'apport en sodium est déjà faible. À l'inverse, la baisse de la PA induite par une réduction de l'apport en sodium est plus importante lorsque l'apport en potassium est également faible.

Dans une méta-analyse, la supplémentation en potassium était également associée à une diminution de la PA de 3.11 mmHg (IC 95% 1.91-4.31 mmHg) et de la PAD de 1.97 mmHg (IC 95% 0.52-3.42 mmHg) (52). L'effet était d'autant plus important que la consommation sodée était importante.

L'effet de l'apport potassique entraîne une augmentation du potassium plasmatique qui diminue la PA par une vasodilatation dépendante de l'endothélium en ouvrant les canaux potassiques et en stimulant la pompe sodium (53).

- Fruits et légumes

La consommation de fruits et légumes a été associée dans plusieurs études au risque cardiovasculaire et à l'HTA en tant que facteur protecteur. Une métaanalyse de 9 études de cohorte prospective portant sur plus de 185 000 individus, retrouvait qu'une consommation de fruits importante (quintile le plus haut) permettait une réduction du risque d'HTA de 13% (RR 0.87, IC 95% 0.79-0.95) par rapport à une consommation faible (quintile le plus bas). De même, une consommation de légumes importante permettait de réduire le risque d'HTA de 12% (RR 0.88, IC 95% 0.79-0.99) par rapport à une consommation faible. Les consommateurs à la fois de fruits et de légumes avaient un risque réduit de 10% d'HTA (RR 0.90, IC 95% 0.84-0.98) (54). Cet effet bénéfique peut s'expliquer par l'apport de potassium et antioxydants par les fruits et légumes.

• Consommation d'alcool

Il existe une relation positive entre la consommation d'alcool et l'HTA. La forme de cette association est cependant encore discutée. Elle serait soit en forme de J soit linéaire. De même, la quantité d'alcool entraînant une augmentation de la PA n'est pas clairement définie.

Une métaanalyse de 16 études prospectives a montré une augmentation de la PA lors de la consommation de plus de 20 g d'éthanol par jour chez les femmes (risque relatif [RR] 1.19, IC 95% 1.07-1.32) et de 30 g par jour chez les hommes (RR 1.77, IC 95% 1.39-2.26) (55). Dans cette étude, l'association entre la consommation d'alcool et le risque d'HTA avait une forme de J pour les femmes et plutôt linéaire chez les hommes. Cette courbe en forme de J est plus souvent retrouvée chez les femmes que chez les hommes (56). La PA diminuait rapidement après le sevrage éthylique dans une étude portant sur des sujets alcoolodépendants (57).

Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont multiples : dysfonction endothéliale, vasoconstriction artérielle, stimulation du SRAA... (58).

I.5. Prise en charge

Du fait de l'absence fréquente de symptômes révélateurs, l'HTA est souvent diagnostiquée lors d'un examen systématique et parfois tardivement. Or, en l'absence de traitement, elle entraîne des complications au niveau cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, artériopathie des membres inférieurs...), cérébrovasculaire (AVC, accident ischémique transitoire [AIT], démence...), rénal (insuffisance rénale chronique) et rétinien (rétinopathie). L'évolution vers ces complications est généralement lente, mais peut être accélérée si d'autres facteurs de risque cardiovasculaire sont présents.

L'HTA doit donc être recherchée chez les sujets à risque. Une fois diagnostiquée, la prise en charge est guidée par le risque cardiovasculaire global du patient et repose sur des mesures d'hygiène de vie souvent associées à un traitement médicamenteux.

I.5.1. Stratification du risque cardiovasculaire global

Le risque cardiovasculaire peut être très différent d'un malade hypertendu à un autre, en fonction du niveau de PA, de la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, de l'atteinte d'organe cible et de la présence d'une maladie cardiovasculaire. Ces éléments sont donc à rechercher pour stratifier le risque cardiovasculaire de l'hypertendu qui déterminera sa prise en charge (Tableau 5) (1). Les risques dits faible, moyen et élevé correspondent à des probabilités d'événement cardiovasculaire à 10 ans : respectivement < 10 %, entre 10 et 20 % et > 20 %.

TABEAU 5. STRATIFICATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL CHEZ L'HYPERTENDU (1).

Autres facteurs de risque, atteinte infraclinique ou maladie	HTA grade 1	HTA grade 2	HTA grade 3
	PAS 140-159 ou PAD 90-99 mmHg	PAS 160-179 ou PAD 100-109 mmHg	A 180 ou A 110 mmHg
Pas d'autre facteur de risque	Risque faible		
1 à 2 facteurs de risque		Risque moyen	
≥3 facteurs de risque, diabète, atteinte infraclinique des organes cibles, maladie cardiovasculaire avérée ou insuffisance rénale			Risque élevé

I.5.2. Règles hygiénodététiques

Les facteurs liés à l'hygiène de vie ayant un rôle prépondérant dans le développement et l'aggravation de l'HTA, les mesures hygiénodététiques doivent être systématiquement mises en œuvre chez l'hypertendu (58). Elles consistent à contrôler les différents facteurs de risque modifiables :

- Sevrage tabagique
- Perte de poids en cas de surcharge pondérale
- Pratique d'une activité physique régulière
- Réduction de la consommation en sel (moins de 6 g/jour)
- Réduction de la consommation d'alcool (moins de 3 verres par jour pour les hommes et moins de 2 pour les femmes)
- Alimentation riche en légumes et en fruits et pauvre en graisses saturées

I.5.3. Traitement médicamenteux

La décision de débuter un traitement antihypertenseur dépend du niveau de la PA ainsi que du niveau de risque cardiovasculaire global. En cas de risque élevé, il sera débuté

d'emblée ; en cas de risque faible à modéré, il sera débuté en cas d'échec des règles hygiénodététiques.

Le choix se porte sur des molécules ayant prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans de nombreux essais thérapeutiques. Les différentes études rapportent une réduction de 7% du risque de mortalité par coronaropathie et 10% par accident vasculaire cérébral pour une réduction de 2 mmHg de la PA (1, 59).

Il existe cinq classes thérapeutiques qui ont démontré la baisse de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire :

- les diurétiques thiazidiques, qui favorisent l'élimination de l'eau et du sel par les reins.
- les inhibiteurs calciques, qui favorisent la vasodilatation en bloquant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires des artères.
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et
- les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), qui contrent à différents niveaux le système rénine-angiotensine
- les bêtabloquants, qui diminuent la fréquence cardiaque

Le choix de la classe thérapeutique se fait en fonction du profil clinique du patient. Cependant, le bénéfice est essentiellement lié à baisse de la PA quelle que soit la molécule utilisée. L'association de deux traitements agissant de manière synergique sur les différentes voies de régulation de la PA est souvent nécessaire pour le contrôle tensionnel et est ainsi recommandé en première intention dans la majorité des cas en cas d'HTA essentielle (1).

II. Spécificités de l'hypertension artérielle chez la femme

II.1. Épidémiologie : différences hommes-femmes

II.1.1. Prévalence et incidence

Le risque d'HTA augmente avec l'âge, mais avec des différences selon le sexe. La prévalence de l'HTA est plus élevée chez l'homme, mais cette différence tend à s'inverser avec l'âge (4, 6, 60-62). Ainsi, prévalence de l'HTA est plus importante chez les hommes que chez les femmes jusqu'à 50-60 ans. Les femmes en préménopause ont en effet un plus faible risque et une plus faible incidence d'HTA que les hommes du même âge. Puis la prévalence d'HTA s'équilibre entre les femmes et les hommes pour devenir plus importante chez la femme que chez l'homme après 70 ans (Figure 11) (4, 6, 60-62). Ainsi, on estime qu'une femme sur 2 après 65 ans, et 2 sur 3 après 75 ans présentent une HTA.

Cette différence pourrait s'expliquer par des différences biologiques concernant la PA selon le sexe.

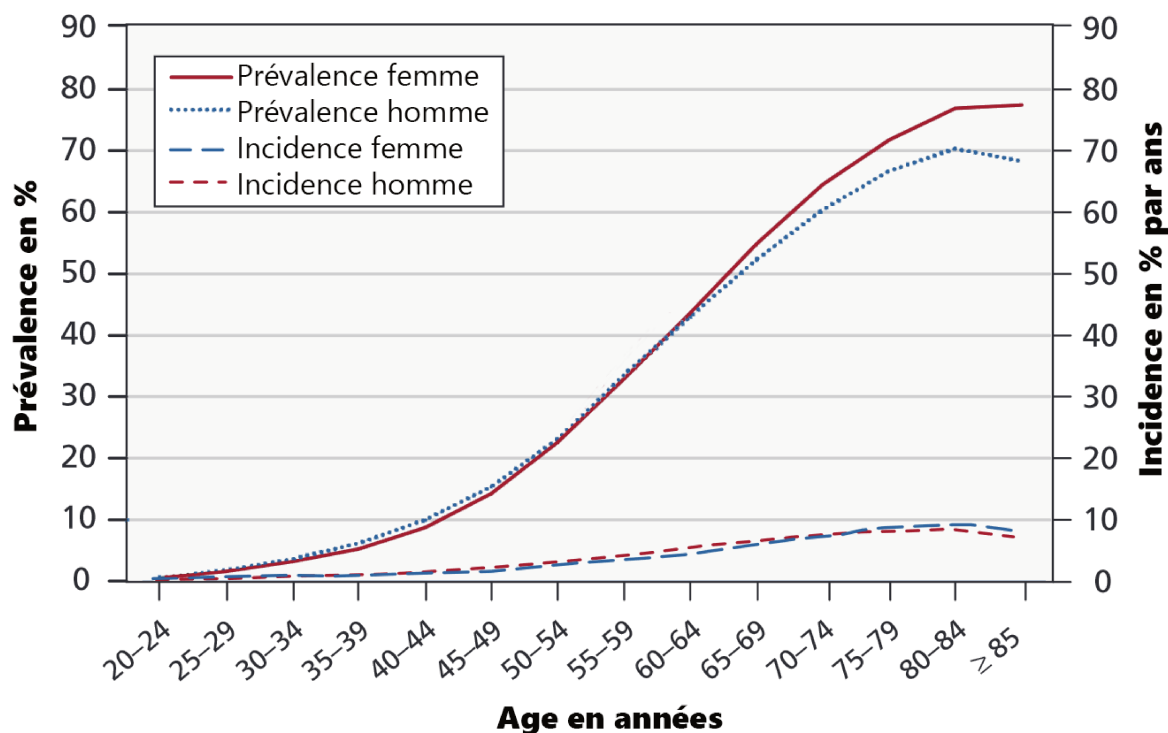


FIGURE 11. PREVALENCE ET INCIDENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE SELON L'AGE ET LE SEXE (62).

II.1.2. Risque cardiovasculaire associé à l'hypertension artérielle

Dans le monde, en Europe et en France, les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité chez les femmes (6, 63-65). L'HTA est responsable en grande partie de l'augmentation du risque cardiovasculaire des femmes particulièrement à la ménopause. De plus, l'HTA a un impact plus délétère sur le risque d'évènement cardiovasculaire chez la femme que chez l'homme (4, 6, 66-70).

Les femmes hypertendues développent ainsi plus souvent des complications de l'HTA que les hommes hypertendus. Elles ont une augmentation de la rigidité artérielle liée l'âge plus marquée comparé aux hommes. Elles développent plus souvent une hypertrophie du ventricule gauche, une dysfonction diastolique, une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale chronique que les hommes (4, 6, 66-70). Dans INTERHEART, vaste étude cas — témoin menée dans 52 pays, le risque d'infarctus du myocarde lié à l'HTA apparaissait plus important chez la femme : l'hypertension artérielle était responsable de 29 % des infarctus chez la femme contre 15 % chez l'homme (71).

Les femmes ont également un risque plus élevé que les hommes de décéder de complications de l'HTA. Dans la métaanalyse IDACAO portant sur 9357 sujets provenant de 11 populations de différents pays, la PA mesurée sur 24 heures et plus particulièrement la PAS nocturne, était un marqueur prédictif plus puissant de mortalité totale, d'événements cardiovasculaires et cérébro-vasculaires (72). Dans une métaanalyse de 39 études de cohorte, la PAS était associée à la survenue de décès coronaires plus fortement chez les femmes que chez les hommes. Ainsi, une augmentation de 10 mmHg de la PAS était associée à une augmentation du risque de 35% chez les femmes contre 20% chez les hommes (73).

Enfin, l'association aux autres facteurs de risque cardiovasculaire a également un effet plus néfaste chez la femme que chez l'homme avec une augmentation exponentielle du risque global. À titre d'exemple, le risque relatif de mortalité cardiovasculaire chez une femme ayant une HTA isolée est estimé à 1,9. Il augmente à 4,6 lorsque l'HTA est associée au diabète, alors qu'il n'est que de 2,3 chez l'homme (74).

II.1.3. Connaissance, traitement et contrôle

Malgré ce risque cardiovasculaire associé à l'HTA plus important chez la femme, il existe une évolution défavorable de sa prise en charge en France (4, 75). Dans les pays développés, seulement un hypertendu sur 2 est traité et cela concerne plus particulièrement les femmes (76, 77). Ces dernières sont atteintes de plus en plus tôt d'HTA en raison d'une hygiène de vie plus défavorable notamment une augmentation de la prévalence de la surcharge pondérale et de l'obésité ainsi que de la sédentarité (60, 78).

Depuis 2006, en France, le niveau de PAS a augmenté dans toutes les classes d'âge jusqu'à 64 ans chez les femmes. De plus, une moindre proportion de femmes hypertendues étaient traitées par antihypertenseurs et donc contrôlées par rapport à 2006 (Figure 12) (75).

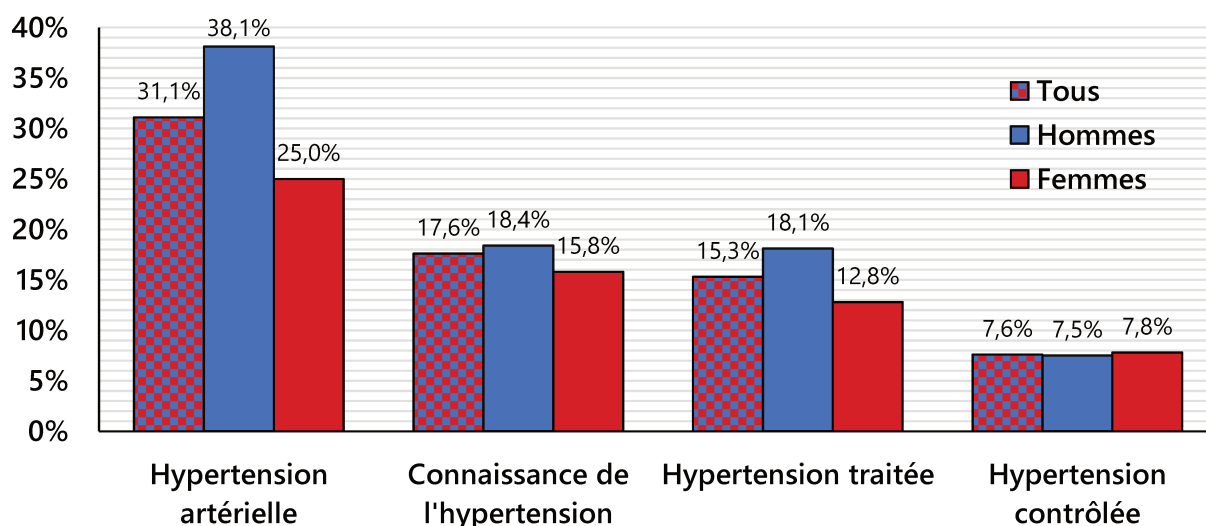


FIGURE 12. ÉVOLUTION DE LA CONNAISSANCE, DU TRAITEMENT ET DU CONTROLE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN FRANCE DE 2006 (ENNS) A 2015 (ESTEBAN) (4, 75).

II.2. Mécanismes physiopathologiques

Les raisons expliquant les différences de prévalence de la PA entre hommes et femmes sont multiples et encore que partiellement élucidées. Des mécanismes biologiques complexes avec des interactions entre les gènes et des interactions gènes-environnement sont impliqués. Les hormones sexuelles joueraient un rôle comme le suggère l'augmentation de la prévalence de l'HTA après la ménopause. Cependant, si de nombreuses études suggèrent que l'œstradiol est le principal facteur protégeant les femmes de l'hypertension artérielle, et ainsi retarde son apparition chez elles, les données actuelles de la littérature disponibles ne permettent pas de déterminer si cette différence est liée à un effet protecteur des œstrogènes endogènes sur le risque d'HTA, à des différences génétiques ou immuno-enzymatiques liées au sexe, mais d'origine non hormonale ou encore à de nombreuses variables confondantes (consommation de sel, consommation d'alcool, indice de masse corporelle, facteurs psycho-socio-économiques, sédentarité.) (60, 79).

II.2.1. Rôle des hormones sexuelles

Les hormones féminines jouent un rôle important dans la physiologie cardiovasculaire en exerçant une modulation sur les systèmes de régulation de la PA.

- **Synthèse des hormones stéroïdiennes sexuelles**

Les hormones stéroïdiennes appartiennent à la famille des hormones lipidiques synthétisées à partir du cholestérol et regroupent les androgènes, les œstrogènes et les progestatifs (Figure 13). Leur sécrétion est régulée par des hormones d'origine

hypophysaire. Elles agissent en se fixant à des récepteurs spécifiques avec une voie d'action génomique en activant ou inhibant la transcription d'ADN et la synthèse des protéines correspondantes et un mode d'action non génomique, plus rapide (80, 81).

Les androgènes sont des hormones stéroïdiennes qui stimulent et contrôlent le développement et le maintien des caractères sexuels masculins. La testostérone est l'androgène le plus actif sur les tissus. Chez la femme, l'ovaire et les glandes surrénales ne sécrètent que très peu de testostérone, mais plutôt des précurseurs hormonaux, l'androstènedione et la déhydroépiandrostérone (DHEA) capables d'être convertis en testostérone au sein des tissus périphériques. Finalement, testostérone et androstènedione peuvent être aromatisés sous l'action de l'aromatase, pour produire des œstrogènes (81).

Les œstrogènes sont des hormones stéroïdes principalement sécrétées par les ovaires, mais également dans certains organes périphériques. Les trois œstrogènes naturels sont l'œstradiol (ou 17 — -estradiol [E2]), l'œstrone et l'œstriol. L'œstradiol est le plus actif du fait d'une affinité forte avec les récepteurs aux œstrogènes. Les œstrogènes sont impliqués dans le développement des caractéristiques sexuelles secondaires chez la femme ainsi que la régulation du cycle menstruel. L'activité ovarienne débute à la puberté avec l'apparition des premières règles. Les œstrogènes sont alors principalement synthétisés par les ovaires par aromatisation de l'androstènedione. La sécrétion des œstrogènes est alors continue par les ovaires avec des taux plasmatiques d'œstradiol plus élevés en fonction de la période du cycle menstruel, notamment en phase préovulatoire ou en cas de grossesse. Puis la ménopause marque l'épuisement de la réserve ovarienne et se traduit par une diminution considérable de la concentration plasmatique des œstrogènes, liée à leur faible synthèse par les ovaires. Cependant, la sécrétion œstrogénique persiste dans les tissus périphériques notamment le tissu adipeux devenant ainsi la principale source des œstrogènes (80, 81).

La progestérone est la principale hormone progestative, synthétisée à partir de dérivés du cholestérol. Elle est impliquée dans le cycle menstruel féminin, la grossesse et l'embryogenèse. Elle est principalement sécrétée par le corps jaune des ovaires, la glande surrénale et le placenta. La progestérone est un précurseur jouant un rôle intermédiaire dans la biosynthèse des œstrogènes, des androgènes et des corticoïdes (81).

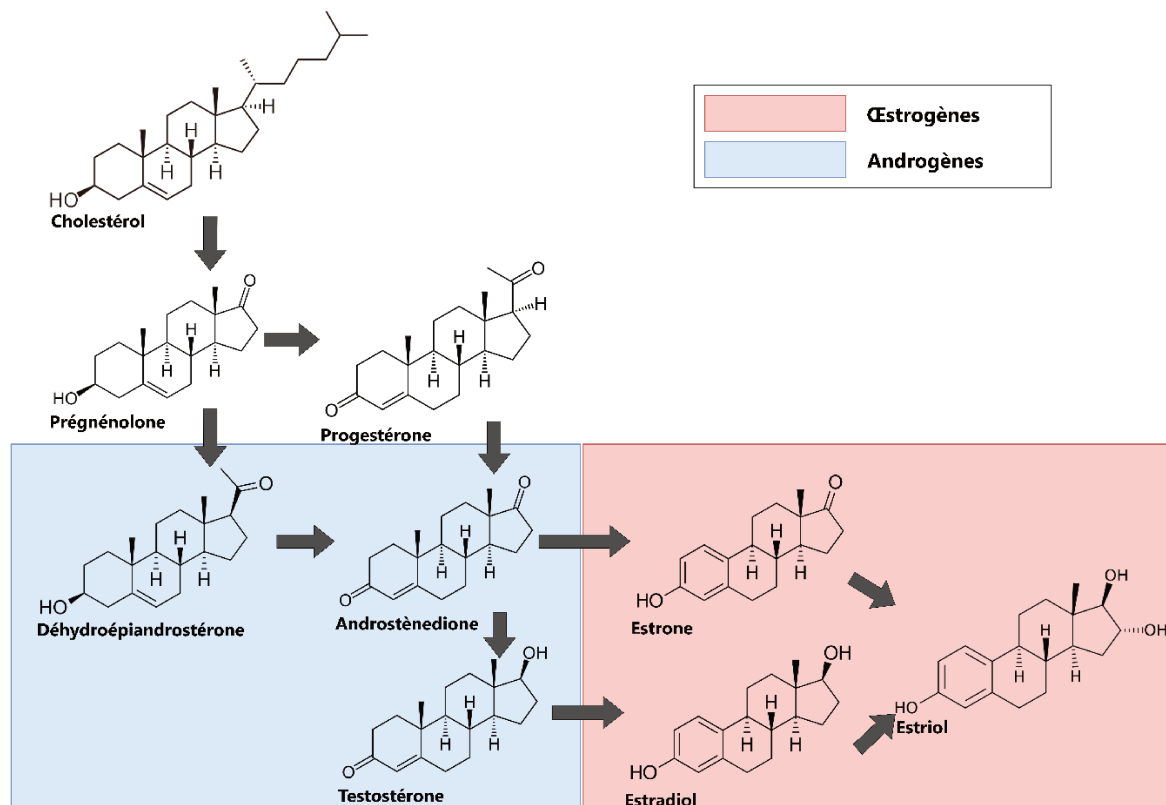


FIGURE 13. BIOSYNTHESE DES PRINCIPALES HORMONES STEROÏDES A PARTIR DU CHOLESTEROL.

- Mécanismes d'action des œstrogènes sur la pression artérielle

Ce sont essentiellement les œstrogènes qui influencent la régulation de la PA. Leur rôle est lié à leurs effets sur le tonus vasomoteur, la fonction endothéliale, l'homéostasie sodique, l'hémodynamique rénale et la sensibilité du barorécepteur (66, 79, 80-83).

Au niveau du SRAA, les œstrogènes augmentent la synthèse d'angiotensinogène et diminuent les taux de rénine, l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la densité des récepteurs à l'angiotensine AT1 et la production d'aldostérone. La combinaison de ces deux effets résulte en une synthèse augmentée d'angiotensine (66, 79, 80-83).

Au niveau rénal, les œstrogènes protégeraient contre l'augmentation de la PA liée au sel. Ils augmenteraient la sensibilité de la relation pression-natriurèse et en augmentant l'excrétion rénale de sodium (82,83).

Au niveau nerveux, il a été montré que les œstrogènes peuvent réduire l'activité du système nerveux sympathique par action sur les récepteurs au niveau des centres cérébraux (81).

Au niveau vasculaire, les œstrogènes peuvent agir directement sur les artères en se fixant sur leurs récepteurs présents dans les cellules endothéliales et musculaires lisses. Les œstrogènes peuvent induire de façon rapide la vasodilatation artérielle par libération de monoxyde d'azote (NO) et relaxation des cellules musculaires lisses (80-

83). Les œstrogènes auraient un effet à plus long terme par voie génomique en favorisant l'intégrité de la fonction endothéliale, en limitant la rigidité artérielle et en inhibant la croissance des cellules musculaires lisses ce qui limite le développement de l'athérosclérose. De plus, les œstrogènes peuvent également jouer un rôle indirect en protégeant du développement de l'athérosclérose par l'augmentation du taux de HDL-cholestérol et en modulant certains facteurs d'hémostase ou d'inflammation (Figure 14) (80-84).

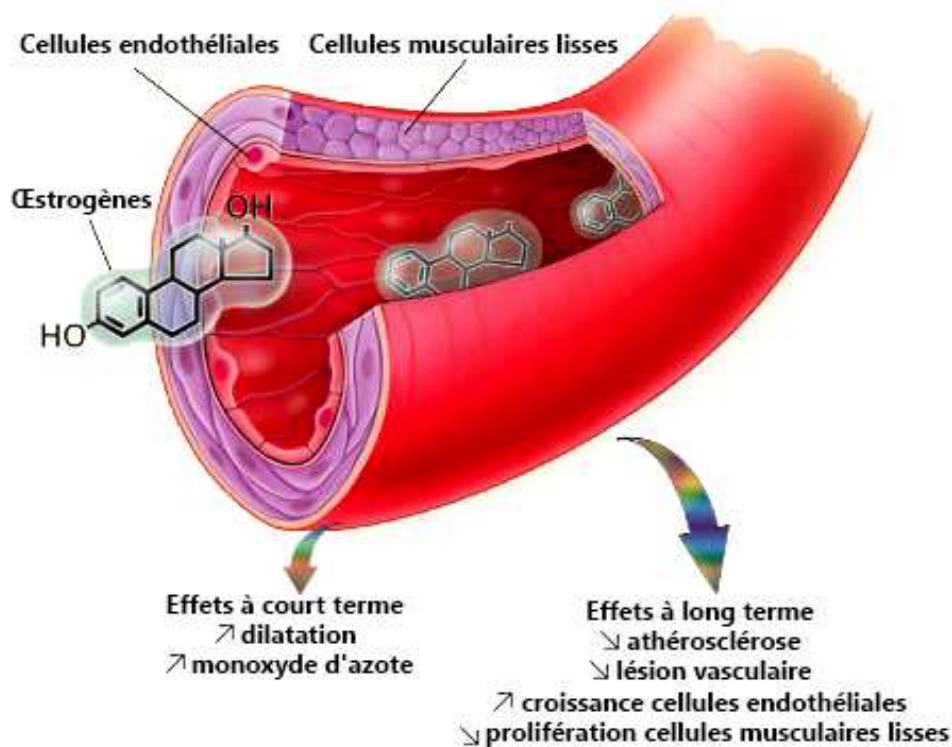


FIGURE 14. MECANISMES D'ACTION VASCULAIRES DES ŒSTROGENES (80-83).

Ainsi, les œstrogènes semblent jouer un rôle plutôt protecteur sur le risque cardiovasculaire et d'HTA qui pourrait expliquer l'apparition retardée de l'HTA chez la femme. Concernant les autres hormones sexuelles, les données de la littérature sont moins nombreuses et leurs effets sur la régulation de la PA plus controversés (81). La progestérone semble favoriser la vasodilatation artérielle, inhiber la prolifération et migration des cellules musculaires lisses, protéger du stress oxydatif et faciliter les effets des œstrogènes. Les androgènes joueraient également un rôle sur l'endothélium et les cellules musculaires lisses vasculaires par action directe et indirecte via la conversion en œstradiol. Ils auraient ainsi un effet bénéfique vasodilatateur à doses physiologiques chez la femme (81, 84). Au contraire, leur excès chez la femme est associé à une augmentation du risque cardiovasculaire et d'HTA comme cela est constaté dans le syndrome des ovaires polykystiques.

II.2.2. Autres mécanismes impliqués

En dehors du rôle des hormones sexuelles, des données épidémiologiques et expérimentales à partir de modèles animaux fournissent d'autres hypothèses pouvant expliquer les différences entre les femmes et les hommes concernant la PA.

Chez la femme, le rôle de l'obésité est particulièrement important. Le poids augmente plus fortement chez la femme après la ménopause que chez l'homme. De plus, le risque associé d'HTA et de mortalité est plus important chez la femme que chez l'homme au même âge (79).

Il existerait également des différences selon le genre de la sensibilité au baroréflexe. Chez les femmes, la sensibilité au baroréflexe était moindre par rapport aux hommes (85) et la PAS était corrélée significativement avec la sensibilité du baroréflexe chez les femmes hypertendues suggérant que la dysfonction autonome a un rôle plus important chez elles.

De plus, des différences au niveau du système immunitaire pourraient expliquer une sensibilité différente aux effets de l'angiotensine 2 entre les hommes et les femmes (60).

Enfin, il existe de potentiels effets différentiels sur la PA selon le genre liés à la génétique impliquant les chromosomes sexuels (60). Des variants génétiques localisés sur le chromosome Y contribueraient à la régulation de la PA par leur effet sur le système sympathique et leur influence sur l'excrétion sodée et potassique. Certains gènes localisés sur le chromosome X codent pour plusieurs protéines impliquées dans le stress oxydatif, le SRAA, et peuvent donc influencer également la PA (86). Cependant, du fait de la difficulté d'isoler des gènes dans un trait polygénique tel que la PA, aucun gène spécifique n'a pour le moment été directement impliqué comme responsable de la différence de pression observée entre hommes et femmes.

II.3. Vie reproductive et hormonale et hypertension artérielle

Il existe des facteurs de risque spécifiques d'HTA chez la femme liée à sa vie reproductive et hormonale. Ces spécificités doivent être prises en compte pour une prise en charge adaptée et une meilleure prévention (87).

II.3.1. Âge à la ménarche

Si plusieurs études ont montré une association entre l'âge à la ménarche et l'HTA, les résultats sont parfois litigieux. Dans une population de femmes au Royaume-Uni, une relation en forme de U a été observée entre l'âge à la ménarche et le risque d'HTA avec un nadir à 13 ans (Figure 15) (88). Ainsi les femmes avec un âge à la ménarche avant

10 ans et après 17 ans avaient un risque relatif d'HTA de 1.14 (IC 95% 1.12–1.16) et 1.08 (IC 95% 1.04–1.11) d'HTA respectivement, en comparaison aux femmes avec une ménarche à 13 ans. Cette relation non linéaire a été peu étudiée. D'autres études ont montré que l'âge à la ménarche était associé à un risque majoré d'HTA en cas d'âge à la ménarche précoce (89, 90) et certaines en cas de ménarche tardive (91).

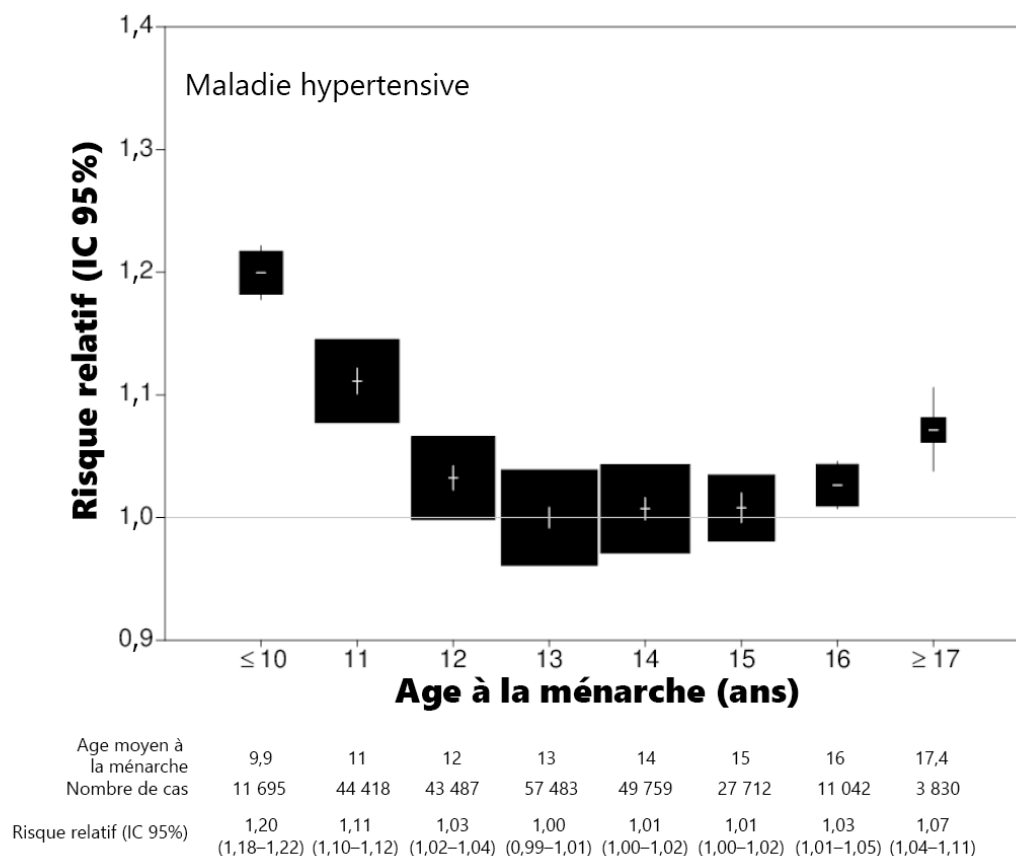


FIGURE 15. RISQUES RELATIFS D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'ÂGE DE LA MENARCHE (88).

II.3.2. Contraception et hypertension artérielle

La contraception œstroprogestative (COP) est la plus utilisée en France. Elle est associée à une augmentation de la PA. Les études retrouvent une augmentation modérée de la PA moyenne de 2 à 8 mmHg quel que soit le mode d'administration (orale, transdermique ou vaginale) chez les femmes normotendues et hypertendues (83, 92-99). Une HTA peut apparaître chez 0,6 à 2,8% des utilisatrices (93) et jusqu'à 5% en cas d'utilisation avec une dose supérieure à 50 µg d'éthinyl-estradiol (94).

Dans la Nurses' Health Study, les femmes utilisatrices de COP avaient un risque majoré de développer une HTA (OR 1,8; IC 95% 1,5-2,3) comparées aux femmes n'en ayant jamais pris, après ajustement sur l'âge, le poids, le tabagisme, l'histoire familiale et d'autres facteurs de risque d'HTA (95). Globalement, le risque absolu était faible de

41,5 cas pour 10.000 personnes/année d'utilisation de contraceptifs oraux et ce risque a rapidement diminué avec l'arrêt du traitement. Il n'y avait pas d'impact de la dose d'éthinyl-estradiol (supérieure ou non 30 µg) ou du type de progestatif. La réduction des doses d'œstrogènes au cours des dernières années n'a en effet pas démontré une sécurité tensionnelle supérieure à celle des formulations œstroprogestatives plus fortement dosées avec une augmentation persistante, mais plus faible de la PA (83). Dans d'autres études, il a été observé, indépendamment de la dose utilisée, une augmentation de la PA plus importante sur la mesure ambulatoire des 24 h d'environ 6 à 8 mmHg pour la PAS et 4 à 6 mmHg pour la PAD (96-99). Cette augmentation est observée aussi bien chez les femmes normotendues que les femmes hypertendues avec un risque d'aggravation et de mauvais contrôle de l'HTA (99).

Le risque de développer une HTA sous COP est plus important chez les femmes de plus de 35 ans, en surpoids ou obésité, fumeuses, avec un antécédent familial d'HTA, en cas d'antécédent personnel de prééclampsie et en cas de prise prolongée de COP (83).

Le risque d'élévation de la PA disparaît rapidement avec l'arrêt de la prise de COP. Le retour aux chiffres tensionnels normaux est en effet observé en moyenne dans les 3 mois suivants l'arrêt de la COP (93, 95).

Le risque d'HTA associé à la COP semble être lié aux œstrogènes plutôt qu'aux progestatifs. En effet, les femmes utilisant une contraception par progestatifs seuls ne présentent pas d'élévation tensionnelle (100). Les mécanismes physiopathologiques par lesquels la COP augmente la PA sont mal connus (83). Ils consisteraient en une production accrue d'angiotensinogène hépatique lors de son administration par voie orale, mais aussi vaginale ou transdermique et une rétention hydrosodée par une action sur les récepteurs minéralocorticoïdes (92, 101, 102).

II.3.3. Grossesse et hypertension artérielle

- **Hypertension artérielle gravidique et prééclampsie**

Les événements hypertensifs gravidiques (HTA gravidique et prééclampsie) restent, par leurs complications, la première cause de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale (103). Leur fréquence est estimée entre 6 à 10 % des grossesses aux États-Unis et en Europe (104, 105).

Connaître le niveau de PA avant la grossesse est essentiel pour différencier les hypertensions chroniques préexistantes, des hypertensions gestationnelles dont la physiopathologie dépend d'une anomalie de la perfusion utéro-placentaire (105). L'hypertension artérielle chronique est définie par une PA ≥ 140 mmHg et/ou une PA ≥ 90 mmHg avant la grossesse ou avant la 20^e semaine d'aménorrhée (SA).

L'hypertension artérielle gestationnelle est définie par une ≥ 140 mmHg ou une ≥ 90 mmHg survenant pendant ou après la 20^e SA. L'apparition d'une protéinurie définit la prééclampsie qui, dans ses formes sévères, témoigne d'une atteinte viscérale (105).

De nombreuses données de la littérature ont démontré ces dernières années une augmentation du risque cardiovasculaire futur des femmes ayant présenté un événement hypertensif gravidique. Le risque de développer une HTA est particulièrement important. Une large étude de cohorte danoise portant sur 1.5 million de femmes primipares suivies de 1 à 20 ans a analysé l'incidence cumulée à 10 ans d'HTA nécessitant un traitement à partir de la base de données médicales nationale (106). Le risque d'HTA était multiplié par 10 entre 1 et 10 ans du post-partum et doublé à 20 ans ou plus chez les femmes ayant eu une HTA gravidique ou une prééclampsie par rapport aux femmes avec une grossesse normale. En cas d'évènement hypertensif gravidique entre 20 et 29 ans, l'incidence d'HTA était de 14% à 10 ans versus 4% en cas de grossesse normale et entre 40 et 49 ans de 32% versus 11% (Figure 16). Ainsi, l'incidence cumulée d'HTA à 10 ans du post-partum d'une femme de 20-29 ans ayant eu une prééclampsie était plus importante qu'une femme de 40-49 ans sans prééclampsie.

Le risque était précoce avec un taux élevé d'utilisation d'un traitement antihypertenseurs à 1 an du post-partum à 11% alors que ce taux n'était que de 0,5% chez les femmes avec une grossesse normale. Le risque de développer une HTA était maximum durant les premières années post-partum avec un risque à un an multiplié par 12 à 25.

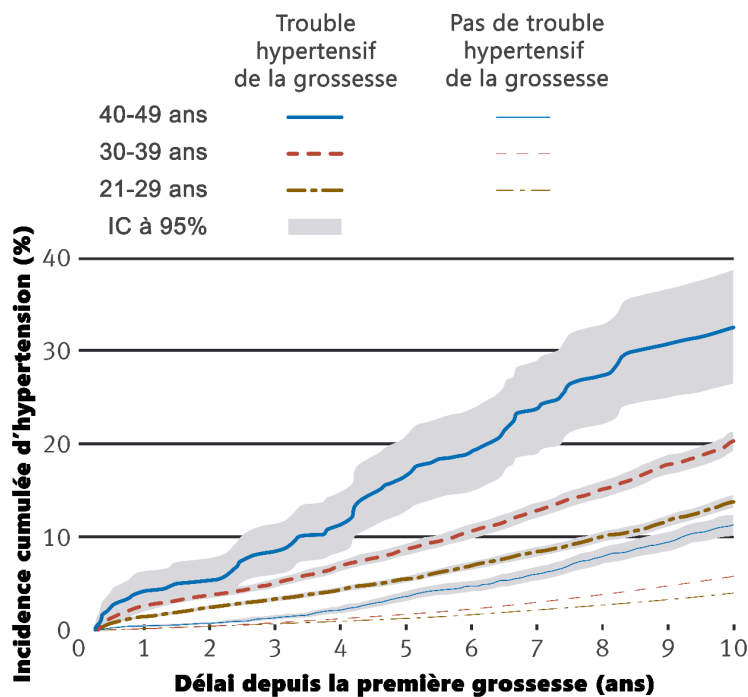


FIGURE 16. INCIDENCES CUMULEES D'HYPERTENSION ARTERIELLE SELON LE NOMBRE D'ANNEES DEPUIS LA PREMIERE GROSSESSE CHEZ LES FEMMES AVEC ET SANS EVENEMENT HYPERTENSIF GRAVIDIQUE, SELON L'AGE DU PREMIER ACCOUCHEMENT (106).

Une autre vaste étude en population anglaise portant sur 1,3 million de femmes ayant eu 1,9 million de grossesses avec un suivi de 20 ans retrouvait un risque majoré d'HTA chez les femmes ayant fait une prééclampsie (HR 4.47, IC 95% 4.32-4.62), une prééclampsie précoce, c'est-à-dire avant 34 SA (HR 5.65, IC 95% 5.1-6.26) ou une HTA gravidique (HR 4.15, IC 95% 4.06-4.24) (107). Dans l'étude PREVFEM, près de 40% des femmes après une prééclampsie précoce et sévère avaient une HTA avant 40 ans (108).

Les événements hypertensifs gravidiques constituent donc un facteur de risque majeur d'HTA prématurée chez la femme. Les mécanismes physiopathologiques sont encore débattus avec deux hypothèses principales possiblement intriquées : une prédisposition avant la grossesse avec un partage de mêmes facteurs de risque entre prééclampsie et HTA ; et une relation causale avec des modifications métaboliques et vasculaires causées par la prééclampsie notamment au niveau endothélial favorisant le développement de l'HTA (109).

- **Autres facteurs liés à la grossesse**

D'autres facteurs liés à la grossesse pourraient favoriser le développement de l'HTA, mais les résultats des différentes études sont peu nombreux ou inconstants.

Dans l'étude Women's Health Initiative, portant sur près de 80 000 femmes suivies pendant 17 ans, la perte fœtale (fausse couche ou enfant mort-né) était associée à un plus grand risque d'HTA (110).

L'association entre le nombre d'enfants et le risque d'HTA est encore débattue. Dans une étude de cohorte portant sur plus de 9000 femmes chinoises, la parité était associée positivement et indépendamment des autres facteurs de risque au développement d'une HTA. Comparées aux femmes ménopausées n'ayant pas eu d'enfant ou seulement un, les femmes ménopausées avec 2, 3, 4 ou plus de 5 enfants avaient un risque majoré d'HTA (HR 2.04, IC 95% 1.24-3.38 ; 2.25, IC 95% 1.32-3.82 ; 2.41, IC 95% 1.34-4.36 et 2.10, IC 95% 1.04-4.22, respectivement) (111). Il existait une interaction entre la parité et l'obésité qui avait un effet additif sur le risque d'HTA. Cependant, cette association positive entre parité et HTA n'a pas été retrouvée dans toutes les études et reste donc incertaine (112-114). Si elle existe, elle n'est pas forcément linéaire, mais pourrait être en forme de U (115).

L'allaitement est un facteur protecteur d'HTA chez la femme (116-119). Dans la Nurses' Health Study II, les femmes ayant eu au moins un enfant, mais n'ayant jamais allaité ou sur une durée courte avaient un risque majoré d'HTA. Ainsi, après ajustement sur l'histoire familiale et les facteurs d'hygiène de vie, les femmes n'ayant pas allaité avaient plus de risque de développer une HTA, comparées aux femmes ayant allaité leur premier enfant plus de 12 mois (HR = 1.27, IC95 % 1.18-1.36), ou plus de 6 mois (HR = 1.29, IC 95% 1.20, 1.40) (116). Dans l'étude australienne 45 and Up, analysant près de 75 000 femmes, les femmes entre 45 et 64 ans ayant allaité plus de 6 mois durant leur vie ou plus de 3 mois par enfant avaient un risque diminué d'HTA comparées aux femmes ayant au moins un enfant, mais n'ayant jamais allaité. Plus la durée d'allaitement était longue, plus bas était le risque d'HTA. Le risque le plus bas était observé pour les femmes âgées de 45 à 54 ans ayant allaité au moins 24 mois au cours de leur vie (OR ajusté 0.58, IC 99% 0.44-0.77) (117).

II.3.4. Ménopause et hypertension artérielle

La ménopause est définie par l'arrêt des cycles menstruels depuis plus d'un an. Son âge moyen en France est de 51 ans. Il s'agit d'une période charnière dans le développement de l'HTA et des autres facteurs de risque cardiovasculaire. La ménopause est responsable d'une transition métabolique et vasculaire pouvant expliquer l'augmentation du risque cardiovasculaire (Tableau 6) (120, 121).

TABEAU 6. MODIFICATIONS METABOLIQUES ET VASCULAIRES A LA MENOPAUSE (120, 121).

Profil lipidique	Augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et des triglycérides Diminution du HDL-cholestérol
Pression artérielle	Augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle
Métabolisme glucidique	Augmentation de l'insulinorésistance Augmentation de la prévalence du diabète
Obésité	Redistribution des graisses avec obésité abdominale Augmentation de la prévalence de l'obésité
Syndrome métabolique	Augmentation de la prévalence du syndrome métabolique
Syndrome vasculaire	Dysfonction endothéliale Augmentation de la rigidité artérielle Activation de la coagulation Lésions d'athérome calcifiées ou non infracliniques

- **Mécanismes physiopathologiques**

L'augmentation de la prévalence de l'HTA vers 50-60 ans chez la femme suggère le rôle de la ménopause dans le développement de l'HTA. Cependant, les effets de la ménopause sur la PA restent controversés.

Alors que des études longitudinales comme celle de Framingham n'avaient pas démontré d'élévation de la PA lors de la ménopause, d'autres études transversales (NHANES II et la Canadian Heart Health Surveys) ont rapporté que l'incidence d'élévation tensionnelle tend à se majorer lors de la ménopause, jusqu'à la 6e décennie (82). Même après ajustement pour l'âge et l'IMC, les femmes ménopausées ont un risque environ 2 fois plus élevé de développer une HTA que les femmes avant la ménopause (122). La PAS augmente de manière plus marquée chez les femmes ménopausées par rapport aux hommes au même âge (123). Cela suggère que l'augmentation de la PA avec l'âge est partiellement due à la ménopause.

La pathogenèse de l'HTA à la ménopause est complexe, multifactorielle et n'implique pas seulement les hormones sexuelles. Sur le plan physiopathologique, une interaction complexe se joue entre les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux, la carence progressive en œstrogènes, les systèmes de régulation de la PA (SRAA, SNA et natriurèse de pression), les modifications vasculaires et l'inflammation systémique (69, 81-83, 120, 124). Ainsi, à la ménopause, diverses modifications structurelles et fonctionnelles apparaissent : une dysfonction endothéliale (125), une augmentation de la rigidité artérielle (126), une augmentation de la sensibilité à l'effet presseur du sodium, une modification du SRAA, une élévation de l'activité sympathique (81-83, 120).

Ces modifications sont en premier lieu expliquées par l'âge et le poids (122, 127). La dysfonction endothéliale apparaît après la ménopause avec l'âge y compris chez les femmes normotendues (127). L'apparition d'un syndrome métabolique avec une

insulinorésistance à la ménopause participe au développement de l'HTA. L'obésité est un facteur de risque majeur d'HTA à la ménopause où elle augmente avec une modification de la répartition des graisses (120, 121).

La carence œstrogénique est un des mécanismes pouvant également expliquer l'HTA à la ménopause en participant aux modifications vasculaires et métaboliques. Elle implique des mécanismes multiples (83) :

- perte de l'effet protecteur vasodilatateur et antiprolifératif des œstrogènes endogènes sur les vaisseaux avec augmentation de la rigidité artérielle,
- stress oxydatif médié par le système rénine-angiotensine en raison de l'augmentation de l'expression des récepteurs AT1 participant à la dysfonction endothéliale, et modifiant l'hémodynamique rénale,
- augmentation de la sensibilité au sel.

De plus, à la ménopause, les androgènes sont moins sécrétés quantitativement, mais, par rapport aux œstrogènes, leur production est moins abaissée. Il résulte de cela une hyperandrogénie relative (81). Cette dernière contribue à l'élévation de la PA après la ménopause (81, 120, 128). Elle est associée à des taux plus élevés d'endothélines (vasoconstricteur puissant), au stress oxydatif, à l'activation du SNS et du SRAA, et à l'augmentation de la sensibilité au sel avec un rôle clé de la natriurèse de pression. Les androgènes concourent aussi à l'augmentation de l'insulinorésistance, de l'obésité et du diabète de type 2.

Enfin, le syndrome climatérique de la ménopause constitué principalement de bouffées vasomotrices (BVM) peut jouer un rôle dans le développement de l'HTA. Dans une étude prospective de plus de 5000 femmes, les BVM étaient associées à une élévation du taux de cholestérol total, de l'IMC, de la PAS et la PAD (129). Dans l'étude Swan, la présence d'au moins 6 BVM par jour s'accompagnait d'un risque significativement majoré d'HTA, d'une augmentation du LDL-cholestérol ($p < 0,001$) et d'une insulino-résistance ($p < 0,0001$) (130). Une autre étude démontrait que les BVM étaient associées à une HTA systolique ambulatoire (131). Les BVM précoces (avant ou juste après l'arrêt des menstruations) qui traduisent la dysrégulation hypothalamique du contrôle de la température se distinguent des BVM tardives (après 55 ans) qui sont plus en lien avec l'activation du système nerveux sympathique de la ménopause (118).

- **Âge à la ménopause**

Quelques études épidémiologiques suggèrent une association entre l'âge à la ménopause (naturelle) et le risque d'HTA, mais les données sont conflictuelles.

Une petite étude transversale chinoise a retrouvé qu'un âge précoce à la ménopause était associé à une PA plus élevée (132). Cependant, une plus large étude japonaise n'a au contraire pas retrouvé d'association significative entre l'âge à la ménopause et le risque d'HTA après ajustement sur les différents facteurs confusionnels (133).

Une récente étude de cohorte chinoise portant sur 13 406 femmes ménopausées a retrouvé un risque majoré d'HTA chez les femmes ayant eu une ménopause avant 45 ans (OR 1.27, IC 95% 1.08-1.50) ou entre 46 et 52 ans (OR 1.14, IC 95% 1.01-1.29) par rapport aux femmes avec une ménopause à 53 ans ou plus et ajustement sur les différents facteurs de confusion (134). Pour chaque année d'âge en plus à la ménopause, il était associé à une diminution de 2% de la prévalence de l'HTA (OR 0.98 ; IC 95%, 0.97-0.99) (Figure 17). Pour expliquer cette association, les auteurs émettaient l'hypothèse de la perte précoce de la fonction ovarienne exposant prolongée à la déficience œstrogénique.

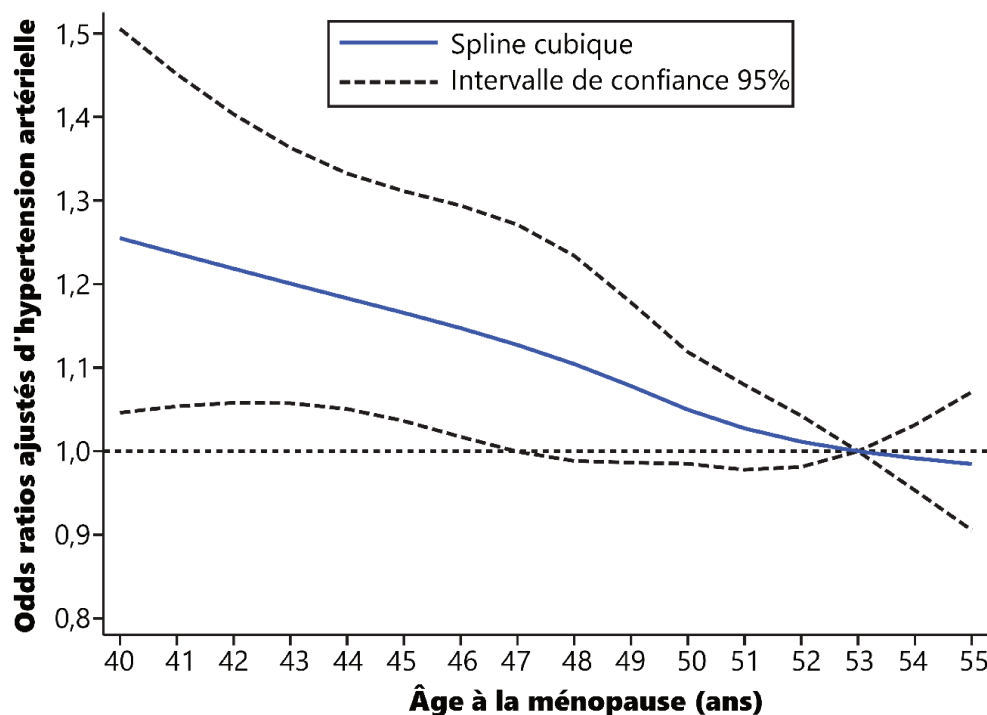


FIGURE 17. ASSOCIATION ENTRE L'ÂGE À LA MÉNOPAUSE (NATURELLE) ET LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE (134).

- **Traitement hormonal de la ménopause**

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont massivement utilisés dans les pays occidentaux, car il s'agit du traitement le plus efficace pour soulager les symptômes liés à la carence œstrogénique.

Leur utilisation a fortement évolué depuis leur apparition dans les années 1930 aux États-Unis. Ils sont alors principalement utilisés en cas de ménopause précoce et sont des œstrogènes dérivés de l'urine de jument gravis (les œstrogènes conjugués équiens). La diffusion des THM s'est accélérée lorsque les prescriptions ont été élargies à des motifs de prévention dans les années 1960 (135). Le THM a alors été largement prescrit jusqu'en 2002 dans le cadre de la prise en charge du syndrome climatérique et de l'ostéoporose. Puis, les résultats de l'essai américain Women's Health Initiative (WHI) sont publiés en juillet 2002. Cette étude randomisée très médiatisée remet en cause les bénéfices du THM en montrant une augmentation du risque relatif d'infarctus du myocarde, particulièrement au cours de la première année de traitement (136). Il s'en suit une diminution majeure de la prescription de THM dont les conséquences se font encore ressentir aujourd'hui. D'après l'étude E3N, avant 2002, environ 57 % des femmes nouvellement ménopausées étaient mises sous THM, tandis qu'elles n'étaient plus que 19 % après 2002 (137).

- Molécules et voie d'administration

Il existe une grande diversité de THM selon le type de molécules utilisées, leur dose et la voie d'administration des œstrogènes. Les œstrogènes et les progestatifs sont administrés soit séparément, soit sous forme d'une préparation qui les combine directement (« préparation fixe »).

Les œstrogènes conjugués équiens, l'œstradiol, l'œstriol sont les œstrogènes les plus utilisés dans les préparations. Ils peuvent être administrés par voie orale, transdermique sous forme de patch, percutanée sous forme de gel, nasale, vaginale, ou intramusculaire. En cas de sécheresse vaginale, les traitements locaux composés d'œstrogènes à faible potentiel suffisent. Le traitement hormonal de ménopause à base d'œstrogène et de progestatif fait appel à des doses d'œstrogène beaucoup plus basses que celles utilisées au cours des contraceptions orales.

La progestérone et une grande variété de progestatifs de synthèse sont adjoints à l'œstrogène dans les THM destinés aux femmes non hystérectomisées. Les progestatifs sont généralement administrés par voie orale, mais il existe également des associations œstroprogestatives administrables sous forme de patchs. La tibolone constitue un THM à part, administré seul, car il s'agit d'un progestatif qui a une activité à la fois œstrogénique et androgénique.

On distingue plusieurs modalités de prise pour les THM œstroprogestatifs. Avec les traitements séquentiels, le progestatif est pris en fin de mois pendant 10 à 14 jours et l'œstrogène est pris pendant 21 à 25 jours par mois ou en continu. Ces traitements

restaurent artificiellement les règles. En revanche, les traitements combinés où œstrogène et progestatif sont prescrits ensemble, sur 25 jours par mois ou sans interruption, ne s'accompagnent pas de règles.

Si la prévalence d'utilisation des THM fluctue selon les pays, on retrouve également une grande variation des types de THM utilisés. Alors qu'aux États-Unis, le THM largement majoritaire est une association d'œstrogènes équinés administrée par voie orale (CEE) avec un progestatif de synthèse, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), chez les femmes non hystérectomisées (138). L'utilisation d'œstrogènes par voie transdermique est restée faible après la rupture de 2002, ne représentant que 10 % des prescriptions 2003. En Europe, les prescriptions sont plus diverses. On trouve principalement de l'œstradiol par voie orale associé à un progestatif dérivé de la testostérone (acétate de noréthistérone, lévonorgestrel). En France, les traitements prescrits sont plutôt le 17-œstradiol associé à de la progestérone ou des progestatifs peu androgéniques (norpregnanes notamment). Le développement des progestatifs et l'emploi répandu de la voie d'administration transdermique pour les œstrogènes sont une spécificité française. De même, des traitements contenant de la progestérone micronisée sont prescrits en France alors qu'elle est très peu utilisée en dehors de ce pays.

- Bénéfices

Les fluctuations puis la forte diminution des taux d'œstrogènes circulants lors de la ménopause favorisent l'apparition d'un syndrome climatérique marqué principalement par des bouffées vasomotrices, mais également des sueurs, des douleurs articulaires, des troubles génito-urinaires, des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil... (139). Le THM vise à compenser la baisse des taux d'hormones circulants par l'administration d'hormones exogènes, notamment l'œstrogène. Leur efficacité a été démontrée sur la diminution des symptômes du syndrome climatérique (140). La prise de THM permet également de diminuer l'ostéoporose apparaissant à la ménopause et les fractures qui y sont liées (141). De plus, l'utilisation de THM semble réduire le risque de cancers colorectaux de l'ordre de 20 % (142).

- Risques

Risque cardiovasculaire

À la suite des premières études épidémiologiques, le THM était considéré comme bénéfique sur le risque cardiovasculaire et il était prescrit en prévention cardiovasculaire.

Puis, est publiée en 2002, l'étude WHI, menée sur 16608 femmes âgées de 50 à 79 ans, ménopausées non hystérectomisées, et évaluant l'effet de l'utilisation d'œstrogènes conjugués équins associés à l'acétate de médroxyprogestérone, traitement alors majoritairement utilisé aux États-Unis sur le risque cardiovasculaire et de cancers (136). Au bout de 5,2 années de suivi, l'essai fut prématurément arrêté du fait d'une augmentation du risque de cancer du sein, de pathologie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse profonde.

Depuis, ces résultats ont été remis en cause par des études plus récentes et l'analyse de sous-population de l'étude WHI. En effet, les femmes de WHI étaient souvent obèses, avec une moyenne d'âge élevée, dont un grand nombre était à plus de 10 ans de ménopause. La notion de fenêtre d'intervention du traitement hormonal de la ménopause sur ses effets positifs ou délétères a alors été évoquée (143).

En 2012, ont été présentés les résultats de l'étude KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) (144). Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo qui a duré 4 années. Elle a inclus 727 femmes de 42 à 58 ans avec une moyenne d'âge de 52 ans à l'inclusion (contre 63 ans pour la WHI) réparties en 3 groupes : un groupe placebo, un groupe traité par œstrogènes faibles doses par voie orale associés à de la progestérone et un groupe par œstrogènes par voie transdermique associés à de la progestérone. L'athérome, évalué selon l'épaisseur intima-média carotidienne (mesurée par ultrasons) et les calcifications des artères coronaires (évaluées par tomographie), n'a pas été aggravé par le THM. De même, il n'y avait pas de modification tensionnelle quelle que soit la voie d'administration. Les œstrogènes par voie orale ont été associés à une augmentation du HDL-cholestérol et une diminution du LDL-cholestérol, mais à une augmentation des triglycérides. Les œstrogènes par voie percutanée n'ont pas modifié le profil lipidique. Dans les groupes THM, il y a eu un effet positif du traitement sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, l'humeur, la sexualité et la densité osseuse. L'étude KEEPS a souligné l'intérêt du THM chez les femmes en début de ménopause. Elle a conforté le rôle important de la dose d'œstrogènes, de la voie d'administration et du type de progestatif utilisé.

En octobre 2012, a été publiée une étude randomisée danoise : THM versus placebo chez 1 006 femmes avec un âge moyen à l'inclusion de 50 ans. Le THM a été prescrit dès l'installation de la ménopause (145). Les auteurs ont conclu qu'après 10 ans de traitement hormonal, les femmes traitées dès l'installation de la ménopause présentaient un risque réduit de mortalité toute cause, d'accidents cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde, sans risque augmenté de cancer, de thromboses veineuses ou d'accident vasculaire cérébral (AVC).

En 2016, l'essai randomisé ELITE a analysé l'utilisation d'œstrogènes par voie orale avec gel de progestérone intravaginal 12 jours par mois versus placebo chez 643 femmes en bonne santé randomisées selon le délai depuis la ménopause (moins de 6 ans et plus de 10 ans) (146). Le critère de jugement était l'épaisseur intima-média carotidienne (mesurée par ultrasons) et les calcifications des artères coronaires (évaluées par tomographie). Un ralentissement de l'athérosclérose subclinique carotidienne était observé lorsque le traitement est initié dans les 6 ans de ménopause soulignant à nouveau le rôle de la fenêtre d'intervention.

Enfin, une méta-analyse a démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire et globale chez femmes traitées par THM avant 10 ans de ménopause (147).

Ainsi, les publications les plus récentes tendent à montrer que des doses habituelles d'œstrogènes n'augmentent pas voire peuvent diminuer le risque cardiovasculaire chez les femmes en bonne santé de moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause. Les œstrogènes auraient un rôle préventif s'ils sont pris dès l'installation de la ménopause, avant la constitution des plaques d'athérome avec risque de rupture de plaque. À l'inverse, les œstrogènes auraient un effet négatif et aggravant lorsque le traitement est institué à distance de la ménopause alors que les plaques d'athérome sont déjà constituées (Figure 18) (148).

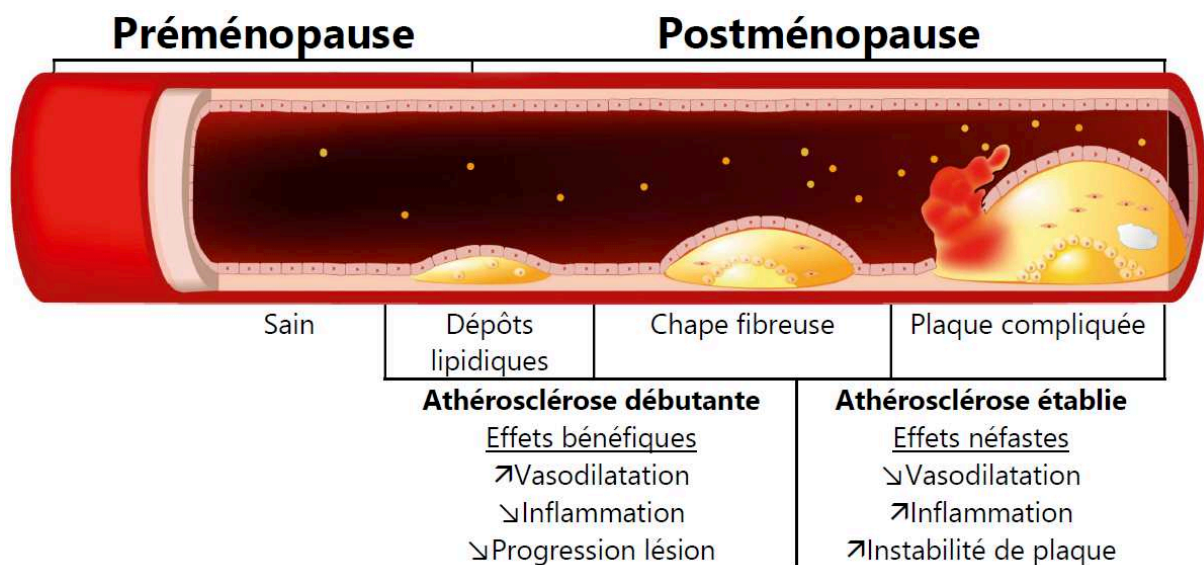


FIGURE 18. EFFETS DES ŒSTROGENES SUR L'HISTOIRE NATURELLE DE L'ATHEROSCLEROSE (148).

Autres risques

Le THM est associé à une augmentation du risque thromboembolique veineux avec la voie orale (149). De même, le risque de cancer du sein est augmenté notamment après 5 ans d'utilisation (142). Des associations positives ont également été trouvées pour le

cancer de l'ovaire et de l'endomètre (142). La prise combinée d'un progestatif réduit ce risque de cancer de l'endomètre, d'autant plus que cette prise est continue (150). C'est pourquoi les œstrogènes seuls ne sont désormais prescrits qu'aux femmes hystérectomisées qui n'ont plus d'endomètre.

- Recommandations

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est recommandé en première intention pour les symptômes climatiques liés à la carence œstrogénique. L'option d'un THM doit être une décision individuelle fondée sur un objectif de qualité de vie prenant en compte la balance bénéfices-risque (Tableau 7) (139, 151, 152).

TABEAU 7. BALANCE BENEFICES-RISQUES DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (139).

Organes	Bénéfices	Risques
Syndrome climatérique	↳ bouffées de chaleur ↳ sécheresse vaginale ↳ troubles de l'humeur ↳ troubles du sommeil ↳ arthralgies - Amélioration de la sexualité	
Os	↳ ostéoporose ↳ fractures ostéoporotiques (vertèbres et col du fémur)	
Cœur	↳ probable du risque d'IDM chez femmes récemment ménopausées sans facteur de risque cardiovasculaire - Peu d'informations avec la voie percutanée	↗ risque d'IDM la première année de traitement avec le THM par voie orale
Cerveau	Peu d'informations avec la voie percutanée	↗ risque d'AVC avec le THM par voie orale
Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire	Pas de modification du risque avec la voie percutanée	↗ risque TVP ou EP par voie orale
Cancer du sein		↗ risque après 5 ans d'utilisation
Cancer de l'endomètre		Pas de modification du risque si progestatif associé pendant au moins 12 jours par mois
Cancer de l'ovaire		↗ modéré du risque
Cancer du côlon	↳ du risque	

La décision d'instaurer le traitement doit tenir compte des facteurs de risque comme l'âge, la durée de la ménopause, les risques thromboemboliques, vasculaires (coronaropathie ou accident vasculaire cérébral) et de cancer du sein. Le THM devrait être prescrit à la dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible, en respectant la « fenêtre d'opportunité thérapeutique » de 10 ans après la ménopause ou avant l'âge de 60 ans. Le choix du type de THM se fait en fonction du profil, des antécédents et des préférences de la patiente, dans le but d'améliorer sa qualité de vie du point de vue physique, psychologique et sexuel (Figure 19) (139, 151, 152).

❶ Évaluation des symptômes vasomoteurs

Confirmer que les bouffées de chaleur et/ou les sueurs nocturnes affectent le sommeil ou qualité de vie.

❷ Évaluation des facteurs de risque

Confirmer qu'il n'y a pas de contre-indications absolues au traitement hormonal de la ménopause :

Cancer du sein ou de l'endomètre

Maladie cardiovasculaire (cardiopathie, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire)

Maladie hépatique active

Saignement vaginal non diagnostiqué

❸ Début du traitement hormonal de la ménopause

Recommander	Considérer avec prudence	Éviter
Âge < 60 ans et Début de la ménopause depuis moins de 10 ans et Faible risque de cancer du sein et de maladie cardiovasculaire	Âge ≥ 60 ans ou Début de la ménopause de plus de 10 ans ou Risque modéré de cancer du sein ou de maladie cardiovasculaire	Risque élevé de cancer du sein ou de maladie cardiovasculaire ou Âge ≥ 60 ans ou ménopause de plus de 10 ans et Risque modéré de cancer du sein ou de maladie cardiovasculaire

FIGURE 19. APPROCHE DECISIONNELLE POUR INSTAURER UN TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (152).

- Traitement hormonal de la ménopause et hypertension artérielle

L'effet du THM sur la PA est encore débattu. L'évaluation de l'impact précis du THM est rendue difficile par la grande offre de combinaisons d'œstrogène et de progestatif.

Études observationnelles

Les données issues des études observationnelles récentes n'ont pas toutes les mêmes conclusions quant à l'effet du THM sur la PA (153-156). La majorité d'entre elles concluaient à un effet neutre voire parfois une diminution de la PA (153, 154). Une métaanalyse de 2004 de ces études qui évaluaient la PA par mesure ambulatoire des 24 heures retrouvait plutôt une diminution de la PA par l'utilisation de THM (154). Il faut noter néanmoins que les THM utilisés dans ces études étaient essentiellement par voie transdermique. Cependant, dans une large étude de cohorte australienne plus récente, portant sur 43 405 femmes, le risque d'HTA était augmenté dans tous les groupes d'âge en cas d'utilisation récente ou passée de THM par rapport aux non-utilisatrices : <56 ans (OR ajusté 1.59, IC 99% 1.15-2.20) ; 56-61 ans (OR ajusté 1.58, IC 99% 1.31-1.90) ; 62-70 ans (OR ajusté 1.26, IC 99% 1.10-1.44) (155). Le risque augmentait avec la

durée d'utilisation du THM. Il n'y avait pas de distinction de la voie d'administration ou la formulation du THM.

Essais randomisés

De même, les résultats des essais randomisés concluent soit à l'absence d'effet ou un effet minime du THM sur la PA (144-146, 157, 158) soit à une majoration de la PA (136, 159-162) (Tableau 8). L'essai PEPI (Post-Menopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) a analysé 875 femmes ménopausées non hypertendues âgées de 45 à 64 ans randomisées sur l'utilisation de différents types de THM (CEE seul, combiné au MPA ou à la progestérone naturelle) versus placebo (157). Il n'y avait aucune différence sur les chiffres de PAS ou PAD à 3 ans dans les différents groupes. Il n'y avait également pas de différence significative sur la PA dans les essais KEEPS, DOPS, ELITE et EPAT (144-146, 158).

Dans l'essai WHI, l'utilisation d'œstrogènes équins conjugués (CEE) par voie orale avec ou sans progestatif type medroxyprogesterone (MPA) était associée à une augmentation du niveau de PA et du risque d'HTA chez les femmes ménopausées (136, 159-161). Il était observé une augmentation de la PAS de 1,5 mmHg à 2 ans dans le groupe utilisant une association CEE + MPA sans modification de la PAD et de 1,1 mmHg à 1 an ($p = 0,003$) dans le groupe utilisant un traitement par CEE seul versus placebo (136,159). Dans l'essai HERS mené chez des femmes ménopausées avec une coronaropathie, le traitement par CEE et MPA était également associé à une augmentation significative de la PAS (162).

Dans ces différents essais cliniques, les femmes étaient normotendues à l'inclusion. Il y a eu peu d'études chez les femmes hypertendues. L'effet du THM chez elles semble globalement neutre (83, 156, 163). Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats portant sur peu de femmes sans suivi prospectif, d'autant plus que les femmes hypertendues peuvent avoir des fluctuations tensionnelles liées au traitement de l'HTA.

TABEAU 8. EFFETS SUR LA PRESSION ARTERIELLE CHEZ LES FEMMES NORMOTENDUES DANS LES PRINCIPAUX ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES (83).

Étude	Année	N	Œstrogènes	Progestatifs	PAS	PAD
PEPI (157)	1995	175	CEE 0.625 mg/j	Aucun	=	=
		174	CEE 0.625 mg/j	MPA 10 mg/j		
		174	CEE 0.625 mg/j	MPA 2.5 mg/j		
		178	CEE 0.625 mg/j	Progestérone 200 mg/j		
HERS (162)	1998	1380	CEE 0.625 mg/j	MPA 2.5 mg/j	↗	=
WHI (136)	2002	8506	CEE 0.625 mg/j	MPA 2.5 mg/j	↗	=
WHI-CEE seul (159)	2004	5310	CEE 0.625 mg/j	Aucun	↗	=
EPAT (158)	2005	222	E2 1 mg	Aucun	=	=
KEEPS (144)	2012	230	CEE 0.45 mg/j	Progestérone 200 mg/j	=	=
		222	E2 transdermique 50 µ/jour			
DOPS (145)	2002	502	E2 2 mg	Noréthistone 1 mg	=	=
				Aucun		
ELITE (146)	2016	643	E2 1 mg	Aucun	=	=

N : nombre de femmes sous traitement hormonal, CEE : œstrogènes conjugués équins, E2 : œstradiol, MPA : l'acétate de médroxyprogestérone, PAS : pression artérielle systolique, PAD pression artérielle diastolique

Voie transdermique

La voie transdermique de l'œstrogène pourrait avoir une influence sur les effets du THM sur la PA, comme le souligne l'étude KEEPS. Cependant, cette voie d'administration a été peu souvent étudiée par rapport à la voie orale (83, 163). Seulement de petits essais randomisés incluant des faibles effectifs de femmes ont évalué la voie d'administration transdermique de l'œstrogène. Cette voie semble être associée à une discrète, mais significative diminution de la PA en particulier diastolique (164-166). L'analyse groupée des études randomisées ne retrouvait pas de modifications de la PA en mesure clinique, mais une diminution de la PA en mesure ambulatoire de 4 à 5 mmHg de la PAS et 2 à 3 mmHg de la PAD avec l'œstradiol transdermique versus placebo aussi bien chez les normotendues que les hypertendues (83).

Progestatifs

De même, peu d'études ont analysé l'effet de différents progestatifs en association aux œstrogènes sur la PA. Les types de progestatifs sont multiples et leurs effets peuvent varier selon leurs propriétés pharmacocinétiques et leur voie d'administration. Le type de progestatif varie selon les études et il semble que la progestérone ait un effet plutôt bénéfique sur la PA. Cela serait lié à un effet vasculaire direct et des propriétés diurétiques et d'inhibition du SRAA (83, 163, 167). Les autres progestatifs de synthèse ont été peu étudiés. Ils pourraient avoir un effet moins bénéfique, mais les études sont

peu nombreuses, de petits effectifs et avec des résultats non concordants (167). La drospirénone, un progestatif plus récent dérivé de la spironolactone avec des propriétés anti-aldostérone, pourrait avoir un effet bénéfique sur la PA chez les femmes normotendues et hypertendues (163, 167).

Mécanismes

Les mécanismes par lesquels les œstrogènes agiraient sur la PA sont inconnus. Ils pourraient impliquer une exposition du foie à des doses supraphysiologiques d'œstrogènes entraînant des taux élevés d'angiotensinogène et de marqueurs inflammatoires tels que la CRP (83, 163, 167). La voie transdermique en évitant ce premier passage hépatique n'aurait ainsi pas d'effet sur le SRAA et donc sur la PA.

Synthèse

Les effets du THM sur la PA semblent donc plutôt neutres ou minimes. Des effets différentiels existent probablement selon la voie d'administration, les doses utilisées, le type d'œstrogène, et le type de progestatif en cas de traitement combiné. Des études de petit effectif suggèrent un effet bénéfique sur la PA particulièrement en cas de voie percutanée, mais les données sont insuffisantes pour être concluantes. Il n'y a pas actuellement d'indication pour la prévention cardiovasculaire (139, 151, 152). Le THM pourrait donc être prescrit avec précaution en cas d'HTA non compliquée et contrôlée en favorisant la voie transdermique. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les effets du THM sur le risque d'HTA en prenant en compte la voie d'administration et la formulation.

II.4. Pathologies utérines bénignes et hypertension artérielle

II.4.1. Hystérectomie et ovariectomie

- **Hystérectomie**

L'hystérectomie, ablation chirurgicale de la totalité ou d'une partie de l'utérus, est une des interventions gynécologiques les plus fréquentes. Toutefois, le taux d'hystérectomie varie d'un pays à l'autre (168). Ainsi, le nombre d'hystérectomies est estimé à 65 000 en France chaque année alors qu'il est de plus de 600 000 aux États-Unis (168,169). L'incidence de l'hystérectomie augmente avec l'âge jusqu'à un pic vers 40-50 ans. De moins en moins d'hystérectomies sont réalisées en France, selon l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES) (170). Cela peut s'expliquer par l'apparition de nouveaux traitements médicamenteux ou mini-invasifs conservateurs (171).

L'hystérectomie est recommandée en dernier recours en l'absence d'autres possibilités thérapeutiques. Les indications sont le plus souvent bénignes. Les pathologies nécessitant une hystérectomie sont ainsi principalement les fibromes utérins (environ 30% des hystérectomies), les ménométrorragies abondantes non jugulées par les traitements médicamenteux (20%), et l'endométriose (20%) (172). Plus rarement, il s'agit d'un prolapsus utérin, de douleurs pelviennes chroniques invalidantes ou de complications obstétricales. Ainsi, les pathologies non malignes représentent 90% des indications d'hystérectomie, les cancers gynécologiques représentant les 10% restants (173). Le nombre d'hystérectomies pour des indications d'endométriose a considérablement augmenté ces dernières années, plus que pour les autres indications. Ceci témoigne probablement d'une incidence plus élevée et d'une amélioration des moyens de diagnostiquer cette maladie.

- **Ovariectomie**

Certaines pathologies nécessitent l'ablation chirurgicale d'un ou des deux ovaires. Une ovariectomie est ainsi indiquée en cas de grossesse ectopique, d'endométriose, de kyste, de tumeurs bénignes ou malignes ou de cancer du sein.

L'ablation des ovaires peut également être indiquée lors d'une hystérectomie. Historiquement, l'ovariectomie bilatérale était fréquemment pratiquée chez les femmes subissant une hystérectomie pour une pathologie utérine bénigne à visée prophylactique du cancer de l'ovaire. Des données récentes de la littérature ont remis en cause cette pratique par la découverte d'un risque à long terme pour la santé globale (174, 175). Il est ainsi actuellement recommandé de privilégier la conservation ovarienne en cas d'hystérectomie pour pathologies non malignes de l'utérus, particulièrement avant 50 ans, en dehors de la présence d'un risque génétique de cancer de l'ovaire ou autres cas particuliers (176, 177).

L'ovariectomie bilatérale est donc moins fréquemment associée à l'hystérectomie. Cependant, la proportion de femmes subissant une ovariectomie bilatérale lors d'une hystérectomie reste élevée et varie selon les pays allant de 54% aux États-Unis et 30% en Australie à 12% en Allemagne et 22% au Danemark (168). Cette proportion augmente avec l'âge de la femme subissant l'hystérectomie. Une étude américaine réalisée de 2013 à 2014 retrouvait un taux d'ovariectomie bilatérale associée à l'hystérectomie encore élevé puisque concernant 44% des femmes de moins de 51 ans. Si ce taux a diminué ces dernières années, il restait encore trop souvent des ovariectomies inappropriées (38%) (178).

- Bénéfices et risques à long terme

Le rationnel de l'ovariectomie bilatérale associée à l'hystérectomie est de diminuer fortement le risque de cancer de l'ovaire, de cancer du sein et le risque d'une chirurgie ovarienne future (174, 175, 179, 180).

Cependant, l'ovariectomie bilatérale est associée à divers risques à long terme pour la santé des femmes (174, 175, 179-183). Il a ainsi été observé une augmentation de la mortalité toute cause, du risque cardiovasculaire et d'AVC, d'insuffisance rénale, de dépression et anxiété, d'ostéoporose et d'altération de la fonction sexuelle (174). L'ovariectomie bilatérale a notamment été associée à une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires et de la mortalité cardiovasculaire chez les femmes de moins de 50 ans (179-183). Ainsi, dans la Nurses' Health Study, l'ovariectomie bilatérale associée à l'hystérectomie doublait le risque d'évènement cardiovasculaire avant 50 ans par rapport à la conservation ovarienne (179). Après 50 ans, les données sont moins claires (179-184). L'utilisation d'un THM réduirait le risque cardiovasculaire associé à l'ovariectomie (179,182).

Les effets de l'hystérectomie en elle-même sans ovariectomie ont été peu étudiés. Une vaste étude portant sur la population suédoise a analysé l'association entre l'hystérectomie avec ou sans ovariectomie et le risque cardiovasculaire. Chez les femmes de moins de 50 ans, l'hystérectomie sans ovariectomie était associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (coronaropathie, AVC et insuffisance cardiaque) par rapport aux femmes sans hystérectomie ni ovariectomie (HR 1.18, IC 95% 1.13–1.23) (185). Cette association n'était pas observée chez les femmes de plus de 50 ans. Dans la WHI, l'hystérectomie était associée à un risque majoré de maladies cardiovasculaires indépendamment de l'ovariectomie, mais ce risque devenait non significatif après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire et les facteurs démographiques. Ce résultat suggère que l'association entre hystérectomie et maladies cardiovasculaires est liée au profil de risque cardiovasculaire défavorable des femmes devant subir une hystérectomie, plus souvent obèses ou hypertendues (186).

L'hypothèse pour expliquer le lien entre hystérectomie, ovariectomie et le risque cardiovasculaire est la perte de la fonction ovarienne et la carence œstrogénique qui en découle liée à l'ovariectomie ou la perte de la perfusion collatérale des ovaires en cas d'hystérectomie seule (183, 187). L'utérus pourrait également avoir un effet paracrine et endocrine sur les ovaires (188)

- Risque d'hypertension artérielle

Il y a peu d'études sur le risque d'HTA associé à l'hystérectomie et l'ovariectomie.

Une association positive entre l'hystérectomie avec ou sans ovariectomie a été observée dans certaines études (189-192), mais pas dans d'autres (193). Dans une étude cohorte taiwanaise portant sur 6674 femmes hystérectomies de moins de 50 ans, le risque d'HTA incidente était augmenté chez ces femmes par rapport aux témoins (HR 1.35, IC95 % 1.27-1.44) (191). Dans une autre étude cas-témoins, le risque d'HTA était majoré chez les femmes ayant subi une hystérectomie avec conservation ovarienne comparé aux contrôles appariés sur l'âge (HR 1.13 ; IC95 % 1.03-1.25), particulièrement chez les plus jeunes (192). À l'inverse, dans l'étude SWAN, portant sur 1 769 femmes ménopausées, la PAS n'était pas significativement différente après 11 ans de suivi et après ajustement sur les facteurs confondants entre les femmes hystérectomisées avec ou sans ovariectomie et les femmes sans hystérectomie ni ovariectomie (193).

Concernant l'association entre hystérectomie et HTA, les résultats des études existantes sont donc conflictuels et le plus souvent issus de petites études sans suivi prospectif et sans prise en compte de l'ensemble des facteurs de confusion potentiels, notamment l'obésité plus fréquente chez les femmes subissant une hystérectomie (186, 194, 195) et la prise détaillée de THM.

Encore moins d'études sont disponibles sur le lien entre HTA et ovariectomie.

Une étude portant sur 18 femmes avec mesure de la PA avant et 1 mois après une ovariectomie bilatérale retrouvait une élévation de la PA mesurée sur 24 heures (196). Une autre étude portant sur plus de 500 femmes ne retrouvait pas de différence sur l'évolution de la PA après 16 ans de suivi entre les femmes avec ovariectomie et les femmes avec une ménopause naturelle (197). Dans l'étude HUNT-2, comparant 263 femmes de moins de 50 ans ayant subi une ovariectomie bilatérale et 789 femmes contrôles, il était retrouvé une augmentation du syndrome métabolique chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale. Cependant, cette différence s'expliquait par l'augmentation de l'obésité plutôt que de la PA (198).

Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour analyser précisément le lien entre ovariectomie et hystérectomie.

II.4.2. Endométriose

- **Généralités**

L'endométriose est fréquente puisqu'il est estimé que 10% des femmes en activité génitale en sont atteintes (199, 200).

Il s'agit d'une pathologie gynécologique bénigne caractérisée par la présence de tissu endométrial fonctionnel (glande et stroma) en dehors de l'utérus. Différents organes

peuvent être touchés, principalement le péritoine pelvien et les ovaires. Les lésions se comportent comme du tissu utérin. Elles sont œstrogène-dépendantes et à l'origine d'une hémorragie cyclique et d'une inflammation chronique, responsables de la symptomatologie et des complications gynécologiques (200).

Bien qu'il existe des formes asymptomatiques de l'endométriose, les symptômes induits par l'endométriose sont le plus souvent des douleurs, notamment pendant les règles ou lors des rapports sexuels, et une infertilité (200, 201). Leur sévérité n'est pas forcément corrélée à l'étendue des lésions induites par la maladie. À ce jour, l'absence de test de dépistage non invasif fiable explique un retard diagnostic fréquent. Un examen clinique et une échographique permettent de détecter une endométriose, mais le diagnostic définitif doit passer par l'analyse du tissu endométrial prélevé au cours d'une chirurgie (202).

La physiopathologie de l'endométriose reste encore mal connue. L'hypothèse principale est celle de l'implantation de matériel utérin provenant du reflux menstruel via les trompes (203). D'autres facteurs notamment génétiques, immunologiques et environnementaux peuvent expliquer l'incapacité du système immunitaire à éradiquer les lésions d'implantation, qui peuvent régresser, stagner ou évoluer (204).

Le traitement à visée symptomatique est un traitement hormonal destiné à supprimer les règles (contraceptifs œstroprogestatifs monophasiques en continu, progestatifs, danazol ou analogues de la GnRH). Ce traitement réduit les douleurs liées à la réponse hormonale des lésions d'endométriose et peut permettre de stabiliser les lésions, mais ne permet pas leur élimination totale. La chirurgie est le seul traitement permettant l'élimination complète des lésions associées à l'endométriose. Elle est pratiquée en cas de symptômes invalidants et/ou d'infertilité. Les progrès chirurgicaux permettent des opérations de plus en plus conservatrices des tissus sains et de moins en moins invasives. Grâce à la chirurgie, les symptômes douloureux peuvent disparaître pendant de nombreuses années, voire totalement. La difficulté chirurgicale est cependant amplifiée dans le cas de petites lésions disséminées ou quand l'intervention induit un rapport risque/bénéfice défavorable, avec par exemple un risque d'incontinence (202, 205).

- **Risque cardiovasculaire**

De récentes études ont montré que les femmes porteuses d'une endométriose étaient plus à risque de développer différents types de cancers (notamment le cancer de l'ovaire), certaines maladies auto-immunes, de l'asthme ou d'autres pathologies atopiques (206). De même, ces femmes présenteraient un risque majoré de maladies cardiovasculaires.

Il a ainsi été trouvé dans la Nurses' Health Study II que les femmes présentant une endométriose confirmée par laparoscopie avaient un risque augmenté d'infarctus du

myocarde (RR 1.52 ; IC 95% 1.17 – 1.98), d'angor confirmé par angiographie (1.91 ; 1.59–2.29), de revascularisation coronaire (1.35 ; 1.08–1.69), ou de ces trois critères combinés (1.62 ; 1.39–1.89) (207). Ce risque relatif était d'autant plus important que la femme était jeune. Cette association était en partie expliquée par le traitement par hystérectomie et ovariectomie et l'âge précoce à la chirurgie.

D'autres études ont observé une dysfonction endothéliale et des lésions d'athéromatose subclinique plus fréquentes chez les femmes avec une endométriose avec cependant des résultats inconstants selon les études (208-210).

- **Risque d'hypertension artérielle**

Une seule étude prospective a analysé l'association entre endométriose et HTA. Dans une cohorte de 116 430 participantes, les femmes avec une endométriose confirmée par laparoscopie avaient un risque majoré d'HTA par rapport aux femmes saines (RR 1.14, IC 95% 1.09–1.18) (211).

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer une association entre endométriose et HTA. L'endométriose est associée à une inflammation chronique locale et systémique. Il a ainsi été retrouvé un taux plus élevé de différents facteurs inflammatoires dans le liquide péritonéal et le sang des femmes atteintes d'endométriose comparés aux contrôles (206, 212). Or, l'inflammation joue un rôle dans le développement de l'HTA en favorisant le remodelage vasculaire. Plusieurs études ont montré que les patients hypertendus avaient des taux élevés de marqueurs d'inflammation plasmatiques comparés aux normotendus (27, 213-215). Ainsi, l'inflammation chronique systémique chez les femmes atteintes d'endométriose peut les prédisposer au développement de l'HTA. Les traitements de l'endométriose peuvent également favoriser l'HTA comme l'hystérectomie, l'ovariectomie, la prise de traitements hormonaux ou antalgiques (190-192, 216).

II.4.3. Fibromes utérins

- **Généralités**

Les fibromes utérins aussi appelés léiomyomes sont des masses bénignes se développant au niveau du muscle utérin. Leur survenue est fréquente puisqu'elle affecte près d'une femme sur deux après 35-40 ans (218). Il s'agit ainsi de la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme en préménopause. Ils se développent en général chez la femme entre 30 et 50 ans, au cours de la période d'activité génitale, en taille et en nombre variables. Parfois, ils se forment plus précocement, en raison de facteurs familiaux héréditaires favorisant. Les autres facteurs associés à un risque accru de développer un fibrome utérin sont la ménarche précoce, l'utilisation d'une

contraception orale avant 16 ans, un IMC élevé, la nulliparité et l'origine africaine. Au contraire, l'utilisation d'une contraception par progestatif seul et la multiparité diminuent le risque de fibrome (217).

Les fibromes sont constitués de matrice extracellulaire et de cellules monoclonales provenant du myomètre, couche musculuse interne de la paroi de l'utérus (218). Leur étiologie n'est pas connue, mais impliquerait des facteurs génétiques (217). De plus, ils sont sensibles aux effets des hormones stéroïdes sexuelles favorisant leur croissance (219).

La présentation clinique est variable allant de l'absence de symptômes le plus souvent à des symptômes récurrents et altérant la qualité de vie à type de douleurs et saignements (219). La symptomatologie dépend de la localisation, de la taille et du nombre des fibromes. Ils peuvent être rarement source d'anémie ou d'infertilité (217).

Lorsqu'il est symptomatique, il justifie un traitement dont le choix dépendra de l'âge, du désir de grossesse, de l'importance des symptômes et complications et du type de fibrome (nombre, localisation, volume) (217, 220).

Les traitements médicamenteux sont utilisés en première intention et comprennent :

- Les progestatifs par voie orale ou par dispositif intra-utérin. Ils permettent de diminuer les saignements, mais n'ont pas d'impact sur la taille du fibrome.
- Les analogues de la gonadolibérine (GnRH) en injections intramusculaires qui permettent de réduire le volume du fibrome en freinant la production d'œstrogènes. Ils sont indiqués en cas de fibromes très volumineux, ou entraînant des saignements à l'origine d'une anémie. Leur action est temporaire et ils sont utilisés avant la chirurgie destinée à enlever le fibrome utérin ou dans l'attente de la disparition spontanée des symptômes lors de la ménopause. Ils présentent de nombreux effets secondaires.
- Des médicaments pour diminuer les saignements en agissant sur la coagulation comme l'acide tranexamique.
- Des traitements antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (217, 220).

L'intervention chirurgicale est le traitement le plus efficace des fibromes utérins. Elle est nécessaire lorsque le fibrome est responsable d'hémorragies, de douleurs très importantes, d'infertilité ou en cas de fibromes trop volumineux (217, 220). Selon le nombre de fibromes, leur localisation et leur taille, il sera réalisé soit une myomectomie, consistant à retirer le ou les fibromes tout en conservant l'utérus, mais avec un risque d'apparition de nouveaux fibromes dans 20% des cas environ, soit l'hystérectomie, seul traitement définitif. L'embolisation des artères utérines, consistant à obstruer certaines

artères qui vascularisent le fibrome utérin par l'injection d'un produit, peut être proposée dans certains cas en alternative à la chirurgie. Le fibrome n'est alors plus vascularisé et diminue de volume progressivement permettant d'atténuer les symptômes (217, 220).

- **Risque d'hypertension artérielle**

Peu d'études se sont intéressées au lien entre fibromes et HTA. Il s'agit d'études observationnelles transversales de petits effectifs. Elles concluaient globalement à un risque augmenté d'HTA en cas de fibrome utérin (221-225).

Dans une étude rétrospective portant sur 543 femmes traitées par hystérectomie pour une pathologie bénigne, les femmes dont l'indication était un fibrome utérin avaient un risque plus important d'HTA par rapport aux femmes opérées pour d'autres indications (OR 1.8, IC 95% 1.2-2.7) (221). De même, dans une étude transversale danoise, les femmes traitées chirurgicalement pour fibrome avaient un risque d'HTA majoré par rapport aux femmes opérées pour d'autres indications gynécologiques bénignes indépendamment de l'âge et de l'IMC (223). Dans la cohorte CARDIA composée de 972 femmes âgées de 35 à 49 ans, la présence de fibrome utérin était associée à une plus grande fréquence d'HTA comparé à son absence (225). Cependant, certaines études n'ont pas observé de majoration du risque d'HTA chez les femmes porteuses d'un fibrome utérin (194).

L'association entre HTA et fibromes utérins est donc encore incertaine. Il existe cependant des arguments biologiques rendant plausible cette association. Des voies physiopathologiques impliquant inflammation, dysfonction vasculaire et formation de plaques seraient communes au développement des fibromes utérins et de l'HTA (226-228). La prolifération de cellules musculaires au niveau de la paroi vasculaire impliquée dans le remodelage vasculaire présent dans l'HTA serait induite par des facteurs de croissance entraînant également la prolifération des cellules musculaires lisses dans le tissu utérin.

II.4.4. Syndrome des ovaires polykystiques

- **Généralités**

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la maladie hormonale la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. Il concerne 5 à 10% des femmes et constitue la première cause d'infertilité féminine (229).

Il est défini généralement par un syndrome clinique et non par la présence des kystes ovariens. Son nom provient de la première description de cette affection chronique par Stein et Leventhal en 1935 qui faisait état de la présence de kystes sur les ovaires des

patientes atteintes. Par la suite, les observations ont finalement conclu à la présence, non pas de kystes, mais d'une multitude de follicules au développement inachevé.

Le SOPK est dû à un dérèglement hormonal d'origine ovarienne et/ou hypophysaire. Il entraîne une production excessive d'androgènes, en particulier de testostérone. Il peut entraîner des troubles de l'ovulation avec des règles irrégulières, une hyperpilosité (hirsutisme), de l'acné, une alopécie et un « acanthosis nigricans » (taches foncées sur la peau). Il existe des formes plus ou moins sévères (229,230).

L'origine du déséquilibre hormonal conduisant au SOPK n'est pas clairement identifiée. Elle est très probablement multifactorielle impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. Les antécédents familiaux exposent une femme à une augmentation de 30 % du risque de développer la maladie (229).

Le SOPK entraîne des complications à long terme (229). Les taux d'œstrogènes sont élevés, ce qui augmente le risque d'hyperplasie endométriale et, finalement, de cancer de l'endomètre. L'hypersécrétion des androgènes par l'ovaire favorise le développement d'une adiposité qui prédispose à l'insulinorésistance. Le SOPK augmente le risque de syndrome métabolique (surpoids, dyslipidémie, hypertension artérielle, trouble de la glycémie), conduisant lui aussi à l'insulinorésistance puis au diabète et constituant un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Le risque des excès d'androgènes et ses complications peuvent être tout aussi élevés chez les femmes qui ne sont pas en surpoids que chez celles qui le sont.

À ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique, mais uniquement symptomatique. Il repose sur une modification de son hygiène de vie, la prise éventuelle de certains médicaments (contraception orale notamment), le suivi de possibles complications et la prise en charge de l'infertilité (229, 230).

- **Risque d'hypertension artérielle**

Peu d'études ont étudié la prévalence de l'HTA chez les femmes atteintes de SOPK et avec des résultats inconstants. Le risque d'HTA est probablement augmenté chez les femmes atteintes de SOPK, mais les résultats des études sont encore controversés (229).

L'HTA peut être, dans une large mesure, attribuée à l'obésité secondaire au SOPK. Certaines études ne retrouvent pas de différence en cas de SOPK comparativement à une population à IMC identique (231) alors que d'autres observent un risque d'HTA majoré indépendamment de l'IMC (232). Une étude portant sur 30 femmes atteintes de SOPK et 30 femmes contrôles retrouvait une augmentation de la PAD, mais pas de la PAS chez les femmes atteintes de SOPK (233).

Une méta-analyse des études existantes retrouvait une prévalence d'HTA après analyse groupée plus élevée que dans la population contrôle à la fois chez les femmes en âge de procréer et les femmes ménopausées (234). Le risque d'HTA était en revanche augmenté uniquement chez les femmes en préménopause (RR 1.70, IC 95% 1.43–2.07).

Le risque d'HTA associé au SOPK pourrait s'expliquer par l'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie et l'inflammation chronique secondaires au SOPK et entraînant une dysfonction endothéliale (229).

III. Justification et objectifs du travail doctoral

III.1. Résumé du contexte

Les MCV représentent la première cause de décès chez la femme. Elles sont ainsi responsables de 51% des décès chez les femmes en Europe et 30% en France (63-65). Ce problème de santé publique est d'autant plus inquiétant que l'incidence et la mortalité des MCV augmentent chez les femmes les plus jeunes. Compte tenu de l'importance de la morbi-mortalité cardiovasculaire féminine et ses enjeux de santé publique, il est essentiel d'améliorer les connaissances sur les spécificités du risque cardiovasculaire féminin pour une prévention et une prise en charge plus efficaces (87). Et ce d'autant plus que les femmes sont encore sous-représentées dans les études.

L'HTA est le premier facteur de risque cardiovasculaire dans le monde. Elle est ainsi responsable de 10,4 millions de décès par an soit 14,5% des décès mondiaux (2, 3, 6). Elle touche 26% de la population mondiale soit 972 millions de personnes, dont un tiers dans les pays développés, avec une prévalence en constante augmentation (2, 3, 6). En France, il s'agit de la pathologie chronique la plus fréquente touchant 31% de la population adulte âgée de 18 à 74 ans, avec 37% d'hypertendus chez les hommes et 25% chez les femmes (4).

L'HTA est responsable en grande partie de l'augmentation du risque cardiovasculaire des femmes particulièrement à la ménopause. De plus, elle a un impact plus délétère sur le risque d'événements cardiovasculaires chez la femme que chez l'homme (71-74). Les femmes hypertendues développent ainsi plus souvent des complications de l'HTA que les hommes hypertendus. La baisse de la PA permet une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les différentes études rapportent une réduction de 7% du risque de mortalité par coronaropathie et 10% par accident vasculaire cérébral pour une réduction de 2 mmHg de la PA systolique (1,59).

Malgré ce risque cardiovasculaire associé à l'HTA plus important chez la femme et les bénéfices liés à la baisse tensionnelle, il existe une évolution défavorable de sa prise en

charge en France (8, 60, 75). L'HTA est le plus souvent silencieuse et non diagnostiquée. Ainsi, une proportion encore trop importante d'hypertendus n'est aujourd'hui pas dépistée, ceux qui sont dépistés sont encore insuffisamment traités et les personnes traitées n'ont pas toujours une PA contrôlée (1,4-6,11-15); et cela concerne plus particulièrement les femmes (76,77). Ces dernières sont atteintes de plus en plus tôt d'HTA en raison d'une hygiène de vie plus défavorable notamment une augmentation de la prévalence de la surcharge pondérale et de l'obésité ainsi que de la sédentarité (78). Depuis 2006, en France, le niveau de PA a augmenté dans toutes les classes d'âge jusqu'à 64 ans chez les femmes. Il est observé une augmentation de la prévalence chez les femmes jeunes de 18-24 ans et une tendance à une augmentation chez les femmes de 57-64 ans (4,75). De plus, une moindre proportion de femmes hypertendues étaient traitées par antihypertenseurs et donc contrôlées en 2015 par rapport à 2006.

Ces données permettent de bien comprendre l'ampleur de l'enjeu de santé publique que représente la maladie, son diagnostic et son traitement. Il est donc essentiel de pouvoir l'identifier pour une prise en charge précoce en vue de diminuer les complications cardiovasculaires.

La femme présente des facteurs de risque spécifiques liés à sa vie hormonale et reproductive. En effet, les hormones féminines, notamment les œstrogènes, influencent la régulation de la PA (79-84). Leur rôle est lié à leurs effets sur le tonus vasomoteur, la fonction endothéliale, l'homéostasie sodique, l'hémodynamique rénale et la sensibilité du barorécepteur (79,84). Certains facteurs ont été identifiés tels que la prééclampsie et l'utilisation d'une contraception orale (92-99, 105-108). D'autres facteurs hormonaux et reproductifs ou certaines pathologies gynécologiques sont susceptibles d'être associés à l'HTA avec des données encore discordantes dans la littérature. L'identification de facteurs de risque d'HTA spécifiques chez la femme permettrait son dépistage chez les femmes à risque et donc son diagnostic et sa prise en charge précoce en vue de diminuer la morbidité et mortalité cardiovasculaire (87).

III.2. Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est d'étudier l'association entre différents facteurs hormonaux et reproductifs et les antécédents gynécologiques et le risque d'HTA incidente dans la large cohorte féminine E3N.

La thèse s'est déclinée en 3 sous-objectifs, répondant à un ensemble d'hypothèses à tester.

Objectif 1 : Étudier l'association entre hystérectomie avec ou sans ovariectomie, l'endométrieose et les fibromes utérins et le risque d'HTA incidente.

Objectif 2 : Étudier l'association entre la prise d'un THM, son type et sa voie d'administration et le risque d'HTA.

Objectif 3 : Étudier l'association entre l'âge à la ménarche, l'âge à la ménopause, durée de vie reproductive et le risque d'HTA.

Cette thèse s'inscrit au sein du projet cardiovasculaire E3N, fruit de la collaboration scientifique entre l'équipe E3N (INSERM 1018) et l'équipe d'accueil EA2694, mis en place en 2017 avec le soutien financier de la Fédération Française de Cardiologie. L'utilisation des données variées et complètes de la cohorte E3N nous a permis de mener ces analyses sur de grands échantillons et en limitant les biais liés aux facteurs sociodémographiques, d'hygiène de vie, ou cliniques.

En termes de santé publique, l'objectif général de ce travail est de contribuer à une meilleure compréhension des potentielles associations entre la vie reproductive et hormonale des femmes et le risque d'HTA. Cette recherche pourrait permettre de mieux identifier les individus à risque de développer une HTA pour améliorer le dépistage et la prévention et permettre une prise en charge plus précoce.

Chapitre 2 — Matériel et Méthodes

I. La cohorte prospective E3N

I.1. Présentation de la cohorte E3N

L'étude française E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale), est une étude de cohorte prospective menée auprès de 98 995 femmes volontaires, âgées de 40 à 65 ans, affiliées à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN) et qui résidaient en France métropolitaine au moment de l'inclusion en 1990 (235,236).

Le choix des femmes adhérentes à la MGEN a été motivé par la nécessité d'optimiser les chances de suivi à long terme, d'inclure des femmes capables de remplir régulièrement des questionnaires détaillés et de réduire le nombre de pertes de vue grâce à la mise à jour des fichiers de la MGEN.

La logistique de cette étude, de l'envoi des questionnaires, au recueil de l'information et à son analyse, est assurée par l'équipe « Générations et santé » du Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP, Inserm UMR 1018) implantée à l'Institut Gustave Roussy.

L'objectif initial de l'étude était d'étudier les facteurs de risque de cancers chez les femmes. Les principaux facteurs de risque étudiés sont de caractère hormonal, reproductif, alimentaire et lié au mode de vie. Les données collectées ont permis d'élargir cette problématique à d'autres maladies chroniques, telles que le diabète ou les maladies cardiovasculaires.

I.2. Cohortes associées

En 1993, E3N est devenue la composante française d'une vaste étude prospective européenne : European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC). Soutenue par le programme Europe contre le Cancer et pilotée par l'antenne cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), EPIC est aujourd'hui menée dans neuf pays outre la France, à savoir l'Allemagne, le Danemark, l'Espagne, la Grèce, l'Italie, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la Suède et la Norvège, rassemblant ainsi près de 300 000 personnes, moitié d'hommes et de femmes (237).

De plus, l'Étude Épidémiologique auprès des Enfants des Femmes E3N (E4N) a été mise en place et vise à prolonger l'étude E3N en suivant les membres de la famille des femmes E3N. L'objectif principal de l'étude E4N est d'étudier la santé en relation avec

l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement commun. La première génération (E4N-G1) est composée des 100 000 femmes E3N et des pères des enfants des femmes E3N dont 17 500 sont recrutées à l'heure actuelle (depuis début 2015). Le recrutement d'environ 50 000 enfants en 2018 a permis de constituer les effectifs de la deuxième génération (E4N-G2). Enfin, la troisième génération (E4N-G3) sera composée de plus de 20 000 petits-enfants et leur recrutement débutera en 2019 (238).

I.3. Recueil des données

I.3.1. Recrutement

Après une phase pilote initiée en janvier 1989 au sein de trois départements (le Nord, le Pas de Calais, et le Tarn-et-Garonne), l'étude nationale a été lancée en juin 1990. Sur les 500 000 femmes sollicitées initialement adhérentes à la MGEN, près de 100 000 ont accepté de participer. Les répondantes et non-répondantes avaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence (238). L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement.

I.3.2. Suivi

Depuis 1990, les participantes ont été suivies environ tous les deux ou trois ans par autoquestionnaires envoyés par courrier. À ce jour, douze questionnaires ont été envoyés aux participantes (Figure 20). En cas de non-retour d'un questionnaire de suivi, au moins deux relances postales ont été effectuées.

Le questionnaire initial (Q1) permettait de recueillir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques anthropométriques (taille, poids et silhouettes à différents âges), les antécédents médicaux et chirurgicaux, les éventuels antécédents familiaux de maladies, les facteurs reproductifs et hormonaux, l'utilisation de médicaments, le niveau d'activité physique et la consommation de tabac. Tous les questionnaires de suivi (Q2-Q9) comportaient des questions permettant de mettre à jour les informations sur l'état de santé et le mode de vie. Le deuxième questionnaire (Q2) détaillait plus précisément l'histoire reproductive et menstruelle (âge à la ménarche, âge à la première grossesse et à la ménopause, durée des cycles menstruels, nombre de grossesses, durée et issue des grossesses, allaitement, infertilité), la prise de traitements hormonaux et les antécédents de maladies gynécologiques bénignes (avec l'âge au diagnostic, la procédure de diagnostic et les éventuels traitements). Les troisième et huitième questionnaires (Q3 et Q8)

comportaient un questionnaire spécifique d'histoire alimentaire, et le quatrième questionnaire (Q4) a recueilli des mesures anthropométriques supplémentaires.

Les taux de réponses aux questionnaires sont restés relativement élevés tout au long du suivi, avec 87 % de réponses au second questionnaire (Q2), 84 % à Q3, 92 % à Q4, 89 % à Q5, 86 % à Q6, 85 % à Q7, 76 % à Q8, 79% à Q9, 80% à Q10 et 78% à Q11.

En plus des questionnaires destinés à l'ensemble des participantes, plusieurs questionnaires ponctuels destinés à collecter des données plus précises sur une exposition ou une pathologie, comme le diabète, ont été envoyés.

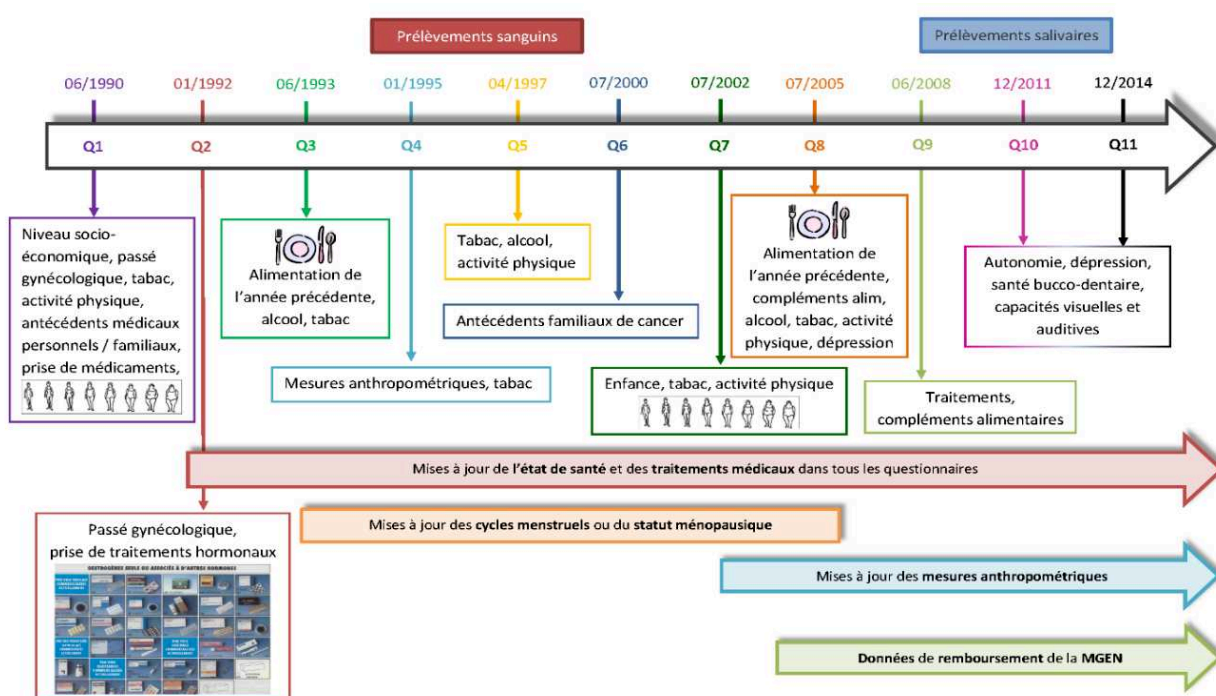


FIGURE 20. CHRONOLOGIE DES AUTOQUESTIONNAIRES E3N ET DONNEES RECUEILLIES.

1.3.3. Statut vital

Tous les trois mois, la MGEN fournit à l'équipe E3N des données sur le statut vital des participantes qui sont toujours adhérentes à cette mutuelle (plus de 98% des femmes). Le décès d'une participante peut également être rapporté par un membre de la famille, un médecin ou les services postaux. Lorsque l'on a connaissance d'un décès, un courrier est adressé à la mairie de la commune de naissance de la participante, afin d'obtenir la date et le lieu de ce décès. Un fichier des décès est adressé régulièrement au Cepi-DC (centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès rattaché à l'INSERM) pour obtenir les causes médicales de décès.

Les causes des décès survenus entre 1968 et 1978 sont codées à l'aide de la huitième révision de la codification CIM, les causes des décès survenus entre 1979 et 1999 à

l'aide de la neuvième révision et pour les causes des décès survenus depuis 2000 à l'aide de la 10e révision.

L'ensemble de ces étapes a permis de recueillir les causes de décès de 99,5 % des décès E3N survenus.

I.3.4. Données biologiques

Des échantillons sanguins ont été recueillis entre novembre 1994 et février 1999 chez 25 000 femmes volontaires. De plus, une biothèque d'échantillons de salive a été constituée entre novembre 2009 et mai 2011 auprès de 44 775 femmes n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin. Cette banque de matériel biologique est utilisée au sein d'études cas-témoins nichées dans le but d'analyser par exemple des biomarqueurs chez des sujets ayant développé une pathologie donnée au cours du suivi et chez des sujets indemnes.

I.3.5. Données de la MGEN

Tous les trois mois, la MGEN met à disposition de l'équipe E3N des données sur le statut vital des participantes et la mise à jour de leur adresse postale, limitant donc le nombre de perdues de vue (changement d'adresse, institutionnalisation, autre) (4,25 % perdues de vue en 2018, hors femmes décédées (13,06 %) ou ayant abandonné [arrêt volontaire de l'étude à la demande de la participante] (3,40 %).

Depuis le 1er janvier 2004, elle fournit également l'ensemble des données de remboursement comprenant tous les traitements remboursés, le nombre de passage aux urgences, le nombre de consultations en ville de généralistes et de spécialistes, le nombre d'actes médicaux par type de prescripteur, et le nombre d'actes paramédicaux. Concernant les traitements médicamenteux, il s'agit de médicaments achetés et prescrits sans garantie de la consommation effective du médicament.

II. Identification des cas d'hypertension artérielle

II.1. Source de l'information

Dans chaque questionnaire de suivi, il était demandé aux femmes d'indiquer si elles avaient une HTA, la date du diagnostic et la prise d'un traitement antihypertenseur.

À partir de 2004, la base de données de remboursement de la MGEN est devenue disponible pour 97.6% des participantes. Les médicaments antihypertenseurs considérés étaient les suivants :

– Antihypertenseurs [code Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) C02]

- Diurétiques [code ATC C03]
- Bêtabloquants [code ATC C07]
- Inhibiteurs calciques [code ATC C08]
- Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine [code ATC C09].

II.2. Définition des cas

Ont été considérées comme cas d'HTA les femmes ayant déclaré la présence d'une HTA et/ou la prise d'un traitement pour l'HTA. Lorsque la femme déclarait avoir une HTA, elle était considérée comme cas tout au long du suivi.

Dans la majorité des cas d'HTA, l'année et le mois du diagnostic étaient rapportés (69%). Pour les femmes avec le mois de diagnostic manquant (14%), il était imputé au mois de juin de l'année du diagnostic. Le délai médian entre la date de diagnostic et la date de réponse au premier questionnaire où l'HTA était déclarée était de 12 mois chez les femmes ayant déclaré une date de diagnostic. Ainsi, dans les cas où l'année de diagnostic était manquante (17%), la date de diagnostic de l'HTA était imputée à la date du premier remboursement d'un traitement antihypertenseur dans la base MGEN si disponible ou à 12 mois avant la date de réponse au questionnaire où l'HTA était rapportée pour la première fois.

La validité du diagnostic auto rapporté d'HTA a été évaluée dans la cohorte E3N en considérant la prise d'un traitement antihypertenseur à partir de son remboursement (239). La prise d'un traitement antihypertenseur à partir de la base de remboursement de la MGEN disponible à partir de 2004 chez 97.6% des participantes a été comparée au diagnostic déclaré d'HTA chez 46 254 participantes vivantes en 2004 et jusqu'à leur réponse au questionnaire Q9 (2008). La valeur prédictive positive du diagnostic autorapporté d'HTA était de 82% et la valeur prédictive négative de 84% (Tableau 9).

Parmi les 5 364 femmes n'ayant pas déclaré une hypertension artérielle, mais avec une prise d'un médicament antihypertenseur dans la base MGEN, 1728 (32,2%) présentaient une maladie cardiovasculaire pour laquelle le traitement a pu être prescrit.

TABEAU 9. DISTRIBUTION DES FEMMES SELON LE STATUT HYPERTENSIF DECLARE ET LA PRISE DE MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LA BASE MGEN (N= 46 254).

		Prise d'antihypertenseur — MGEN		Total
		Oui	Non	
Cas d'hypertension déclaré	Oui	9 879	2 135	12 014
	Non	5 364	28 876	34 240
Total		15 243	31 011	46 254

Valeur prédictive positive : 82

sensibilité : 65

Valeur prédictive négative : 84%

spécificité : 93

III. Recueil des données gynécologiques, obstétricales et hormonales

III.1. Âge à la ménarche

L'âge à la ménarche a été recueilli dans les deux premiers questionnaires (Q1 et Q2).

III.2. Durée des cycles menstruels

La durée des cycles menstruels a été collectée une première fois à l'inclusion. Les femmes étaient invitées à déclarer la durée d'un cycle habituel (hors période de contraception orale et péri-ménopause) et d'un cycle avant 17 ans. Au second questionnaire (Q2), la durée des cycles était demandée pour trois périodes : avant la première grossesse à terme, entre chaque grossesse et depuis la dernière grossesse. En cas d'absence de grossesse, ces périodes correspondaient à 20-24 ans, 25-40 ans et après 40 ans. La durée du cycle menstruel était ensuite actualisée dans les questionnaires de suivi.

Dans ce projet doctoral, nous avons pris en compte une durée de cycle unique sur l'ensemble de la vie reproductive correspondant aux durées reportées pour la période intermédiaire, entre les grossesses ou entre 25 et 40 ans en l'absence de grossesse. La variable a été catégorisée selon des cycles menstruels de 24 jours, 25-31 jours, ou 32 jours.

III.3. Grossesses

Le nombre d'enfants, de grossesses menées à terme, de grossesses multiples, de fausses couches, de grossesses extra-utérines et d'enfants mort-nés ainsi que l'âge à la première grossesse à terme ont été demandés aux femmes au sein des questionnaires Q1 (1990) et Q2 (1992). La parité était définie par le nombre d'enfants

nés vivants. Au sein du questionnaire Q2 les femmes pouvaient également rapporter pour chaque grossesse la durée d'allaitement éventuel (en mois). La durée d'allaitement cumulée est la somme des durées d'allaitement de chaque grossesse.

III.4. Statut ménopausique et âge à la ménopause

Des informations sur le statut ménopausique et l'âge à la ménopause ont été recueillies à chaque questionnaire depuis 1990.

Une femme était considérée comme non ménopausée si elle se déclarait non ménopausée, réglée sans utiliser de traitement hormonal ou réglée sous pilule contraceptive ou sous progestatif seul.

Étaient considérées comme ménopausées les femmes ayant déclaré être ménopausées, prendre un traitement hormonal de la ménopause, ne pas avoir eu de règles depuis plus d'un an sans traitement progestatif seul continu et sans hystérectomie ou avoir subi une ovariectomie bilatérale ou une chimiothérapie/radiothérapie ayant provoqué un arrêt définitif des règles.

Chez les femmes ménopausées, la ménopause était qualifiée d'artificielle si elle faisait suite à une ovariectomie bilatérale, à une radiothérapie ou à une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles. En revanche, la ménopause était considérée comme naturelle dans le cas où la participante le spécifiait ainsi directement dans les questionnaires ou si elle était réglée sous THM.

Une fois le statut ménopausique de la femme établi, nous avons déterminé l'âge de la ménopause en utilisant les informations suivantes par ordre décroissant de priorité :

- 1)** l'âge d'arrêt définitif des règles si celui-ci avait lieu avant toute prise de THM
- 2)** l'âge au moment d'une éventuelle ovariectomie bilatérale, d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles, si ces interventions avaient eu lieu avant l'arrêt définitif des règles et avant toute prise de THM
- 3)** l'âge autodéclaré de ménopause
- 4)** l'âge au début de la prise d'un THM
- 5)** l'âge aux premiers effets secondaires de la ménopause

Une fois ces deux étapes effectuées, et si le statut et/ou l'âge à la ménopause n'avaient pas pu être déterminés, nous avons procédé à des imputations en cas de valeurs non établies.

Si le statut ménopausique était inconnu et si la femme était âgée de moins de 51 ans, elle était considérée comme non ménopausée. Dans le cas contraire, elle était considérée comme ménopausée et d'âge à la ménopause égal à 51 ans.

Si l'âge de la ménopause était inconnu, alors il était imputé à 51 ans en cas de ménopause naturelle, 47 en cas de ménopause artificielle. Ces âges d'imputation ont été déterminés à partir des médianes respectives des âges des femmes ménopausées naturellement (51 ans, âge déterminé autrement que par l'âge à la prise de THM ou l'âge de survenue des effets secondaires) et artificiellement (47 ans).

Ces données sur l'âge et le statut ménopausique ont été validées dans la cohorte E3N (240). Un échantillon aléatoire de 151 femmes ayant un dossier gynécologique à la clinique de la MGEN à Paris avait été sélectionné et leurs déclarations issues du questionnaire Q1 ont été comparées aux informations contenues dans leurs dossiers gynécologiques. Le coefficient kappa de concordance était de 0,85 pour le statut ménopausique (préménopause/ménopause). Parmi les 57 femmes ménopausées naturellement selon les deux sources d'information, le coefficient kappa de concordance était de 0,64 pour l'âge à la ménopause ; 70 % des femmes donnaient un âge à la ménopause égal (à 1 an près) à celui figurant dans leur dossier médical. Par ailleurs, l'âge moyen de survenue de la ménopause naturelle dans notre cohorte (50,7 ans) est concordant avec l'âge moyen observé dans la population générale. En effet, selon l'OMS, dans les pays industrialisés, il est de 51 ans (241).

III.5. Hystérectomie et ovariectomie

Des questions portaient sur l'hystérectomie, l'ovariectomie unilatérale ou bilatérale et l'âge à la chirurgie aux questionnaires 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 et 11. Les données d'hospitalisations des questionnaires 3 à 11 ont également été utilisées pour construire cette variable.

III.6. Endométriose et fibromes utérins

À partir du deuxième questionnaire, une rubrique était consacrée aux maladies bénignes de l'utérus. La femme indiquait le type de maladie qu'elle était susceptible d'avoir eue (notamment endométriose et fibrome utérin) ainsi que son âge au moment du diagnostic, l'examen diagnostique réalisé (laparoscopie, biopsie, échographie, hystérogographie ou hystéroscopie) et les éventuels traitements mis en œuvre (chirurgicaux ou médicamenteux). Ces informations étaient actualisées prospectivement à chaque questionnaire de suivi.

Pour chaque pathologie, nous avons considéré séparément les cas traités ou diagnostiqués par chirurgie ou laparoscopie, ceux traités ou diagnostiqués par tout traitement ou intervention disponible au cours du suivi (traité par chirurgie, médicament hormonal ou autre médicament, détecté par biopsie, coelioscopie, hystérogaphie, hystéroscopie ou échographie) et les cas autorapportés sans confirmation de chirurgie ou traitement.

On peut noter que si la confirmation des cas de maladies gynécologiques bénignes par la déclaration conjointe d'un examen ou d'un traitement augmente la fiabilité de l'information, cette dernière reste autodéclarée et non validée par un dossier médical.

Concernant les cas autorapportés d'endométriose, une étude de validation a été menée dans la cohorte E3N en 2008 (242). Un questionnaire spécifique a été envoyé à 200 femmes sélectionnées au hasard qui avaient déclaré une endométriose traitée ou diagnostiquée par chirurgie ou laparoscopie. Il leur était demandé de confirmer le diagnostic d'endométriose et sa date et de joindre les comptes rendus d'hospitalisation. Parmi les 183 femmes ayant répondu (91.5%), 137 (80%) cas d'endométriose ont été confirmés et la date du diagnostic a été correctement rapportée dans 82% des cas validés. Le diagnostic autorapporté était incorrect dans 17% des cas et le diagnostic incertain dans 8% des cas. Parmi les 31 cas infirmés, les diagnostics différentiels étaient une hyperplasie endométriale (55%), une adénomyose (29%) et des douleurs abdominales de cause inconnue (16%). Les femmes dont le diagnostic n'a pu être ni confirmé ni infirmé étaient les femmes qui n'avaient pas donné d'information sur les symptômes ou l'histoire de la maladie et qui n'avaient pas envoyé de comptes rendus médicaux.

III.7. Traitements hormonaux

Les données concernant les traitements hormonaux ont été recueillies à partir de Q2 (1992). Les femmes devaient y indiquer si elles avaient déjà utilisé des traitements hormonaux (comme des contraceptifs oraux, des traitements de la ménopause, ou des progestatifs seuls). Elles devaient également préciser, pour chaque épisode de traitement, le nom du traitement, l'âge de début de l'utilisation et la durée d'utilisation (en mois). Pour faciliter l'effort de mémoire, ce questionnaire était accompagné d'un dépliant présentant les photographies en couleurs des conditionnements des traitements commercialisés en France (Figures 21). Tous les questionnaires postérieurs proposaient une mise à jour de l'utilisation des traitements hormonaux (nom des médicaments, date de début d'utilisation et durée d'utilisation). Ainsi, à partir des réponses déclarées à tous les questionnaires, l'histoire d'utilisation de contraceptifs

oraux, de progestatifs seuls et de THM a pu être reconstituée jusqu'en 2008 (243, 244). Pour chaque épisode de traitement, nous disposons de la date de début de l'épisode, de la date de fin et du nom des traitements utilisés. Nous avons pu déduire du nom des traitements les molécules utilisées, leur voie et schéma d'administration.



FIGURE 21. CARNET DE PHOTOS DES CONDITIONNEMENTS DES TRAITEMENTS HORMONAUX ENVOYÉ AVEC LE DEUXIÈME QUESTIONNAIRE.

III.7.1. Utilisation de contraceptifs oraux

Une variable dichotomique selon que les femmes avaient ou non pris un contraceptif oral avant la ménopause a été utilisée dans cette thèse.

III.7.2. Dispositifs intra-utérins

Une variable dichotomique selon que les femmes avaient ou non eu un dispositif intra-utérin avant la ménopause a été utilisée dans cette thèse.

III.7.3. Progestatifs avant la ménopause

Avant la ménopause, les progestatifs peuvent être utilisés seuls (c'est-à-dire sans qu'un œstrogène leur soit associé) dans un but contraceptif ou pour des indications variées, comme des problèmes menstruels, des maladies bénignes de l'utérus ou des ovaires, ou certaines maladies bénignes du sein. Les types de progestatifs utilisés dans ces traitements incluent l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone, la démégestone, la dydrogestérone, le lynestrénol, la médrogestone, l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de nomégestrol, l'acétate de noréthistérone, la progestérone naturelle ou la promégestone.

III.7.4. Traitement hormonal de la ménopause

À partir des données de chaque questionnaire, nous avons reconstitué, pour chacune des participantes, l'historique d'utilisation des THM. En dehors de quelques cas particuliers (Estreva®, Climaston® et Femseptcombi®), les données recueillies dans les questionnaires ont permis de déduire, à partir des noms de traitement rapportés, les paramètres suivants pour chaque épisode de traitement :

- la voie d'administration de l'œstrogène (orale, cutanée, vaginale, autre),
- la voie d'administration du progestatif (orale sauf pour le Femseptcombi®, le seul traitement œstroprogestatif à être administré par voie transdermique),
- le schéma d'administration pour les préparations combinant directement un œstrogène et un progestatif (continu séquentiel ; continu combiné ; discontinu combiné ; discontinu séquentiel),
- la molécule œstrogénique utilisée (œstradiol, œstrogènes conjugués équins [CEE], ou autre)
- la molécule progestative éventuellement utilisée en association avec l'œstrogène selon la classification suivante (245) : progestérone micronisée, dydrogestérone, dérivés de pregnanes (chlormadinone acétate, cyprotérone acétate, acétate de médroxyprogestérone [MAP], medrogestone), dérivés de norpregnanes (nomégestrol acétate, promégestone), dérivés de nortestotérone et autre.

Ont également été recueillis la durée d'utilisation du THM, l'âge de la première prise et le délai entre la première prise et le début de la ménopause.

IV. Recueil des covariables

Les facteurs de risque connus d'HTA ont été recueillis dans les questionnaires de suivi afin de les prendre en compte comme facteurs d'ajustement dans les analyses statistiques. Ces facteurs ont été étudiés soit en dépendant du temps actualisé à chaque questionnaire soit à l'inclusion pour s'assurer que les variables précédaient l'exposition (Tableau 10).

IV.1. Âge

L'âge de chaque participante a été déterminé à partir de la date de naissance des femmes et de la date de réponse déclarée sur les questionnaires, ou de la date de retour si celle-ci n'était pas spécifiée. L'âge était utilisé en variable continue comme échelle de temps.

IV.2. Niveau d'études

À l'inclusion (Q1), une question visait à recueillir le niveau d'étude des participantes, avec les modalités suivantes : aucunes études, certificat d'études, brevet d'études professionnelles ou certificat d'aptitude professionnelle, Bac à Bac + 2, Bac + 3 à Bac + 4, ou au moins Bac + 5.

Ces modalités ont été regroupées en trois classes : inférieur à Bac ; Bac à Bac +2 ; supérieur à Bac +2. Le mode de la distribution correspondait à la catégorie Bac à Bac +2

IV.3. Tabagisme

L'information sur la consommation tabagique était recueillie à tous les questionnaires hormis Q9. Les femmes ont été classées en trois groupes : fumeuse active, ancienne fumeuse, non fumeuse. Des informations complémentaires variables selon les questionnaires ont également été recueillies (type de tabac et fréquence de consommation, durée de consommation, durée depuis l'arrêt, tabagisme passif) et ont permis de vérifier la cohérence de ces données à chaque questionnaire.

IV.4. Diabète

Les cas de diabète dans la cohorte E3N ainsi que leurs dates de diagnostic ont été identifiés et validés à la suite d'une procédure en deux étapes (246-247).

Avant 2004, tous les cas potentiels étaient identifiés avec les questionnaires de suivi grâce à l'autodéclaration du diabète, le régime alimentaire résultant du diabète, des médicaments contre le diabète et de l'hospitalisation causée par diabète. Toutes les

femmes identifiées comme des cas potentiels de diabète ont ensuite été contactées pour répondre à un questionnaire spécifique incluant des questions sur les circonstances du diagnostic (année de diagnostic, symptômes, examens biologiques, jeûne ou concentrations de glucose aléatoires au moment du diagnostic), traitement du diabète (prescription d'un régime alimentaire ou activité physique, liste des médicaments hypoglycémisants pris), dernières mesures de la glycémie à jeun et des niveaux d'Hb-1Ac.

Les cas de diabète potentiels ont ensuite été validés si au moins l'un de ces critères est rempli :

(1) glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L ou glucose aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L au moment du diagnostic ;

(2) autodéclaration de l'utilisation de médicaments hypoglycémisants ;

(3) dernières valeurs de glucose à jeun ou de concentrations d'HbA1c $\geq 7,0$ mmol/L ou $\geq 7\%$.

Après 2004, tous les cas potentiels ont été identifiés grâce à la base de données sur les remboursements des médicaments : les femmes qui ont été remboursées au moins deux fois pour un traitement hypoglycémiant en une année ont été classées comme des cas validés de diabète. Les cas de diabète de type 2 ont été validés jusqu'en décembre 2016.

Ainsi, un total de 6 658 cas de diabète a été validé au 31 décembre 2016, dont 37,4% par algorithme avant 2004 et 62,6% à l'aide des remboursements de la MGEN (à partir de 2004).

Il est à noter que cette procédure ne permettait pas de distinguer les cas de diabète de type I et de type II. Cependant, un nombre très faible de cas incidents de diabète de type I est attendu compte tenu de l'âge des femmes de la cohorte. C'est pourquoi l'ensemble des cas de diabète a été considéré dans cette thèse comme des cas de diabète de type II.

IV.5. Hypercholestérolémie

Les participantes ont rapporté dans les questionnaires de suivi si elles avaient une hypercholestérolémie (Q6, Q7, Q8) et/ou un traitement pour le cholestérol (Q4, Q9, Q10, Q11). Une femme qui déclarait être traitée par un traitement hypolipémiant a été considérée comme utilisatrice sur l'ensemble du suivi, puisque l'arrêt de ce genre de traitement est peu probable (248). À partir de 2004, la base de remboursement de la MGEN nous a permis d'identifier le remboursement de médicaments hypolipémiants

(ATC C10A et C10B). Les femmes ayant déclaré une hypercholestérolémie ou prendre un traitement pour le cholestérol confirmé par la base de remboursement dans la même période que le questionnaire (+/- 1 an) ont été considérées comme présentant une hypercholestérolémie.

IV.6. Caractéristiques anthropométriques

Le poids a été demandé à chaque questionnaire et la taille a été recueillie aux questionnaires Q1 (1990), Q4 (1995), puis à chaque questionnaire de Q6 (2000) à Q11 (2014). Pour chaque femme, une taille standardisée a été calculée avant un possible tassement lié à l'âge. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à chaque questionnaire en divisant le poids (en kg) par le carré de la taille (en m) en utilisant l'information sur le poids la plus proche et la taille standardisée sur l'ensemble des questionnaires.

Les catégories considérées pour l'IMC étaient < 18.5, 18-24, 25-29, et 30 kg/m², reprenant les catégories distinguées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (249).

Le tour de taille et le tour de hanches ont été recueillis pour la première fois au quatrième questionnaire (en 1995) puis au 7^e et 8^e questionnaire. Le tour de taille a été défini comme la circonférence la plus petite entre la dernière côte et la crête iliaque (250) et un schéma décrivait comment prendre les mesures dans le quatrième et septième questionnaire.

Afin d'examiner la validité des autoréponses relatives aux mesures anthropométriques, une étude a été effectuée auprès de 152 femmes de la cohorte résidant en région parisienne et ayant accepté un prélèvement sanguin (251). La veille du prélèvement, un questionnaire leur permettait de détailler leurs mesures anthropométriques. Le jour du prélèvement, des techniciens étaient chargés de prendre ces mêmes mesures selon un protocole standardisé. Les différences entre les mesures autorapportées et rapportées par les techniciens (valeurs de référence) étaient faibles avec des coefficients de corrélation de 0,89 pour la taille et de 0,94 pour le poids. Les mesures autorapportées concernant le poids et la taille peuvent donc être considérées comme fiables.

IV.7. Activité physique

L'activité physique a été recueillie aux questionnaires Q1 (1990), Q3 (1993), Q5 (1997), Q7 (2002), Q8 (2005) et Q11 (2014) à partir de la question « au cours d'une semaine type de l'année passée, combien d'heures avez-vous consacrées à la marche/à la bicyclette/au jardinage/au bricolage/au sport/aux tâches ménagères » en considérant

l'hiver et l'été. À chacune de ces activités a été attribué un nombre d'équivalents métaboliques exprimés en METs (kcal/kg/h)/semaine selon le compendium de l'activité physique d'Ainsworth (252). À partir de la fréquence et de la durée de pratique, le nombre de MET-h par semaine a pu être estimé.

L'activité physique récréationnelle a été définie comme la somme de l'activité physique provenant de la marche (3 METs-h), de la bicyclette (6 METs-h) et du sport (6 METs-h). L'activité physique totale est la somme de l'activité physique récréationnelle et de l'activité physique provenant du bricolage (4,5 METs-h), du jardinage (4 METs-h) et du nombre d'étages montés à pied (0,067 METs-h par étage). L'activité physique a ensuite été catégorisée par quartiles.

IV.8. Antécédent familial d'hypertension artérielle

Dans le 8e questionnaire (2005), il était demandé aux participantes si leur père ou leur mère avait été diagnostiqué d'une HTA et l'âge du diagnostic. Si au moins un des parents avait une HTA, l'antécédent familial d'HTA était retenu.

IV.9. Données alimentaires

L'information sur l'alimentation des participantes a été recueillie à deux reprises, à Q3 (1993) et à Q8 (2005), à l'aide d'un questionnaire d'histoire alimentaire. Ce questionnaire a été validé par des rappels de 24 heures, réalisés par deux diététiciennes expérimentées, durant lesquels les participantes ont été questionnées sur leurs consommations alimentaires de la veille (253). Ces questionnaires ont été accompagnés d'un livret de photographies, également validé (254), facilitant les estimations des portions d'aliments ou de certaines boissons.

Le questionnaire alimentaire Q3 a été envoyé à 93 067 participantes et le taux de réponse a été de 80 %, après deux relances postales. Parmi les 78 278 questionnaires retournés, 74 524 ont pu être analysés. L'objectif était de décrire les habitudes alimentaires de l'année précédente, en tenant compte des variations saisonnières et journalières. Le questionnaire comprenait deux parties, l'une quantitative, l'autre qualitative.

La première partie comprenait un questionnaire de fréquence quantitatif, recueillant les fréquences de consommation et les tailles de portions habituellement consommées d'une liste de 66 aliments. La seconde partie du questionnaire revêtait un aspect plus qualitatif. Elle visait à préciser l'alimentation du sujet en détaillant, dans chaque groupe alimentaire (tel que fruit, fromage, crudité, yaourt, fromage blanc), les types d'aliments simples que les femmes avaient l'habitude de consommer, leurs fréquences relatives

de consommation, ainsi que des questions détaillées sur les matières grasses, le sucre et les modes de cuisson utilisés.

Après pondération de la première partie par la seconde partie, le questionnaire a permis d'évaluer la consommation quotidienne moyenne d'un total de 208 types d'aliments et de boissons. L'apport énergétique total journalier (en kilocalories par jour, kcal/jour) a été estimé en tenant compte de la quantité totale d'aliments consommée par jour et de l'apport énergétique de chaque aliment.

IV.9.1. Consommation de fruits et légumes

La consommation de fruits et légumes moyenne sur l'année précédant les réponses était définie comme la somme des fruits frais non pressés, des légumes cuits, de salades vertes et des crudités et légumes consommés avec de la vinaigrette (exception faite du maïs, des lentilles et des pommes de terre en salade considérés comme des féculents). La consommation de fruits et légumes a pu ensuite être exprimée en portions par jour avec une portion correspondant à 80 g de fruit ou de légume.

IV.9.2. Consommation sodée

Grâce à une table de composition alimentaire dérivée de la table nationale française du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL), complétée par une adaptation de la base PhenolExplorer (255), les quantités journalières consommées en macronutriments (lipides, protéines, glucides et alcool) et en micronutriments antioxydants (en particulier polyphénols, vitamines, sélénium, calcium et zinc) ont été estimées. Il a pu en être déduit à partir des repas journaliers rapportés avec détails la consommation de sel estimée. L'OMS recommande de limiter la consommation quotidienne de sel à 5 g ou 6 g (2,4 g de sodium), soit l'équivalent de 1 c. à thé de sel par jour.

IV.9.3. Consommation d'alcool

La consommation de boissons alcoolisées a été évaluée de façon précise, avec le type d'alcool consommé, la taille du verre et la fréquence de consommation aux différents repas proposés, en incluant des photographies dans le livret de portions. À partir de ces informations, la table de composition alimentaire, basée sur les données du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL), 1995 (table de composition nutritionnelle des aliments), a permis d'estimer une quantité d'alcool pur consommée quotidiennement (255). Cette variable s'exprime en grammes d'éthanol par jour. La consommation d'alcool a alors été catégorisée comme : non (0 g/jour), modérée (1-20 g/jour) et élevée (>20 g/jour) (256, 257).

TABEAU 10. CODAGE ET MODELISATION DES VARIABLES D'AJUSTEMENT DES ANALYSES DE L'ASSOCIATION ENTRE LES FACTEURS REPRODUCTIFS ET HORMONAUX ET LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE.

Variable	Questionnaires utilisés	Codage	Modélisation
Niveau d'étude	Q1	< Baccalauréat (BAC), BAC à BAC+2, > BAC +2	Fixe
Statut tabagique	Q1 à Q11	Fumeuse, Ex-fumeuse, Non fumeuse	Dépendante du temps
Diabète	Q1 à Q11 + base de remboursement MGEN	Oui, Non	Dépendante du temps
Dyslipidémie traitée	Q4, Q6 à Q11 + base de remboursement MGEN	Oui, Non	Dépendante du temps
Indice de masse corporelle	Q1 à Q11	< 18,5 kg/m ² , 18,5-25 kg/m ² , 25-30 kg/m ² , 30 kg/m ²	Dépendante du temps
Activité physique totale	Q1, Q3, Q5, Q7, Q8, Q11	Catégorisé en quartiles (MET.h/ sem)	Dépendante du temps
Antécédent familial d'HTA	Q8	Oui, Non	Fixe
Consommation de fruits et légumes	Q3 et Q8	Quartiles (g/jour)	Fixe
Consommation sodée	Q3 et Q8	Quartiles	Fixe
Consommation d'alcool	Q3 et Q8	Quartiles (mg d'éthanol/jour)	Fixe

V. Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4 (Statistical Analysis System 9.4 Institute Inc., Cary, NC, USA). Les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

V.1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives se sont appuyées sur des statistiques usuelles : moyenne et écart-type pour les variables continues et description des fréquences pour les variables catégorielles. Les caractéristiques des femmes à l'inclusion ont été décrites selon la variable d'exposition principale ou selon le statut cas/non cas des femmes.

Pour les variables continues, les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA, Analysis of Variance), permettant de tester l'hypothèse d'égalité des moyennes entre les groupes comparés. Pour les variables catégorielles, les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide de tests du χ^2 , permettant de tester l'hypothèse d'une absence de différence entre les proportions observées dans les groupes comparés.

Les effectifs des populations étudiées étant conséquents, nous avons accordé plus d'importance à l'observation de l'ampleur des différences plutôt qu'à leur significativité statistique (258).

V.2. Analyses de risque : modèle de Cox

Les données ont été analysées avec des modèles à risques proportionnels de Cox.

V.2.1. Définition

Le modèle de Cox est un modèle de durée semi-paramétrique à risques proportionnels. Il permet de quantifier la relation entre un facteur d'exposition et la survenue d'un événement en prenant en compte les données censurées. Il modélise ainsi la probabilité de survenue d'un événement pour un individu à un instant t sachant qu'il n'a pas eu l'événement jusque-là (ou fonction de risque instantané), en fonction de variables explicatives et de l'instant t (259). Le modèle de Cox permet donc de prendre en compte des temps de suivi différents selon les individus.

Formellement, le modèle postule que le risque instantané de survenue de l'événement d'intérêt pour un individu i caractérisé par un ensemble p de variables explicatives quantitatives ou qualitatives binaires $X_i = (X_{1i}, \dots, X_{pi})$ peut s'écrire sous la forme :

$$h_i(t, X_1, \dots, X_p) = h_0(t) \times e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

Avec $\beta_1, \dots, \beta_p$ le vecteur des coefficients de régression associés.

Dans cette équation, $h_0(t)$ correspond au risque instantané dans le cas hypothétique où toutes les variables X_i seraient égales à 0. Ce risque instantané de base est non paramétré, c'est une fonction quelconque ne dépendant que du temps. Le modèle de Cox a ainsi l'intérêt de ne pas imposer l'évolution temporelle du risque, ce qui le rend plus robuste. Les paramètres β_i du modèle sont estimés à partir d'une méthode dérivée de celle du maximum de vraisemblance, appelée vraisemblance partielle (260). Les valeurs obtenues sont celles qui maximisent le produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'événement. À chaque fois qu'un événement survient chez une personne, la probabilité conditionnelle correspond à la probabilité que l'événement survienne chez cette personne plutôt que chez les autres individus à risque à ce moment-là. Le risque de base étant supposé le même chez tous les individus, il n'a pas besoin d'être précisé pour estimer les coefficients de régression β_i .

À partir de la fonction de risque instantané, on peut calculer un rapport des risques instantanés (hazard ratio), noté $HR(t)$, entre deux individus A et B différant pour une variable d'intérêt (les valeurs prises pour ces individus étant respectivement X_a et X_b) :

$$HR(t) = \frac{h_0(t) \times e^{\beta X_a}}{h_0(t) \times e^{\beta X_b}} = e^{\beta(X_a - X_b)}$$

Un HR significativement supérieur à 1 traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un HR significativement inférieur à 1 traduit une association inverse

V.2.2. Âge comme échelle de temps

Dans un modèle de Cox, la variable correspondant au temps est un délai jusqu'à la survenue de l'événement d'intérêt. Trois paramètres caractérisent cette durée :

- l'origine, qui correspond au début de l'exposition au risque de survenue de l'événement d'intérêt
- l'entrée, qui correspond au début de l'observation
- et la sortie, qui correspond à la fin de l'observation et/ou de l'exposition au risque.

Dans les études de cohorte, entrée et origine sont rarement identiques : pour un grand nombre de maladies, les sujets sont à risque de développer la maladie étudiée dès leur naissance, mais ne sont observés qu'à partir du moment où ils sont recrutés dans l'étude. Dans ce cas précis, il est souvent préférable d'utiliser l'âge comme échelle de temps, c'est-à-dire de fixer l'origine à la date de naissance de l'individu (âge nul). En effet, l'âge, beaucoup plus que la durée de suivi, est un déterminant de l'incidence de la maladie étudiée.

Cependant choisir l'âge comme échelle de temps implique de considérer, d'une part, que les individus ne sont pas suivis depuis l'origine (on parle d'entrée retardée dans l'étude) et, d'autre part, que les individus ayant déjà rencontré l'événement (cas « prévalent » à l'inclusion) ne sont pas considérés dans la population d'analyse. Par ailleurs, lorsque l'âge est choisi comme échelle de temps, aucune hypothèse paramétrique n'est réalisée sur l'effet de l'âge puisque celui-ci est pris en compte dans la partie non paramétrique de la fonction de taux instantané, c'est-à-dire dans $h_0(t)$. En particulier, on ne suppose pas que l'âge à l'inclusion vérifie l'hypothèse des risques proportionnels et que sa relation avec le taux instantané est de type loglinéaire.

En s'affranchissant de ces hypothèses, on évite d'aboutir à des estimations erronées qui pourraient résulter de leur non-validité. C'est pour ces raisons que plusieurs auteurs ont recommandé de choisir l'âge comme échelle de temps dans l'analyse des enquêtes de cohortes qui étudient la survenue d'une maladie dont l'incidence est fortement déterminée par l'âge (261).

Le risque d'hypertension artérielle étant connu pour être associé à l'âge, nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps pour s'affranchir de la nature du lien entre l'âge et la survenue d'une hypertension artérielle.

V.2.3. Variables dépendantes du temps

Le modèle de régression de Cox permet la prise en compte de variables dont la valeur varie au cours du temps. Les informations mises à jour au cours du suivi dans la cohorte E3N sont considérées dans les analyses en dépendant du temps. Afin de respecter un design prospectif, les valeurs d'exposition utilisées sont celles rapportées lors du dernier questionnaire répondu. Ainsi, entre deux questionnaires Q_i et Q_j (avec Q_j le dernier questionnaire répondu depuis i , $i+1$), l'exposition considérée entre Q_i et Q_j est celle rapportée au questionnaire Q_i . La valeur rapportée au questionnaire Q_j ne sert qu'à la mise à jour de la valeur de l'exposition pour la période de suivi postérieure à Q_j .

V.2.4. Hypothèses et conditions de validité

La modélisation de Cox repose sur deux hypothèses : la proportionnalité des risques et la loglinéarité des covariables du modèle.

- **Proportionnalité des risques**

Le modèle de Cox impose que le rapport des risques instantanés (HR) entre deux individus soit indépendant du temps. Le modèle n'est donc valide que si la réalité est conforme à cette hypothèse : conditionnellement aux covariables introduites, les risques des individus sont censés connaître des évolutions parallèles au cours du temps.

Plusieurs méthodes permettent d'appréhender l'hypothèse de proportionnalité des risques. On peut par exemple tester une interaction entre le temps et la variable d'intérêt dans le modèle de Cox. En l'absence d'interaction, l'hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée. Une manière complémentaire d'évaluer cette hypothèse est de comparer les courbes de survie des différents groupes de manière visuelle et de vérifier qu'elles présentent un écart constant au cours du temps. Cependant, la plupart des variables d'intérêt et les covariables pour lesquelles une mise à jour était disponible au cours du suivi ont été considérées en dépendant du temps. Il n'a donc pas été nécessaire de tester l'hypothèse de proportionnalité des risques pour ces variables.

- **Hypothèse de log-linéarité**

Dans le modèle de Cox, le logarithme du risque instantané d'un individu i est une fonction linéaire de l'ensemble des variables le caractérisant $X_i = (X_{i1}, \dots, X_{ip})$.

En effet, $h_i(t, X_1, \dots, X_p) = h_0(t) \times e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$

Donc $\ln(h_i(t, X_1, \dots, X_p)) = \ln(h_0(t)) + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}$

Cela signifie que pour une variable explicative introduite en continu dans le modèle, l'augmentation d'une unité de cette variable est associée à un Hazard relatif, quelle que soit sa valeur initiale.

Pour vérifier cette hypothèse, une solution consiste à modéliser le risque associé à la variable concernée en la catégorisant selon ses quartiles de distribution. Si, en traçant les risques obtenus pour chaque quartile en fonction du centre de chaque classe de quartile, on obtient une droite, l'hypothèse de log-linéarité est respectée. Dans le cas contraire, il convient de ne pas incorporer la variable en continu dans le modèle et de la catégoriser en respectant les exigences médicales, la précision des données et la pertinence statistique.

V.2.5. Test de tendance

L'ensemble des p-values présentées dans les tableaux de résultats de ce présent travail est issu de tests de tendance effectués en incluant une variable continue dans les modèles multivariés prenant comme valeur la médiane des différentes catégories testées.

V.2.6. Test d'homogénéité

L'hétérogénéité de l'association entre les différents sous-groupes considérés a été testée à partir de tests de l'homogénéité. L'hypothèse nulle est l'absence d'hétérogénéité de l'association entre les sous-groupes considérés (262, 263). Pour la comparaison de p estimations, la statistique Q suit une loi de Chi2 à (p-1) degrés de liberté et s'écrit de la manière suivante :

$$Q = \sum_{j=1}^p \frac{\beta_j^2}{s_j^2} - \frac{\sum \beta_j^2}{\sum \frac{1}{s_j^2}}$$

Avec β_j les coefficients de régression à comparer et s_j l'erreur type associée à β_j

Des estimations étaient considérées comme non homogènes si le test était significatif au seuil de 5%).

V.2.7. Étude des interactions

Nous avons réalisé des tests d'interaction en incluant un terme d'interaction entre le facteur d'exposition principal et le facteur d'interaction potentiel. La nullité du

coefficient de régression associé au terme d'interaction était testée avec un test de Wald. Dans le cas d'une interaction statistiquement significative, des analyses stratifiées étaient menées.

V.2.8. Effet cohorte

La stratification sur l'année de naissance permet de prendre en compte l'effet cohorte. Il s'agit du fait que le risque de survenue d'une maladie pour une femme varie selon son année de naissance en raison de changements liés au mode de vie ou aux pratiques médicales par exemple. Ceci est particulièrement vrai pour l'hypertension artérielle du fait d'une amélioration des prises en charge diagnostiques et thérapeutiques au cours des dernières décennies ainsi que l'évolution du mode de vie des femmes avec une augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire (4,6, 78, 87). La stratification a été faite sur des périodes de 5 ans (1925-1929, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945 et 1946-1950) permettant d'attribuer aux différentes générations des risques de base différents.

Cette procédure autorise un risque de base $H_0(t)$ différent pour chaque cohorte de naissance mais suppose que les associations entre les covariables et le risque de la maladie étudiée soient identiques, quelle que soit la cohorte de naissance (264). Pour le vérifier, nous avons également réalisé les analyses séparément au sein de chaque strate, et testé l'homogénéité entre les estimations avec des tests de Wald.

V.3. Gestion des données manquantes

Pour les variables d'exposition principales, les femmes sans informations par non-réponse aux questionnaires de suivi ont été exclues. Pour l'exposition aux traitements hormonaux de la ménopause dont l'information était mise à jour au cours du suivi, une catégorie manquante a été créée et intégrée à la modélisation en cas de questionnaire manquant.

Pour les variables d'ajustement, s'il y avait moins de 5% de données manquantes pour le premier questionnaire, elles étaient imputées par la médiane pour les variables quantitatives ou la classe modale pour les variables qualitatives. Dans le cas contraire, une catégorie « valeurs manquantes » a été créée et intégrée dans les modèles. Il a été montré que cette méthode était valide du fait de la taille de la cohorte (265). Pour les questionnaires suivants, les données manquantes ont été imputées par la valeur du questionnaire précédent.

Chapitre 3 — Études de l'association entre facteurs hormonaux et reproductifs et le risque d'hypertension artérielle

I. Hystérectomie, pathologies utérines bénignes et risque d'hypertension artérielle

I.1. Contexte

L'hystérectomie est l'intervention gynécologique la plus fréquente et principalement réalisée en cas de pathologies utérines bénignes telles que l'endométriose et les fibromes utérins (168, 169, 172, 173) (cf. Chapitre 1 — II.4.1). Les femmes subissant une hystérectomie avec ou sans ovariectomie peuvent avoir des changements métaboliques et vasculaires liés à la perte de l'effet protecteur des œstrogènes sur le système cardiovasculaire (183,187).

L'association entre l'hystérectomie, l'ovariectomie et l'HTA a été peu étudiée et les résultats de la littérature sont contradictoires. Le risque d'HTA était majoré dans certaines études (189-192, 196), mais pas dans d'autres (193, 197, 198). Ces études étaient le plus souvent réalisées sur petits effectifs sans suivi prospectif et sans prise en compte de l'ensemble des facteurs de confusion potentiels, notamment l'obésité plus fréquente chez les femmes subissant une hystérectomie (186, 194, 195) et la prise de THM.

Il en est de même pour la relation entre endométriose (211), fibromes utérins (221-225) et HTA. De plus, le rôle de l'hystérectomie, traitement fréquent de ces pathologies n'est pas déterminé. L'association entre HTA et endométriose ou fibromes utérins est donc encore incertaine. Il existe cependant des arguments biologiques rendant plausible cette association impliquant notamment l'inflammation chronique présente dans ces pathologies et impliquée dans la pathogenèse de l'HTA (27, 206, 212-215, 227,228).

Des études supplémentaires avec de plus grands effectifs et prospectives sont donc nécessaires pour préciser le lien entre pathologies utérines bénignes et HTA en prenant en compte le rôle de l'hystérectomie avec ou sans ovariectomie et les autres facteurs confondants potentiels.

I.2. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer prospectivement l'association entre hystérectomie avec ou sans ovariectomie, l'endométriose et les fibromes utérins et le risque d'HTA incidente dans la cohorte E3N.

I.3. Matériels et méthodes

I.3.1. Population d'analyse

Parmi les 98 995 femmes de la cohorte E3N, ont été exclues les femmes sans réponse sur les données gynécologiques au premier questionnaire utilisé (Q2) (n=12 831), les femmes perdues de vue (n=1852), les femmes présentant un antécédent d'HTA à l'inclusion (n= 31 177) ou un antécédent de cancer (n= 2 796) ainsi que les femmes dont l'information était manquante sur l'hystérectomie (n=53). La population d'analyse comprenait finalement 50 286 femmes.

Le suivi des participantes débutait à la date de retour du premier questionnaire utilisé (Q2, 1992). La fin du suivi correspondait au premier événement observé parmi la date du diagnostic d'HTA, le décès, la date de réponse au dernier questionnaire complété ou la date d'envoi du dernier questionnaire de suivi (date de point à Q9, le 25 juin 2008).

Pour l'analyse du type de chirurgie prenant en compte l'ovariectomie, 156 femmes avaient eu une ovariectomie sans âge renseigné ou sans information sur le nombre d'ovaires retiré et ont donc été exclues.

Pour les analyses de sensibilité, la population était constituée de 40 721 femmes dont les données alimentaires étaient disponibles au troisième questionnaire.

I.3.2. Données utilisées

L'identification des cas d'HTA dans la cohorte E3N est détaillée dans le Chapitre 2 — II.

L'hystérectomie, l'ovariectomie (uni ou bilatérale) et l'âge à la chirurgie étaient autorapportés (cf. Chapitre 2 — III.5). Le type de chirurgie gynécologique a été catégorisé selon les modalités suivantes :

- Hystérectomie sans ovariectomie,
- Ovariectomie unilatérale,
- Ovariectomie bilatérale sans hystérectomie,
- Hystérectomie avec ovariectomie bilatérale.

Les hystérectomies prises en compte étaient celles indiquées pour pathologies bénignes, les cas de cancer étant exclus. De plus, les femmes diagnostiquées d'un cancer jusqu'à 18 mois après l'hystérectomie ont été censurées à la date du diagnostic.

L'âge à l'hystérectomie était catégorisé en trois classes : <40 ans, 40-50 ans et > 50 ans.

Les pathologies utérines bénignes (endométriose et fibrome utérin) étaient autorapportées (cf. Chapitre 2 — III.6). Elles étaient différenciées de la manière suivante (catégories non exclusives) :

- autorapportée si la femme déclare un diagnostic de la maladie au cours du suivi,
- confirmée médicalement ou par chirurgie si la femme déclare un diagnostic de la maladie et que celle-ci a été traitée ou confirmée par tout traitement ou intervention disponibles lors du suivi (traité par chirurgie, médicament hormonal ou autre médicament, détecté par biopsie, coéloscopie, hystérogaphie, hystéroscopie ou échographie),
- confirmée par chirurgie si la femme déclare un diagnostic de la maladie et que celle-ci a été traitée par chirurgie ou détectée par coéloscopie.

Les facteurs de risque connus d'HTA et les facteurs hormonaux et reproductifs ont été pris en compte pour éviter un biais de confusion (cf. Chapitre 2 — II et I).

I.3.3. Analyses statistiques

Les caractéristiques initiales de la population ont été décrites selon la réalisation d'une hystérectomie, la présence d'une endométriose et la présence d'un fibrome utérin à l'inclusion.

Le modèle de Cox avec l'âge en échelle de temps a été utilisé pour estimer les HR et IC à 95% d'HTA incidente associée à un antécédent d'hystérectomie ou de pathologie utérine bénigne. L'hystérectomie, l'ovariectomie, et les pathologies utérines bénignes ont été considérées en dépendant du temps.

La présence d'antécédent de maladie utérine bénigne a été modélisée de trois manières différentes : autorapportée ou non (référence), confirmée médicalement ou par chirurgie ou non (référence), confirmée par chirurgie ou non (référence). Dans les deux dernières modélisations, les femmes ayant déclaré un diagnostic de la maladie, mais pour lesquelles l'information sur le traitement ou le diagnostic n'était pas connue sont censurées à la date de réponse au questionnaire dans lequel la maladie est déclarée afin de ne considérer que les femmes avec des informations détaillées sur la maladie.

Les modèles étaient tout d'abord univariés (M1) puis ajustés (M2) sur les facteurs de risque connu d'HTA : statut tabagique (dépendant du temps ; non fumeuse, ex-fumeuse, fumeuse), activité physique (dépendant du temps ; en tertiles), antécédent de diabète (dépendant du temps ; oui, non), indice de masse corporelle (dépendant du temps ; en continu), antécédents familiaux (père ou mère) d'hypertension (oui, non), niveau d'études (< Bac, Bac to Bac+2, > Bac+2) ; ainsi que les facteurs reproductifs et hormonaux potentiels facteurs de confusion : âge à la ménarche 13 ans, 13 ans , statut ménopausique et âge à la ménopause (dépendant, du temps ; préménopausée, ménopausée avant 45 ans, ménopausée entre 45 et 52 ans, ménopausée à plus de 52 ans), utilisation de THM (dépendant du temps ; jamais d'utilisation, utilisation récente ou passée), utilisation d'une contraception orale (jamais d'utilisation, utilisation actuelle ou passée), utilisation d'un stérilet (jamais d'utilisation, utilisation actuelle ou passée), nombre de grossesses (0/1 ou 2/3 ou 4/ 5 .

L'interaction potentielle entre l'hystérectomie et l'antécédent d'endométriose ou de fibrome utérin a été étudiée en ajoutant un terme d'interaction dans le modèle final et en testant sa significativité statistique. Le risque d'HTA a ensuite été évalué en considérant : ni hystérectomie ni d'antécédent d'endométriose (comme référence), hystérectomie sans antécédent d'endométriose, et hystérectomie avec antécédent d'endométriose. La même étude a été réalisée pour les fibromes utérins.

L'IMC a été évalué comme potentiel facteur d'interaction en ajoutant un terme d'interaction dans le modèle final et en testant sa significativité statistique.

Une analyse supplémentaire stratifiée sur l'âge à l'hystérectomie a été réalisée en catégorisant la variable de la manière suivante : pas d'hystérectomie, hystérectomie < 40 ans, hystérectomie entre 40 et 50 ans, hystérectomie après 50 ans.

Des analyses de sensibilité ont également été menées chez 49 721 femmes sans HTA à l'inclusion ayant répondu au questionnaire diététique de 1993, en ajoutant au Modèle 2 des ajustements sur la consommation de fruits frais (en quartiles), la consommation de légumes (en quartiles), la consommation d'alcool (en quartiles) et l'apport énergétique total sans alcool (en quartiles).

I.4. Résultats

I.4.1. Analyses descriptives

L'âge moyen au début du suivi était de 50.0 ± 6.2 ans. Parmi les 50 286 femmes analysées, 12 073 cas d'HTA ont été diagnostiqués au cours des 669 947 personnes-années (PA) de suivi. Le suivi médian chez les cas était de 8.8 ans et chez les non-cas

de 16.3 ans. Le taux d'HTA était ainsi de 18.0 cas par 1000 PA. L'âge moyen au diagnostic d'HTA était de 59.5 ± 7.9 ans.

Comparées aux femmes n'ayant pas eu d'hystérectomie au début du suivi, les femmes hystérectomisées avaient un âge à la ménarche plus précoce, étaient plus souvent nullipares, avaient une ménopause plus précoce et avaient plus souvent utilisé un THM (Tableau 11). Il en était de même pour les femmes atteintes d'endométriose ou de fibrome utérin à l'inclusion par rapport aux femmes sans pathologies utérines (Tableaux 12 et 13).

TABEAU 11. CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTES SELON LE STATUT D'HYSTERECTOMIE AU DEBUT DU SUIVI (N=50 286).

Variables : n (%) or moyenne $\pm$ SD	Pas d'hystérectomie (n=45244)	Hystérectomie (n=5042)
Âge à l'inclusion (années)	49.7 $\pm$ 6.1	53.1 $\pm$ 6.2
Statut tabagique		
Non fumeuse	23197 (51.3)	2838 (56.3)
Ex fumeuse	6819 (15.1)	624 (12.4)
Fumeuse	15228 (33.7)	1580 (31.3)
Diabète	226 (0.5)	37 (0.7)
Indice de masse corporelle (kg/m²)	22.2 $\pm$ 2.8	22.8 $\pm$ 3.0
Activité physique (METs-h/sem)		
<29.5	14931 (33.0)	1606 (31.9)
29.5-46.9	14620 (32.3)	1587 (31.5)
≥ 46.9	15693 (34.7)	1849 (36.7)
Antécédent familial d'HTA	12170 (26.9)	1326 (26.3)
Niveau d'étude		
<Bac	4717 (10.4)	830 (16.5)
Bac à Bac +2	22802 (50.4)	2713 (53.8)
>Bac +2	17725 (39.2)	1499 (29.7)
Âge à la ménarche (ans)		
<13	20098 (44.4)	2438 (48.4)
≥ 13	25146 (55.6)	2604 (51.6)
Utilisation d'une contraception orale	30135 (66.6)	2341 (46.4)
Utilisation d'un dispositif intra-utérin	21211 (46.9)	1401 (27.8)
Nombre de grossesses		
0	4994 (8.8)	594 (11.8)
1-2	20713 (45.8)	3256 (44.7)
3-4	15874 (37.3)	1759 (34.9)
≥ 5	366 (3.1)	433 (8.6)
Statut ménopausique et âge à la ménopause à la fin du suivi		
Préménopause	28180 (62.3)	1334 (26.5)
Ménopause avant 45 ans	1317 (2.9)	1010 (20.0)
Ménopause entre 45 et 52 ans	12508 (27.6)	2375 (47.1)
Ménopause après 52 ans	3239 (7.2)	323 (6.4)
Utilisation de THM	7998 (17.7)	1980 (39.3)

TABEAU 12. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES SELON L'ANTECEDENT D'ENDOMETRIOSE AU DEBUT DU SUIVI (N=50 286).

Variables : n (%) or moyenne $\pm$ SD	Pas d'endométriose (n=47917)	Endométriose (n=2369)
Âge à l'inclusion (années)	50.0 $\pm$ 6.2	49.9 $\pm$ 5.8
Statut tabagique	24779 (51.7)	1256 (53.0)
Non fumeuse	7106 (14.8)	337 (14.2)
Ex fumeuse	16032 (33.5)	776 (32.8)
Fumeuse		
Diabète	251 (0.5)	12 (0.5)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	22.3 $\pm$ 2.8	22.3 $\pm$ 2.8
Activité physique (METs-h/sem)	15760 (32.9)	777 (32.8)
<29.5	15425 (32.2)	782 (33.0)
29.5-46.9	16732 (34.9)	810 (34.2)
$\geq$ 46.9		
Antécédent familial d'HTA	12790 (26.7)	695 (29.3)
Niveau d'étude	5318 (11.1)	229 (9.7)
<Bac	24291 (50.7)	1224 (51.6)
Bac à Bac +2	18308 (38.2)	916 (38.7)
>Bac +2		
Âge à la ménarche (ans)	21385 (44.6)	1151 (48.6)
<13	26532 (55.4)	1218 (51.4)
$\geq$ 13		
Utilisation d'une contraception orale	30903 (64.5)	1573 (66.4)
Utilisation d'un dispositif intra-utérin	21737 (45.4)	875 (36.9)
Nombre de grossesses	4300 (9.0)	288 (12.2)
0	21880 (45.7)	1089 (46.0)
1-2	17821 (37.2)	812 (34.3)
3-4	3916 (8.2)	180 (7.6)
$\geq$ 5		
Statut ménopausique et âge à la ménopause à la fin du suivi	28273 (59.0)	1241 (52.4)
Préménopause	2055 (4.3)	272 (11.5)
Ménopause avant 45 ans	14148 (29.5)	735 (31.0)
Ménopause entre 45 et 52 ans	3441 (7.2)	121 (5.1)
Ménopause après 52 ans		
Utilisation de THM	9336 (19.5)	642 (27.1)

TABEAU 13. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES SELON L'ANTECEDENT DE FIBROME AU DEBUT DU SUIVI (N=50 286).

Variables : n (%) or moyenne $\pm$ SD	Pas de fibrome utérin (n=39953)	Fibrome utérin (n=10333)
Âge à l'inclusion (années)	49.7 $\pm$ 6.2	51.4 $\pm$ 6.1
Statut tabagique		
Non fumeuse	20487 (51.3)	5548 (53.7)
Ex fumeuse	6074 (15.2)	1369 (13.2)
Fumeuse	13392 (33.5)	3416 (33.1)
Diabète	186 (0.5)	77 (0.7)
Indice de masse corporelle (kg/m²)	22.2 $\pm$ 2.8	22.6 $\pm$ 2.9
Activité physique (METs-h/sem)		
<29.5	13136 (32.9)	3401 (32.9)
29.5-46.9	12935 (32.4)	3272 (31.7)
$\geq$ 46.9	13882 (34.7)	3660 (35.4)
Antécédent familial d'HTA	10605 (26.5)	2880 (27.9)
Niveau d'étude		
<Bac	4249 (10.6)	1298 (12.6)
Bac à Bac +2	20135 (50.4)	5380 (52.1)
>Bac +2	15569 (39.0)	3655 (35.4)
Âge à la ménarche (ans)		
<13	17616 (44.1)	4920 (47.6)
$\geq$ 13	22337 (55.9)	5413 (52.4)
Utilisation d'une contraception orale	26674 (66.8)	5802 (56.2)
Utilisation d'un dispositif intra-utérin	18906 (47.3)	3706 (35.9)
Nombre de grossesses		
0	3477 (8.7)	1111 (10.8)
1-2	18307 (45.8)	4662 (45.1)
3-4	14924 (37.4)	3709 (35.9)
$\geq$ 5	3245 (8.1)	851 (8.2)
Statut ménopausique et âge à la ménopause à la fin du suivi		
Préménopause	24659 (61.7)	4855 (47.0)
Ménopause avant 45 ans	1427 (3.6)	900 (8.7)
Ménopause entre 45 et 52 ans	11145 (27.9)	3738 (36.2)
Ménopause après 52 ans	2722 (6.8)	840 (8.1)
Utilisation de traitement hormonal de la ménopause actuelle ou passée	7183 (18.0)	2795 (27.0)

I.4.2. Association entre hystérectomie, ovariectomie et hypertension artérielle

- Analyses principales

Durant le suivi, 8511 femmes ont rapporté avoir eu une hystérectomie (dont 5042 femmes à l'inclusion) avec un âge moyen de 48.3 $\pm$ 8.2 ans. Les femmes ayant eu une hystérectomie avaient une augmentation du risque d'HTA (HR=1.12, IC 95% 1.06 -1.17), comparées aux femmes sans hystérectomie après ajustement sur les facteurs de risque

d'HTA et les facteurs reproductifs et hormonaux, dont l'utilisation de THM (Tableau 14). Le risque absolu d'HTA était de 20 pour 1000 PA en cas d'hystérectomie versus 17 pour 1000 PA chez les femmes sans hystérectomie.

De plus, le risque d'HTA était d'autant plus important que l'hystérectomie était précoce (HR=1.15, IC 95% 1.02-1.30 avant 40 ans, HR 1.12, IC 95% 1.06-1.19 entre 40 et 50 ans, et HR=1.09, IC 95% 1.01-1.19 au-delà de 50 ans, p de tendance <0,001) (Tableau 14).

Concernant le type de chirurgie, le risque d'HTA était similaire en cas d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie. Il n'y avait pas d'association entre l'ovariectomie unilatérale ou bilatérale seule et le risque d'HTA incidente (Tableau 14).

TABEAU 14. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% (IC 95%) POUR LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'ANTECEDENT D'HYSTERECTOMIE AVEC OU SANS OVARIECTOMIE (N=50 286).

	Nombre de femmes	Nombre de cas	Personnes -années	M1 HR (IC 95%)	M2 HR (IC 95%)
Hystérectomie					
Non	41 775	9 947	575 398	Référence	Référence
Oui	8 511	2 126	94 549	1.19 (1.13-1.24)	1.12 (1.06-1.17)
Type de chirurgie*					
Pas de chirurgie	39 650	9 483	551 467	Référence	Référence
Hystérectomie seule	3 899	946	61 921	1.17 (1.09-1.25)	1.12 (1.06-1.20)
Ovariectomie unilatérale seule	2 102	505	1 001	1.08 (0.99-1.18)	1.03 (0.94-1.13)
Ovariectomie bilatérale seule	640	114	5 127	1.13 (0.94-1.36)	1.08 (0.90-1.30)
Hystérectomie et Ovariectomie bilatérale	3 838	979	48 522	1.20 (1.13-1.29)	1.12 (1.06-1.20)
Âge à l'hystérectomie					
Pas d'hystérectomie	41775	9947	575 398	Reference	Reference
<40 ans	933	289	12 050	1.30 (1.16-1.46)	1.15 (1.02-1.30)
40-50 ans	4630	1257	74 931	1.19 (1.12-1.26)	1.12 (1.06-1.19)
> 50 ans	2948	580	7568	1.12 (1.03-1.22)	1.09 (1.01-1.19)
P de tendance				<0.001	<0.001

*Analyse portant sur 50 129 femmes (données manquantes pour l'âge de l'ovariectomie ou le nombre d'ovaires retirés = 156)

M1 avec âge en échelle de temps, stratifié sur l'année de naissance.

M2 : M1 ajusté en plus sur l'indice de masse corporelle, le tabac, l'activité physique, le diabète, l'antécédent familial d'HTA, le niveau d'étude, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraception orale, d'un dispositif intra-utérin ou traitement hormonal de la ménopause.

- **Analyses de sensibilité**

Les résultats étaient similaires lorsque des ajustements étaient ajoutés sur les facteurs alimentaires (consommation de fruits et légumes, d'alcool et apport calorique total sans alcool) (Annexe 1).

- Analyses d'interaction

L'association entre l'hystérectomie, le type de chirurgie et l'HTA incidente n'était pas modifiée par l'IMC (p interaction = 0.90 and 0.38, respectivement) et était observée dans les différentes strates d'IMC (< 25 kg m², 25 kg m² , d pendant du temps .

I.4.3. Association entre pathologies utérines bénignes et hypertension artérielle

- Analyses principales

Au cours du suivi, 3 581 femmes ont rapporté une endométriose et 14 866 un fibrome utérin. Le risque d'HTA était augmenté en cas d'antécédent d'endométriose (HR 1.14, IC 95% 1.07-1.23) ou de fibrome utérin (HR 1.13, IC 95% 1.08-1.17) (Tableau 15). Les associations étaient similaires, quel que soit le mode de diagnostic considéré.

Il n'y avait pas d'interaction entre l'hystérectomie et l'antécédent d'endométriose ou fibromes utérins. Les femmes présentant une endométriose, mais n'ayant pas subi d'hystérectomie avaient un risque majoré d'HTA (HR 1.15, IC 95% 1.05-1.26) par rapport aux femmes sans hystérectomie ni endométriose (Tableau 16). De même, en cas de fibrome utérin sans hystérectomie, le risque d'HTA était augmenté par rapport aux femmes sans hystérectomie ni fibrome utérin (HR 1.11, IC 95% 1.06-1.16). Le risque le plus important d'HTA était observé chez les femmes ayant eu à la fois une hystérectomie et une endométriose ou un fibrome utérin (HR 1.19, IC 95% 1.07-1.33 and HR 1.16, IC 95% 1.09-1.22, respectivement).

TABLEAU 15. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% (IC 95%) POUR LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'ANTECEDENT D'ENDOMETRIOSE ET FIBROME UTERIN (N=50 286).

	Nombre de femmes	Nombre de cas	M1 HR (IC 95%)	M2 HR (IC 95%)
Endométriose				
Non	46 705	11 209	Référence	Référence
Autorapportée	3 581	864	1.20 (1.12-1.29)	1.14 (1.07-1.23)
Confirmée médicalement	3 237	793	1.21 (1.12-1.30)	1.15 (1.07-1.23)
Confirmée par chirurgie	2 564	625	1.21 (1.11-1.31)	1.14 (1.06-1.23)
Fibrome utérin				
Non	35 420	8 457	Référence	Référence
Autorapportée	14 866	3 616	1.18 (1.14-1.23)	1.13 (1.08-1.17)
Confirmé médicalement	12 604	3 158	1.19 (1.15-1.24)	1.13 (1.09-1.18)
Confirmé par chirurgie	8 811	2 231	1.22 (1.16-1.28)	1.15 (1.09-1.20)

M1 avec âge en échelle de temps, stratifié sur l'année de naissance.

M2 : M1 ajusté en plus sur l'indice de masse corporelle, le tabac, l'activité physique, le diabète, l'antécédent familial d'HTA, le niveau d'étude, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraception orale, d'un dispositif intra-utérin ou traitement hormonal de la ménopause.

TABEAU 16. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% (IC 95%) POUR LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'ANTECEDENT D'ENDOMETRIOSE ET FIBROME UTERIN AVEC OU SANS HYSTERECTOMIE (N=50 286).

	Nombre de femmes	Nombre de cas	M1 HR (IC 95%)	M2 HR (IC 95%)
Endométriose* et hystérectomie				
Pas d'endométriose ni hystérectomie	39 560	9 430	Référence	Référence
Hystérectomie sans endométriose	7 145	1 779	1.18 (1.12-1.24)	1.11 (1.05-1.17)
Endométriose sans hystérectomie	2 215	517	1.20 (1.09-1.31)	1.15 (1.05-1.26)
Endométriose et hystérectomie	1 366	347	1.29 (1.16-1.43)	1.19 (1.07-1.33)
Fibrome utérin*et hystérectomie				
Pas d'hystérectomie ni fibrome	33 500	8 043	Référence	Référence
Hystérectomie sans fibrome	1 920	414	1.11 (1.01-1.22)	1.06 (0.96-1.17)
Fibrome sans hystérectomie	8 275	1 904	1.14 (1.09-1.20)	1.11 (1.06-1.16)
Fibrome et hystérectomie	6 591	1 712	1.24 (1.18-1.31)	1.16 (1.09-1.22)

**diagnostic autorapporté*

M : avec âge en échelle de temps, stratifié sur l'année de naissance.

M2 : M1 ajusté en plus sur l'indice de masse corporelle, le tabac, l'activité physique, le diabète, l'antécédent familial d'HTA, le niveau d'étude, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraception orale, d'un dispositif intra-utérin ou traitement hormonal de la ménopause.

- **Analyses de sensibilité**

Les résultats étaient similaires lorsque des ajustements étaient ajoutés sur les facteurs alimentaires (consommation de fruits et légumes, d'alcool et apport calorique total sans alcool) (Annexes 2 et 3).

- **Analyses d'interaction**

L'association entre l'antécédent d'endométriose ou de fibrome utérin et l'HTA incidente n'était pas modifiée par l'IMC (p interaction = 0.92 and 0.87, respectivement) et était observée dans les différentes strates d'IMC (< 25 kg m² et ≥ 25 kg m², dépendante du temps).

I.5. Discussion

Dans cette étude prospective, nous avons trouvé une association positive entre l'antécédent d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie, après ajustement sur l'IMC, le diabète, le tabagisme, l'activité physique et les facteurs reproductifs et hormonaux incluant la prise de THM et l'âge à la ménopause. Nous avons également observé un risque d'HTA augmenté en cas d'antécédent d'endométriose ou de fibrome utérin, indépendamment d'un traitement par hystérectomie.

I.5.1. Hystérectomie et ovariectomie

Dans la littérature, les données concernant le risque d'HTA associé à l'hystérectomie sont peu nombreuses et discordantes. Certaines études sont en accord avec nos résultats retrouvant un risque majoré d'HTA en cas d'hystérectomie, qu'elle soit ou non associée à une ovariectomie (189-192). Il s'agissait cependant d'études avec évaluation rétrospective de l'hystérectomie. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans l'étude SWAN, étude de cohorte prospective prenant en compte les facteurs de risque cardiovasculaire avant la chirurgie. Parmi les 1800 participantes ménopausées dont 77 avec une hystérectomie sans ovariectomie et 106 avec hystérectomie et ovariectomie bilatérale, la PAS n'était pas significativement différente tout au long des 11 ans de suivi et après ajustement sur les facteurs confondants, entre les femmes avec hystérectomie avec ou sans ovariectomie et les femmes sans hystérectomie ni ovariectomie (193). Ce résultat discordant par rapport à notre étude peut s'expliquer par le fait que le critère de jugement était le diagnostic d'HTA et non la PAS comme dans cette étude qui peut être normalisée sous traitement antihypertenseur. Les populations étaient également différentes notamment en termes d'âge.

De plus, l'hystérectomie a été associée à un risque augmenté de MCV notamment chez les femmes de moins de 50 ans (185).

L'obésité a été suggérée comme facteur explicatif au risque majoré d'HTA chez les femmes subissant une hystérectomie. Ces dernières sont en effet plus souvent obèses ou présentent d'autres facteurs de risque préexistants à la chirurgie (186,194,195). Cependant, dans notre étude, il n'y avait pas de différence d'IMC ou de la présence des autres facteurs de risque au début du suivi en fonction de l'antécédent d'hystérectomie. De plus, l'ajustement sur l'IMC, le diabète et les facteurs d'hygiène de vie ont seulement atténué l'association entre hystérectomie et HTA suggérant un effet indépendant de ces facteurs de risque.

Dans notre étude, l'ovariectomie bilatérale seule n'était pas associée au risque d'HTA et ne modifiait pas le risque d'HTA lorsqu'elle était associée à l'hystérectomie. Ce résultat a également été observé dans d'autres études bien que les données soient limitées (197, 198). Dans certaines études, l'ovariectomie bilatérale était associée à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire et de mortalité chez les femmes de moins de 50 ans (180, 182, 183). Cependant, cette augmentation était observée chez les femmes n'ayant jamais pris de traitement hormonal de la ménopause, mais pas chez les femmes traitées (182,183). Cela peut expliquer l'absence d'association entre l'ovariectomie bilatérale et le risque d'HTA dans notre étude avec des analyses ajustées sur la prise de THM. De plus, l'association entre l'ovariectomie bilatérale et l'HTA est

principalement observée chez les femmes les plus jeunes avec une relativement faible proportion de femmes avec une ménopause précoce dans notre étude.

Les mécanismes impliqués dans le risque d'HTA associé à hystérectomie sont inconnus. L'hypothèse principale est la perte de la fonction ovarienne entraînant la carence œstrogénique. Celle-ci résulte de l'ovariectomie ou de la perte de la perfusion collatérale des ovaires en cas d'hystérectomie seule (183, 187). Cette explication de l'insuffisance ovarienne précoce est appuyée par le fait que le risque cardiovasculaire était augmenté chez les femmes les plus jeunes et sans prise de THM (179-183). L'utérus pourrait également avoir un effet paracrine et endocrine sur les ovaires (188). Il a été constaté l'apparition de symptômes de carence ovarienne de manière plus précoce chez les femmes hystérectomisées avec conservation ovarienne supportant le rôle de la dysfonction ovarienne en cas d'hystérectomie seule (266). De plus, un an après l'hystérectomie avec conservation ovarienne, il a été observé une diminution de l'hormone anti-mullerienne, marqueur clé de la réserve ovarienne (267).

L'association entre hystérectomie et HTA peut aussi être partiellement expliquée par l'indication de l'hystérectomie, telle que les pathologies utérines bénignes comme discuté ci-après.

I.5.2. Pathologies gynécologiques bénignes

L'endométriose et les fibromes utérins étaient associés à un risque majoré d'HTA après ajustement sur de multiples facteurs de risque incluant le traitement hormonal et l'antécédent d'hystérectomie.

Une seule étude prospective a analysé l'association entre endométriose et HTA. Elle est en accord avec nos résultats. Dans cette étude de cohorte portant sur 116 430 participantes, les femmes avec une endométriose confirmée par laparoscopie avaient un risque majoré d'HTA par rapport aux femmes non atteintes (RR 1.14, IC 95% 1.09–1.18) (211).

Notre étude est la première étude prospective à évaluer le risque d'HTA associée aux fibromes utérins. Des études transversales de petits effectifs concluaient majoritairement à un risque augmenté d'HTA chez les femmes porteuses de fibromes utérins (221-225), mais cette association était inconstante (194).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'association entre pathologies utérines bénignes et l'HTA (206).

Ces pathologies et l'HTA peuvent partager certains facteurs de risque. L'IMC est par exemple un facteur de risque de développer à la fois un fibrome utérin et une HTA (217). Cependant, nous avons pris en compte de nombreux facteurs d'ajustement dans notre étude, notamment les facteurs anthropométriques et d'hygiène de vie.

Les traitements de l'endométriose ou des fibromes utérins peuvent également être impliqués dans leur relation avec l'HTA. Il s'agit de l'hystérectomie avec ou sans ovariectomie et la prise de traitements hormonaux ou antalgiques (190-192, 216).

Les traitements hormonaux ont été pris en compte dans nos analyses et ne modifiaient pas l'association entre les pathologies gynécologiques et l'HTA.

Les AINS entraînent une augmentation de la PA et pourrait donc être impliqués dans l'association entre HTA et endométriose ou fibrome utérin (216). De plus, leur utilisation est un indicateur de douleur chronique qui peut en elle-même entraîner une hausse de la pression artérielle (268).

Enfin, l'hystérectomie est un des traitements de l'endométriose et du fibrome utérin. Les femmes atteintes de ces pathologies ont ainsi plus de risque d'être opérées au cours de la vie et plus souvent à un âge jeune. L'association entre hystérectomie, ovariectomie et HTA peut donc être médiée par la chirurgie (207, 211). Dans notre étude, comparées aux femmes n'ayant pas d'endométriose ou de fibrome utérin, les femmes atteintes de ces pathologies avaient une ménopause plus précoce et avaient plus souvent utilisé un THM. Cependant, les résultats soulignent que le risque d'HTA était également majoré chez les femmes avec endométriose et fibrome utérins n'ayant pas eu d'hystérectomie. Le risque était néanmoins plus important en cas d'hystérectomie associée. De plus, les analyses étaient ajustées sur l'âge à la ménopause et la prise de THM. Cela suppose que l'hystérectomie peut expliquer seulement une partie de la majoration du risque d'HTA en cas d'endométriose ou fibrome utérin.

Dans l'étude de Mu et al., les analyses de médiation retrouvaient que 30% de l'association entre l'endométriose et l'HTA étaient liés à l'hystérectomie/ovariectomie plus fréquente et l'âge plus précoce à ces chirurgies, 26% liés à l'utilisation THM plus fréquente et plus prolongée et 13% à l'utilisation d'antalgiques soit 45% pour ces trois facteurs combinés (211).

Le risque d'HTA associé aux pathologies utérines bénignes indépendamment de leur traitement laisse supposer que d'autres mécanismes sont impliqués.

L'endométriose et les fibromes utérins peuvent entraîner des changements systémiques dont les conséquences peuvent mener à l'HTA. Elles impliquent notamment une inflammation chronique. Il a ainsi été retrouvé un taux plus élevé de différents facteurs inflammatoires dans le liquide péritonéal et le sang des femmes atteintes d'endométriose comparés aux contrôles (206, 212). Une inflammation locale et systémique est également retrouvée en cas de fibrome utérin (269). Or,

l'inflammation joue un rôle dans le développement de l'HTA en favorisant le remodelage vasculaire. Plusieurs études ont montré que les patients hypertendus avaient des taux élevés de marqueurs d'inflammation plasmatiques comparés aux sujets avec une PA normale (27, 213-215). Ainsi, l'inflammation chronique systémique chez les femmes atteintes d'endométriose ou de fibrome utérin peut les prédisposer au développement de l'HTA. D'autres voies physiopathologiques pourraient être impliquées. Il a ainsi été retrouvé une prolifération de cellules musculaires lisses dans le tissu utérin, même processus que celui du remodelage vasculaire associé à l'HTA (227,228, 270). D'autres auteurs suggèrent le rôle du SRAA activé au niveau local dans le tissu utérin (271, 272). Enfin, l'insulinorésistance peut aussi être une voie commune entre fibromes utérins et HTA, l'hyperinsulinémie pouvant augmenter le risque de fibrome en stimulant les cellules de croissance utérines (223, 224). De nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués.

I.5.3. Forces et limites

Plusieurs limites doivent être discutées dans l'interprétation de nos résultats.

Les cas d'HTA étaient identifiés à partir de l'autodéclaration du diagnostic et/ou de la prise de traitement antihypertenseur. Bien qu'une étude de validation dans la cohorte E3N retrouve une valeur prédictive positive de 82% avec les remboursements de traitement antihypertenseurs, des cas ont pu ne pas être identifiés (239). Cependant, ces cas devraient être distribués de manière aléatoire et tendraient seulement à diminuer les associations.

Un biais de classification de l'exposition est une autre limitation potentielle. En effet, les antécédents d'hystérectomie, endométriose ou fibrome utérin étaient autorapportés. Le biais de classification est d'autant plus probable lorsqu'une confirmation médicale ou chirurgicale de la maladie n'a pas été déclarée. Nous avons ainsi réalisé des analyses restreintes aux cas déclarés comme confirmés médicalement ou par chirurgie avec des résultats concordants. De plus, une étude de validation a été réalisée dans E3N pour les cas d'endométriose avec un diagnostic par laparoscopie (242). Cette validation n'a pas été réalisée pour les fibromes utérins. Cependant, ce biais serait probablement non différentiel et résulterait plutôt à une sous-estimation des associations (207).

La cohorte E3N n'est pas parfaitement représentative de la population française, car elle inclut des femmes dont le statut socio-économique est relativement élevé, avec une grande proportion d'enseignantes. L'extrapolation des résultats doit donc être

prudente. Cette caractéristique des femmes de la cohorte constitue en revanche un avantage en termes de fiabilité des données autorapportées (238).

Comme dans toute étude observationnelle, un biais de confusion résiduel ne peut être exclu. À titre d'exemple, les pathologies hypertensives de la grossesse n'ont pas pu être prises en compte dans les analyses, les données n'ayant pas été recueillies dans la cohorte. Cependant, le risque d'HTA associée aux événements hypertensifs gravidiques tend à diminuer avec l'âge et atteint son maximum dans les premières années après la grossesse (107). Dans notre étude, l'âge moyen à l'inclusion étant de 50.0 ± 6.2 ans et l'âge moyen au diagnostic d'HTA de 59.5 ± 7.9 ans, il est probable que la plupart des femmes ayant développé une HTA après un événement hypertensif de la grossesse avaient une HTA prévalente et ont été exclues des analyses.

Enfin, un biais de détection est possible. Les femmes subissant une hystérectomie ou présentant une pathologie utérine bénigne du fait de leur prise en charge médicale pourraient être plus susceptibles d'être diagnostiquées d'une HTA.

Les forces de notre étude est son design prospectif, sa population de grande taille avec un suivi à long terme, peu de pertues de vue et la disponibilité de nombreux facteurs de confusion potentiels. Ainsi, contrairement à la majorité des études existantes, nous avons pu prendre en compte de manière prospective différents facteurs, notamment l'IMC et la prise de traitements hormonaux. Très peu d'études se sont intéressées à cette problématique et notre étude est la première étude prospective ayant analysé l'association entre fibromes utérins et HTA. Les variables d'exposition ont été collectées avant le diagnostic d'HTA permettant d'éviter un biais de mémoire. De plus, le design prospectif et le faible taux de pertues de vue (3.8%) permettent de minimiser la possibilité de biais de mémoire et un biais lié aux pertues de vue.

I.6. Conclusion

Dans la large étude de cohorte E3N, les femmes avec un antécédent d'hystérectomie, d'endométriose et de fibrome utérin avaient un risque majoré d'HTA incidente. L'ovariectomie bilatérale seule ou réalisée lors d'une hystérectomie n'entraînait pas de majoration du risque d'HTA. Les mécanismes expliquant ces relations sont encore incertains. L'insuffisance ovarienne secondaire à l'hystérectomie est une des hypothèses, mais n'explique qu'une partie du risque d'HTA associé aux pathologies utérines bénignes. Ces résultats suggèrent que les femmes opérées pour hystérectomie ou atteintes d'endométriose ou de fibrome utérin doivent être dépistées pour l'HTA pour son identification précoce encore insuffisante.

II. Traitement hormonal de la ménopause et risque d'hypertension artérielle

II.1. Contexte

Bien que le THM soit le traitement le plus efficace contre le syndrome climatérique de la ménopause et qu'il soit largement utilisé dans les pays occidentaux, ses effets sur le risque de survenue d'une HTA demeurent controversés. Les études analysant le lien entre THM et PA sont parfois contradictoires. Les différentes études observationnelles et essais cliniques concluaient soit à un effet neutre sur la pression artérielle (144-146, 157, 158) soit à une augmentation modérée de celle-ci (136, 155, 159-162) et parfois à une diminution de la PA (154) (cf. Chapitre 1 — II.3.4). Il reste donc encore beaucoup de confusion sur les effets THM sur le risque d'HTA.

Il existe une grande diversité de THM selon le type de molécules œstrogéniques et progestatives utilisées, leur dose et leur voie d'administration. Les prescriptions varient grandement selon les pays (138). L'évaluation de l'impact précis du THM est rendue difficile par cette grande offre de traitement. Des effets différentiels existent probablement selon la voie d'administration, le type d'œstrogènes, et le type de progestatif en cas de traitement combiné. Peu d'études ont analysé l'effet du THM sur le risque d'HTA selon les différentes combinaisons de THM. Certaines suggèrent que la voie transdermique aurait un impact plus bénéfique sur la PA mais très peu d'études ont étudié spécifiquement cette voie d'administration et les données sont insuffisantes pour être concluantes (83, 163-166). Il en est de même pour le type de progestatif utilisé avec des études encore moins nombreuses et des résultats encore plus controversés (83, 163, 167).

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour préciser les effets du THM sur le risque d'HTA en prenant en compte la voie d'administration et la formulation prescrite.

Aucune étude n'a pu considérer l'ensemble des types de THM existants en considérant la voie d'administration des œstrogènes et le type de progestatif en cas de traitement combiné. Les données de la cohorte E3N sont très détaillées sur le THM et permettent d'étudier l'effet de différentes formulations, notamment les traitements par voie transdermique particulièrement prescrits en France.

II.2. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre la prise d'un THM, son type et sa voie d'administration et le risque d'HTA incidente dans la cohorte E3N. Ont

également été analysées l'influence de la durée d'utilisation de THM, de l'âge de première prise et le délai d'initiation par rapport au début de la ménopause.

II.3. Matériels et méthodes

II.3.1. Population d'analyse

Parmi les 98 995 femmes de la cohorte E3N, ont été exclues les femmes non ménopausées avant la fin du suivi (n=6209), jamais réglées (n=23), les femmes perdues de vue (n=4950), sans réponse au premier questionnaire donc sans information sur le THM (n=3347), les femmes dont l'information était manquante sur l'âge de début du THM (n=1619), ainsi que les femmes présentant un antécédent d'HTA à l'inclusion (n= 32 942). La population d'analyse comprenait finalement 49 905 femmes.

Le suivi des participantes débutait à la date de retour du premier questionnaire utilisé (Q2) ou si la femme n'était pas ménopausée à Q2, à la date de retour du premier questionnaire après la ménopause. La fin du suivi correspondait au premier événement observé parmi la date du diagnostic d'HTA, le décès, la date de réponse au dernier questionnaire complété ou la date d'envoi du dernier questionnaire de suivi (date de point à Q9 le 25 juin 2008).

II.3.2. Données utilisées

L'identification des cas d'HTA dans la cohorte E3N est détaillée dans le Chapitre 2 — II.

L'utilisation de THM était recueillie au questionnaire de 1992 puis actualisée à chaque questionnaire de suivi (cf. Chapitre 2 — III.7.4). Les données détaillées ont permis de déterminer le type précis THM avec voie d'administration des œstrogènes, la molécule œstrogénique utilisée, et la molécule progestative utilisée. Était aussi recueilli l'âge de début et de fin du THM permettant de déterminer la durée de prise et le délai d'initiation par rapport au début de la ménopause.

Les THM ont été classées selon qu'ils étaient : 1) œstrogènes seuls (œstradiol, œstrogènes conjugués équins [CEE], ou œstrogène oral inconnu); 2) œstrogènes combinés à un progestatif ou un androgène; 3) œstrogènes à faible potentiel (promestriene ou estriol); et 4) tibolone, traitements par voie vaginale ou injectable, autre et inconnu.

Nous avons également utilisé une classification plus détaillée parmi les THM combinés selon le type de progestatif : progestérone micronisée, dydrogestérone, dérivés de pregnane (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, acétate de médroxyprogestérone [MPA], médrogestone), dérivés de nopregnane (promégestone, demégestone, acétate de nomégestrol) et dérivés de la testostérone (acétate de

noréthistérone, acétate d'éthinodiol, lynestrenol et hémihydrate d'œstradiol) et autre (245). La voie d'administration des œstrogènes était orale, transcutanée (patch ou gel) ou autre/inconnue.

Les facteurs de risque connus d'HTA et les facteurs hormonaux et reproductifs ont été également considérés comme facteurs d'ajustement dans les analyses statistiques (cf. Chapitre 2 — II et I).

II.3.3. Analyses statistiques

Les caractéristiques initiales de la population ont été décrites selon la prise d'un THM à la fin du suivi. Les caractéristiques de l'utilisation du THM ont également été décrites chez les femmes utilisatrices.

Les HR et IC à 95% d'HTA incidente associés à la prise de THM ont été estimés à l'aide du modèle de Cox pour les risques proportionnels avec l'âge en échelle de temps. L'utilisation de THM était considérée en dépendant du temps. Afin de préserver la nature prospective de l'étude, l'exposition au THM déclarée à chaque questionnaire était considérée comme constante durant l'intervalle jusqu'au retour du questionnaire suivant (ou jusqu'à la fin du suivi). Une catégorie « manquant » a été intégrée à la modélisation lorsqu'un questionnaire était manquant. Quand une femme ne répondait pas à un ou plusieurs questionnaires consécutifs, son exposition au THM était classifiée comme manquante pour la période entre la date du questionnaire et la date du prochain questionnaire avec une réponse. Ainsi, durant cette période, elle ne contribuait aux personnes-années ni des femmes n'ayant jamais utilisé un THM ni des femmes ayant déjà utilisé un THM, mais était pris en compte dans la catégorie du statut d'exposition manquant.

L'utilisation de THM a d'abord été catégorisée en exposition globale (utilisation actuelle ou passée, versus jamais d'utilisation), puis selon la voie d'administration (orale, transdermique ou autre) et selon le type de progestatifs en cas de traitement combiné (progestérone micronisée, dydrogestérone, dérivés de pregnanes, dérivées de norpregnanes, dérivées de testostérone et autre). Si la femme prenait successivement différents types de THM, elle était considérée simultanément dans les catégories correspondantes.

Les modèles étaient stratifiés sur l'année de naissance puis ajustés sur les facteurs de risque connus d'HTA : statut tabagique pendant du temps non fumeuse, ex-fumeuse, fumeuse, activité physique pendant du temps en tertiles, antécédent de diabète pendant du temps oui, non, antécédent de dyslipidémie (dépendant du temps oui, non, indice de masse corporelle pendant du temps en continu,

antécédents familiaux (père ou mère) d'hypertension (oui, non), niveau d'études (< Bac, ac ac 2, ac 2, ge la m nopause fixe avant 45 ans, entre 45 et 52, plus de 52 ans, type de m nopause fixe naturelle ou artificielle, ge la m narche fixe 13 ans, 13-14 ans, 14 ans, utilisation d'une contraception orale fixe amais d'utilisation, utilisation actuelle ou passée et le nombre de grossesses fixe 0 1 ou 2 3 ou 4 5. L'homogénéité des HR estimés a été testée selon les différentes voies d'administration des œstrogènes et selon les différentes classes de progestatifs associés.

Des analyses stratifiées sur l'âge du début du THM, la durée de prise, le délai d'initiation par rapport au début de la ménopause et le délai depuis la première prise ont été ensuite réalisées.

Nous avons également étudié les potentielles modifications d'effet par les différentes covariables, notamment l'IMC, l'âge à la ménopause et le type de ménopause avec des tests d'interaction. L'effet de la période de suivi a également été testé (avant versus après 2003).

Des analyses de sensibilité ont été réalisées. Tout d'abord avec un ajustement supplémentaire sur les facteurs alimentaires disponible au 3^e questionnaire chez 41 525 femmes ayant répondu au questionnaire alimentaire comprenant la consommation de fruits frais (en quartiles), la consommation de légumes (en quartiles), la consommation d'alcool (en quartiles) et l'apport énergétique total sans alcool (en quartiles). Puis, une analyse prenant en compte seulement du dernier THM utilisé et ajusté sur les précédents a également été réalisée. Enfin, une dernière analyse a été réalisée en censurant les femmes à la survenue d'évènements cliniques contre-indiquant la prescription d'un THM (maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [n= 1 234], accident vasculaire cérébral (AVC) et/ou accident ischémique transitoire (AIT) [n= 732] et/ou cancer du sein [n=6 544]).

II.4. Résultats

II.4.1. Analyses descriptives

- Caractéristiques générales de la population

L'âge moyen à l'inclusion était de 54.2 ± 4.3 ans. Comparées aux femmes n'ayant pas utilisé de THM, les femmes utilisatrices de THM étaient moins souvent en surpoids ou obèses, mais plus souvent fumeuses et de plus haut niveau d'étude (Tableau 17). Elles avaient également plus souvent une ménopause naturelle et un âge précoce à la ménopause.

TABEAU 17. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTES SELON LE STATUT DE PRISE DE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE TEL QU'IL ETAIT EN FIN DE SUIVI (N=49 905).

Variables (%)	Non utilisatrices de THM n=17 772	Utilisatrices de THM n=32 183
Année de naissance		
<1930	8.9	3.3
1930-1934	13.0	9.4
1935-1939	15.7	19.5
1940-1945	21.1	30.2
>1945	41.3	37.6
IMC (kg/m²)		
<18.5	4.9	4.5
18.5-25	76.8	83.7
25-30	15.6	10.8
>30	2.7	1.0
Tabac		
Actif	30.9	34.0
Sevré	14.8	14.6
Jamais	54.3	51.4
Diabète	0.14	0.07
Dyslipidémie	4.7	4.7
Activité physique (mets-h/sem)		
Q1	23.6	24.7
Q2	23.2	24.5
Q3	25.9	26.7
Q4	26.3	24.1
Antécédents familiaux HTA	20.3	29.5
Niveau d'éducation		
<Bac	13.7	9.8
Bac+2	50.7	51.6
>Bac+2	35.6	38.6
Nombre de grossesses		
0	13.6	11.5
1	16.8	16.1
2	41.0	45.3
≥3	28.6	27.1
Âge à la ménarche		
<13 ans	44.5	44.3
13-14 ans	45.7	46.5
>14 ans	9.8	9.2
Type de ménopause		
Naturelle	88.1	91.6
Artificielle	11.9	8.4
Âge à la ménopause		
<50 ans	30.8	37.4
50-55ans	57.6	56.4
>55ans	11.6	6.2
Utilisation de contraception orale	51.3	61.1

- Description de l'utilisation du THM

À la fin du suivi, 32 183 (64.5%) femmes avaient pris un THM. Parmi les utilisatrices de THM, l'âge moyen d'initiation du THM était de 52.2 ± 4.2 ans, correspondant à un délai

moyen après le début de la ménopause de 1.9 ± 3.5 ans (Tableau 18). La durée moyenne de prise de THM était de 7.5 ± 5.2 ans. La voie d'administration principale des œstrogènes était la voie transcutanée (53%). Les THM étaient principalement sous forme d'œstrogènes combinés à un progestatif (63%).

TABEAU 18. DESCRIPTION DE LA PRISE DE THM PARMI LES UTILISATRICES.

	Utilisatrices de THM n= 32 183 pour 43 832 prises de traitement
Voie d'administration (non exclusif)	
Oral	12 132
Transdermique	23 246
Autre	8 454
Durée d'utilisation* en années, moyenne (SD)	7.5 (5.2)
Délai depuis la première prise en années, moyenne (SD)	12.3 (5.8)
Âge à la première prise en années, moyenne (SD)	52.2 (4. 2)
Délai entre ménopause et initiation du traitement	
< 6 mois	15 237
6 mois — 2 ans	7 925
≥ 2 ans	9 021
Type de THM (non exclusif)	
Œstrogènes seuls	7 410
CEE	340
Œstradiol	7 070
Traitements combinés	27 946
Progestérone	10 960
Dydrogestérone	8 139
Dérivés de pregnane	9 117
Acétate de chlormadinone	2 936
Acétate de cyprotérone	2 437
Acétate de médroxyprogestérone	2 725
Médrogestone	2 072
Dérivés de norpregnane	9 800
Acétate de nomégestrol	5 723
Promégestone	4 735
Dérivés de nortestostérone	3 760
Noréthistérone	3 265
Autre	569
Œstrogènes à faible potentiel	3 119
Traitement autre/inconnu	5 357

*Données manquantes= 734 pour la durée de prise

Parmi les utilisatrices de THM, les femmes ayant pris des œstrogènes par voie orale étaient moins souvent fumeuses, en surpoids ou atteintes de dyslipidémie, et avaient moins souvent eu une ménopause artificielle que les femmes ayant utilisé une autre voie. Elles avaient en revanche un plus haut niveau d'étude et avaient utilisé plus souvent une contraception orale (Annexe 4).

Parmi les utilisatrices de THM, les femmes ayant pris des œstrogènes seuls étaient plus souvent en surpoids ou obèses, avaient un plus bas niveau d'étude et davantage une ménopause survenue artificiellement et à un âge plus précoce que les autres utilisatrices (Annexe 5). À l'inverse, les utilisatrices de THM combiné étaient souvent les plus éduquées, avaient plus souvent une dyslipidémie ou une ménopause naturelle. Elles avaient utilisé plus souvent une contraception orale. Enfin, les utilisatrices d'œstrogènes à faible potentiel étaient quant à elles plus souvent fumeuses, avec une dyslipidémie ou nullipares que les autres utilisatrices. Elles étaient également moins fréquemment utilisatrices de contraception orale et avaient un âge à la ménarche plus tardif.

II.4.2. Association entre traitement hormonal de la ménopause et hypertension artérielle

- **Analyses principales**

Parmi les 49 905 femmes analysées, 10 173 cas incidents d'HTA ont été identifiés au cours des 512 565 personnes-années (PA) de suivi, correspondant à un suivi médian de 10.6 ans. Le taux d'HTA était ainsi de 19.8 cas par 1000 PA.

Comparées aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, les femmes utilisatrices avaient un risque majoré d'HTA (HR ajusté 1.07, IC 95% 1.02–1.12) (Tableau 19). Les œstrogènes par voie orale, mais pas par voie transdermique étaient associés à une augmentation modérée du risque d'HTA (HR ajusté=1.09, IC 95% 1.04-1.14 et HR=1.03, IC 95% 0.99-1.07, respectivement).

Les HR associés à la voie orale et la voie transdermique n'étaient pas significativement différents (p homogénéité = 0.09), alors que les HR associés à la voie orale et aux autres voies d'administration des œstrogènes différaient significativement (p homogénéité = 0.02).

Concernant l'impact des progestatifs associés aux œstrogènes, l'utilisation des œstrogènes seuls n'était pas associée à un risque majoré d'HTA alors que l'utilisation des œstrogènes associée aux progestatifs était associée à une augmentation du risque d'HTA (HR=1.05, IC 95% 1.01-1.20). Les dérivés de pregnanes et norpregnanes étaient significativement associés à une augmentation du risque d'HTA (HR=1.12, IC 95% 1.06-1.19 et HR=1.06, IC 95% 1.01-1.13, respectivement). Les autres types de progestatifs n'étaient pas associés à une majoration du risque d'HTA. Les tests d'homogénéité dans les différents sous-groupes de type de progestatifs étaient statistiquement significatifs ($p < 0.01$).

Concernant la voie orale, il n'y avait pas de différence concernant le risque d'HTA chez les femmes utilisant de l'œstradiol seul versus les femmes utilisant du CEE seul ($p=0.15$), ni chez les femmes utilisant de l'œstradiol combiné à un progestatif versus du CEE combiné ($p=0.25$).

TABEAU 19. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95% POUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON LA PRISE DE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (N=49 905).

	Cas n=10173	M1 HR (IC 95%)	M2 HR (IC 95%)
Prise de THM			
Jamais	3649	Référence	Référence
Actuelle ou passée	6524	1.01 (0.97-1.06)	1.07 (1.02-1.12)
Voie d'administration de l'œstrogène			
Jamais	3649	Référence	Référence
Oral	2993	1.05 (1.00-1.10)	1.09 (1.04-1.14)*
Transdermique	4769	1.01 (0.96-1.05)	1.03 (0.99-1.08)
Autre	1517	0.99 (0.93-1.04)	0.99 (0.94-1.05)
Type de THM			
Jamais	3649	Référence	Référence
Œstrogènes seuls	1479	1.03 (0.98-1.09)	1.01 (0.95-1.06)
Traitements combinés	5589	0.99 (0.95-1.03)	1.05 (1.01-1.10)
Progestérone	1927	0.96 (0.91-1.01)	0.98 (0.92-1.04)
Dydrogestérone	1537	0.97 (0.92-1.03)	1.00 (0.94-1.06)
Dérivés de pregnane	1840	1.08 (1.03-1.14)	1.12 (1.06-1.19)**
Acétate de chlormadinone	632	1.15 (1.06-1.25)	1.19 (1.10-1.29)
Acétate de cyprotérone	419	1.01 (0.91-1.11)	1.05 (0.95-1.16)
MPA	555	1.02 (0.94-1.12)	1.04 (0.96-1.14)
Médrogestone	436	1.10 (1.00-1.21)	1.11 (1.03-1.22)
Dérivés de norpregnane	2035	1.02 (0.97-1.07)	1.06 (1.01-1.13)***
Acétate de nomégestrol	1216	1.05 (0.99-1.12)	1.10 (1.03-1.17)
Promégestone	964	0.99 (0.93-1.06)	1.03 (0.96-1.10)
Dérivés de nortestostérone	711	1.03 (0.95-1.11)	1.06 (0.98-1.16)
Autre	94	0.88 (0.71-1.07)	0.87 (0.71-1.07)
Œstrogènes à faible potentiel	676	1.02 (0.94-1.11)	1.06 (0.98-1.15)
Traitement autre/inconnu	825	1.01 (0.94-1.08)	1.00 (0.93-1.08)

THM : traitement hormonal de la ménopause, MPA : Acétate de médroxyprogestérone

M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps.

M2 : M1 avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, l'âge à la ménopause, le type de ménopause, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses et l'utilisation de contraception orale.

*p de comparaison de la voie orale versus transdermique=0.09 et versus les autres voies = 0.02

**p de comparaison de la progestérone versus dérivés de pregnane <0.001 et versus dérivés de norpregnane = 0.02

***p de comparaison de la dydrogestérone versus les dérivés de pregnane 0.003 et les dérivés de norpregnane = 0.01

Chez les utilisatrices de THM, la durée de prise n'était pas associée au risque d'HTA (HR = 0.99 ; IC = 0,99 – 1,00 par année d'utilisation). Par ailleurs, il n'y avait pas d'association entre le délai d'initiation du traitement par rapport à la ménopause (HR= 1.00 ; IC 0.99-1.01 par année depuis la ménopause) ni le délai depuis la première prise (HR 1.00 ; IC 0.99-1.01 par année de prise). En revanche, les femmes ayant débuté le THM entre 50 et 52 ans avaient un risque plus important d'HTA par rapport aux femmes plus jeunes (HR = 1,12 ; IC = 1,05 - 1,19).

Enfin, il n'y avait pas de différence entre l'utilisation actuelle ou passée de THM sur le risque d'HTA (p=0.22) ni selon le délai depuis la dernière utilisation de THM (<3.8 ans versus ≥ 3.8 ans, p = 0.56).

TABEAU 20. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95% POUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON LES CARACTERISTIQUES DE PRISE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (N=32 183).

	Cas n=6524	M1 HR (IC 95%)	M2 HR (IC 95%)
Durée de prise*			
Continue (par année)		0.99 (0.99-1.00)	0.99 (0.99-1.00)
< 3.5	2226	Référence	Référence
3.5-6.8	1589	0.97 (0.91-1.03)	1.00 (0.95-1.06)
6.9-10.5	1355	0.98 (0.92-1.05)	1.02 (0.96-1.09)
≥10.6	1280	0.85 (0.89-1.02)	0.99 (0.93-1.06)
P tendance		0.11	0.52
Âge à la première prise			
Continu (par année)		1.00 (0.99-1.00)	1.00 (0.99-1.01)
< 50 ans	1647	Référence	Référence
50-51.9	1619	1.03 (0.97-1.09)	1.12 (1.05-1.19)
52-54	1329	0.98 (0.92-1.05)	1.04 (0.98-1.12)
> 54	1929	0.99 (0.93-1.04)	1.05 (0.99-1.12)
p de tendance		0.24	0.90
Délai entre la ménopause et l'initiation du THM			
Continu (par année)		1.00 (1.00-1.01)	1.00 (0.99-1.01)
<6 mois	3023	Référence	Référence
6mois-2 ans	1451	0.96 (0.90-1.01)	0.99 (0.93-1.05)
≥ 2ans	2050	1.00 (0.95-1.05)	1.00 (0.95-1.06)
p-tendance		0.69	0.51
Délai depuis la première prise			
Continu (par année)		1.00 (1.00-1.01)	1.00 (0.99-1.01)
<8 ans	2997	Référence	Référence
8-12 ans	1570	0.97 (0.91-1.03)	1.02 (0.96-1.09)
12-16 ans	1054	1.01 (0.94-1.08)	1.04 (0.97-1.12)
≥ 16 ans	903	1.01 (0.93-1.09)	1.03 (0.95-1.12)
p tendance		0.51	0.61

M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps.

M2 : M1 avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, l'âge à la ménopause, le type de ménopause, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses et l'utilisation de contraception orale.

*Données manquantes=734 pour la durée de prise

- Analyses de sensibilité

L'association entre la prise de THM et le risque d'HTA n'était pas modifiée dans les modèles avec des ajouts d'ajustements sur l'alimentation (Annexe 6).

Parmi les 32 183 utilisatrices de THM, 18 245 en ont utilisé au moins 2 types différents de THM au cours du suivi dont 3926 cas et 13 938 femmes n'ont pris qu'un seul type de THM dont 2600 cas. La prise en compte de l'exposition uniquement au dernier type de THM pris ajusté sur les traitements pris précédemment en cas de prise de traitements multiples, concluait aux mêmes associations avec un effet plus marqué (Tableau 21).

TABEAU 21. ANALYSE DE SENSIBILITE DU RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON LA PRISE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE EN PRENANT EN COMPTE SEULEMENT LE DERNIER TRAITEMENT PRIS (N=49 905).

	Cas n=10173	M1 HR (IC 95%)	M2 HR (IC 95%)
Voie d'administration de l'œstrogène			
Jamais	3 649	Référence	Référence
Oral	1 579	1.07 (1.01-1.14)	1.15 (1.08-1.22)
Transdermique	3 860	0.99 (0.95-1.04)	1.04 (0.99-1.10)
Autre	1 085	0.98 (0.91-1.05)	1.02 (0.94-1.10)
Type de THM			
Jamais	3 649	Référence	Référence
Œstrogènes seuls	800	1.06 (0.98-1.15)	1.05 (0.97-1.13)
Traitements combinés	4 852	1.01 (0.96-1.05)	1.07 (1.02-1.13)
Progestérone	1 311	0.93 (0.91-1.01)	0.99 (0.93-1.06)
Dydrogestérone	875	0.96 (0.92-1.03)	1.02 (0.94-1.10)
Dérivés de pregnane	1 068	1.11 (1.03-1.14)	1.19 (1.10-1.28)
Dérivés de norpregnane	1 173	1.08 (0.97-1.07)	1.17 (1.09-1.26)
Dérivés de nortestostérone	405	1.10 (0.95-1.11)	1.10 (1.05-1.18)
Autre	20	0.85 (0.70-1.07)	0.80 (0.65-1.20)
Œstrogènes à faible potentiel	472	1.01 (0.91-1.11)	1.07 (0.97-1.18)
Traitement autre/inconnu	400	0.99 (0.91-1.11)	1.04 (0.93-1.15)

M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps.

M2 : M1 avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, l'âge à la ménopause, le type de ménopause, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, l'utilisation de contraception orale et la prise d'un précédent traitement hormonal de la ménopause.

Enfin, après censure des femmes à la survenue d'évènements cliniques contre-indiquant la prescription d'un THM (maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [n= 1 234], accident vasculaire cérébral (AVC) et/ou accident ischémique transitoire (AIT) [n= 732] et/ou cancer du sein [n=6 544]), les résultats étaient similaires (Annexe 7).

- **Analyses d'interaction**

Nous n'avons pas observé d'interaction entre la prise de THM et les différentes variables, notamment l'âge de la ménopause ($p=0.85$), le type de ménopause ($p=0.71$), l'IMC ($p=0.80$), le niveau d'éducation ($p=0.36$), le statut tabagique ($p=0.58$), la présence d'une dyslipidémie ($p=0.89$), l'utilisation d'une contraception orale ($p=0.30$) et l'âge de prise du THM ($p=0.40$).

De même, il n'y avait pas d'interaction entre l'exposition au THM et la période de suivi (avant versus après 2003) sur le risque d'HTA ($p=0.2$).

II.5. Discussion

Dans notre étude, le THM était associé à une augmentation modeste du risque d'HTA incidente, particulièrement en cas d'utilisation des œstrogènes combinés par voie orale et de certains types de progestatifs. Ainsi, les œstrogènes par voie orale étaient associés à une augmentation du risque d'HTA, alors qu'ils ne l'étaient pas par voie transdermique. L'utilisation des œstrogènes combinés était associée à un risque majoré d'HTA contrairement à l'utilisation d'œstrogènes seuls.

II.5.1. Une augmentation modérée du risque d'HTA

Nous avons retrouvé une augmentation modérée du risque d'HTA incidente chez les utilisatrices de THM par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris.

- **Données de la littérature**

Dans la littérature, les résultats des études observationnelles et des essais randomisés évaluant l'effet du THM sur la PA sont variables. Certaines études sont en accord avec nos résultats et retrouvent une augmentation du risque d'HTA en cas de prise de THM (136, 155, 159-162). Dans une large étude de cohorte australienne, portant sur 43 405 femmes, le risque d'HTA était augmenté dans tous les groupes d'âge en cas d'utilisation récente ou passée de THM par rapport aux non-utilisatrices : <56 ans (OR ajusté 1.59, IC 99% 1.15-2.20) ; 56-61 ans (OR ajusté 1.58, IC 99% 1.31-1.90) ; 62-70 ans (OR ajusté 1.26, IC 99% 1.10-1.44) (155). Le risque était augmenté de manière plus importante que dans notre étude. Cependant, il n'y avait pas de distinction de la voie d'administration ou la formulation du THM. Dans la WHI, essai randomisé évaluant 18 015 femmes âgées de 50 à 79 ans sans HTA à l'inclusion, la prise d'un traitement par CEE combiné au MPA ou CEE seul était associée à une augmentation du taux d'HTA incidente de 18% par rapport au placebo (CEE : HR, 1.18 ; IC 95% 1.09, 1.29 ; CEE plus MPA : HR, 1.18 ; IC 95% 1.09, 1.27) (161). Ce lien positif avec la PA a également été décrit dans d'autres études (159, 160, 162).

Cependant, d'autres études retrouvent un effet neutre sur la PA notamment les principaux essais randomisés (144-146, 157, 158). Ces essais ont été réalisés majoritairement avec utilisation de CEE par voie orale associée le plus souvent à de la progestérone ou du MPA. Dans notre étude, l'œstrogène utilisé était principalement de l'œstradiol, le plus souvent par voie transdermique correspondant aux prescriptions habituelles du THM en France. De plus, l'ensemble des types de progestatifs était représenté, dont certains jamais étudiés dans les essais randomisés. De plus, la population d'analyse était plus importante dans notre étude par rapport à ces essais, ce qui a permis de détecter une association modeste entre le THM et le risque d'HTA.

Enfin, certaines études retrouvaient au contraire une diminution de la PA (154, 273). Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par la considération dans ces études de types particuliers de THM notamment par voie transdermique ou combinés à de la progestérone.

- **Hypothèses biologiques**

Les mécanismes par lesquels les œstrogènes agiraient sur la PA sont mal connus.

Ils impliqueraient principalement leurs effets sur le SRAA (83, 163,167). Ce dernier est activé par les œstrogènes par voie orale probablement du fait de l'effet de premier passage hépatique. Une exposition du foie à des doses supra physiologiques d'œstrogènes entraîne une augmentation de la production d'angiotensinogène et de marqueurs inflammatoires tels que la CRP et la diminution de l'IGF1, tous impliqués dans la régulation de la PA (83, 163, 167). Ces marqueurs sont en effet augmentés chez les femmes prenant un THM (274). La production hépatique accrue d'angiotensinogène entraîne une diminution de la rénine active par mécanisme compensateur, mais une augmentation de l'angiotensine 2, entraînant une augmentation de la PA, d'autant plus si ces mécanismes compensateurs sont insuffisants (275). L'augmentation de la CRP et la diminution de l'IGF1 sont également impliquées dans physiopathologie de l'HTA possiblement par inhibition de l'expression du NO et up-régulation des récepteurs à l'AT1 dans l'endothélium (276, 277).

D'autres mécanismes pourraient également être impliqués puisque l'augmentation de la PA n'apparaît pas chez toutes les femmes prenant des œstrogènes. Les effets des œstrogènes sur le SRAA pourraient dépendre d'une susceptibilité génétique, certaines femmes présentant des mécanismes compensateurs de l'activation du SRAA moins efficaces (278). Les bouffées vasomotrices (BVM), principales composantes du syndrome climatérique de la ménopause pour lequel le THM est indiqué, pourraient également jouer un rôle sur l'augmentation du risque d'HTA chez les femmes prenant un THM. La sévérité des BVM est un prédicteur indépendant de la dysfonction

endothéliale et marqueur du risque cardiovasculaire (279, 280). Elles ont été ainsi associées à une augmentation de la PA (129-131).

II.5.2. Influence de la voie d'administration des œstrogènes

Dans notre étude, la voie transdermique des œstrogènes était majoritairement utilisée du fait des pratiques de prescription françaises. Le risque d'HTA était augmenté avec la voie orale, mais pas avec la voie transdermique.

Dans la littérature, la voie transdermique a été peu étudiée, car minoritaire dans les essais cliniques. Les œstrogènes étudiés étaient pris par voie orale hormis dans l'essai KEEPS. Dans ce dernier, il n'y avait pas de différence sur l'évolution de la PA entre les 3 bras de l'étude : placebo, œstrogènes conjugués équins (0.45 mg/jour) + 200 mg/jour de progestérone micronisée orale pendant 12 jours et œstradiol transdermique (50 µg/jour) + 200 mg/jour de progestérone micronisée orale pendant 12 jours (144).

Les résultats de quelques études suggèrent également une influence plus bénéfique de la voie transdermique du THM sur la PA. Une méta-analyse de 19 études retrouvait que la PA était abaissée dans 11 études sur 13 portant sur le THM par voie transdermique et seulement 4 études sur 11 en cas de prise par voie orale (154). Seulement quelques petits essais randomisés incluant des faibles effectifs de femmes ont évalué spécifiquement la voie d'administration transdermique de l'œstrogène (164-166). Ainsi, dans un essai portant sur 12 femmes, la voie transdermique d'œstradiol était associée à une diminution de la PAD de 5 mmHg en mesure ambulatoire contrairement à la voie orale (165). L'analyse groupée de ces quelques études randomisées ne retrouvait pas de modification de la PA en mesure clinique, mais une diminution de la PA en mesure ambulatoire de 4 à 5 mmHg de la PAS et 2 à 3 mmHg de la PAD avec l'œstradiol transdermique versus placebo chez les femmes ménopausées normotendues (83).

La voie transdermique semble ainsi associée à un effet neutre sur la PA voir à une discrète diminution de la PA en particulier diastolique selon les études disponibles (164-166). Cependant, ces études étaient peu nombreuses et de petits effectifs. Notre étude est la première étude prospective de grand effectif permettant d'étudier l'effet de la voie transdermique sur le risque d'HTA.

La voie transdermique aurait un effet plus favorable sur la PA en évitant le premier passage hépatique et n'ayant ainsi pas d'effet sur le SRAA (156, 166, 281). Les œstrogènes par voie transdermique n'entraînent en effet pas de modification du taux de rénine plasmatique ou d'aldostérone chez les femmes ménopausées normotendues (275). De plus, les œstrogènes par voie transdermique diminuaient la décharge

nerveuse sympathique d'après une étude et pourraient ainsi avoir aussi un effet au niveau central (165).

II.5.3. Influence du type de progestatif

Les progestatifs sont multiples et présentent des propriétés pharmacocinétiques variées (Tableau 21) (282). Les effets du THM combiné pourraient être affectés par le type de progestatif. Celui-ci diffère selon les études et peu ont étudié leur effet spécifique sur la PA.

TABEAU 22. SPECTRE DES ACTIVITES HORMONALES DES PROGESTATIFS (160).

Progestatifs	A-oes	Oes	An	Anti-an	Gluko	Anti-m
Progestérone	+	-	-	(+)	+	+
Dydrogestérone	+	-	-	-	-	(+)
Dérivés de pregnane						
Acétate de chlormadinone	+	-	-	+	+	-
Acétate de cyprotérone	+	-	-	++	+	-
MPA	+	-	(+)	-	+	-
Médrogestone	+	-	-	(+)	-	-
Dérivés de norpregnane						
Acétate de nomégestrol	+	-	-	(+)	-	-
Promégestone	+	-	-	-	-	-
Noréthindrone	+	+	+	-	-	-

A-oes: anti-œstrogénique; Oes: œstrogénique; An: androgénique; Anti-an: anti-androgénique;

Gluko: glucocorticoïde; Anti-m: anti-minéralocorticoïde.

++ action très efficace; + action efficace; (+) action faible; - pas d'action.

Dans notre étude, l'analyse détaillée en fonction du type de progestatif au sein des traitements combinés retrouvait un risque majoré d'HTA avec les dérivés de pregnanes et de norpregnanes, mais pas avec la progestérone, la dydrogestérone ou les dérivés de testostérone. Ces résultats sont plutôt cohérents avec les rares études existantes qui ont évalué les effets du type de progestatif associé aux œstrogènes dans les THM combinés. Cependant, les études sont rares et parfois discordantes.

Les données disponibles suggèrent un effet neutre, voire plutôt bénéfique, de la progestérone micronisée et de la dydrogestérone (273, 281, 283-287). Ces progestatifs auraient un effet vasculaire direct, des propriétés diurétiques et d'inhibition du SRAA (83, 163, 167, 288-290).

Les effets de la progestérone micronisée (100 mg/jour) ont été analysés dans un essai randomisé versus placebo chez 20 femmes ménopausées non hypertendues (283). La progestérone micronisée n'avait pas d'effet sur la fonction vasculaire ni sur la PA. Il en était de même dans d'autres études retrouvant un effet neutre sur la PA (157, 164, 281, 284). Dans un petit essai contrôlé versus placebo, la PA était même diminuée à court

terme chez les femmes hypertendues prenant de la progestérone micronisée (200 ou 300 mg/jour) (285).

La dydrogestérone, proche de la progestérone naturelle, semble être hautement sélective et sans effets glucocorticoïde, androgène ou minéralocorticoïde (282). Dans les quelques études existantes, son effet sur la PA était neutre (287, 288), voire bénéfique (273). Dans une étude évaluant des doses entre 5 et 20 mg/jour, son effet sur la PA était neutre, de même que sur les facteurs métaboliques et vasculaires analysés (286). Dans une autre étude, la dydrogestérone (10 mg/jour) associée en séquentiel à l'œstradiol diminuait la PAS ambulatoire de 5 mmHg à 12 mois de traitement comparé à l'absence de traitement chez des femmes ménopausées (287).

Cependant, ces données sont à interpréter avec précaution et nécessitent de plus larges essais randomisés.

Les autres progestatifs de synthèse pourraient avoir un effet moins bénéfique comme observé dans notre étude (dérivés de pregnane et norpregnane). Ils pourraient antagoniser l'effet de vasodilatation endothélium dépendant des œstrogènes, comme observé dans certaines études avec le MPA (291-293) et la noréthistérone (294-296). Cependant, ces effets n'ont pas été confirmés dans les études cliniques qui restent rares et conflictuelles (157, 163, 167, 297, 298).

Le MPA est le progestatif le plus souvent utilisé dans les études évaluant l'impact du THM sur le système cardiovasculaire. Il s'agit d'un dérivé de pregnane sans effet anti-minéralocorticoïde (282). Ses effets sur la PA étaient neutres dans plusieurs études (157, 163, 298). Dans l'essai PEPI, il n'y avait pas de différence de l'évolution de la PA dans les différents bras de progestatifs associés aux CEE, comprenant du MPA à différentes doses (157). Dans une étude cross-over en double aveugle, analysant 20 femmes ménopausées normotendues randomisées en 4 phases de traitement avec du MPA (2.5, 5, 10 mg et placebo), il n'y avait pas d'effet sur la PA voire une petite diminution de la PAD diurne ambulatoire dans les bras avec MPA versus placebo et ce de manière dose dépendante (298). Les autres progestatifs n'ont pas été étudiés spécifiquement.

Au total, les données de la littérature sont peu nombreuses, avec des études portant sur de petits effectifs et donc à interpréter avec précaution. Les effets et les mécanismes d'action des différents types de progestatifs demeurent inconnus et incertains. Notre étude est la première étude prospective de grand effectif permettant d'étudier l'effet de différents types de progestatif sur le risque d'HTA.

II.5.4. Influence de la durée de prise, âge de la prise et délai depuis la ménopause

Dans notre étude, les effets du THM sur le risque d'HTA n'étaient pas modifiés en fonction de la durée de prise, du délai d'initiation du traitement par rapport à la ménopause, ni du délai depuis la première prise. En revanche, les effets différaient en fonction de l'âge de début de prise avec un risque plus important d'HTA chez les femmes ayant débuté le THM entre 50 et 52 ans par rapport aux femmes plus jeunes.

- **Durée de prise**

Dans la WHI, le risque d'HTA incidente augmentait avec la durée de prise de THM (161). Les HR dans l'essai avec CEE seul durant les 2 premières années de randomisation étaient de 1.03 (0.87, 1.21), de 2 à 4 ans de 1.17 (1.01, 1.36), et au-delà de 4 ans de 1.29 (1.14, 1.46), (p-trend = 0.03). Il en était de même dans l'essai évaluant les CEE avec MPA : 1.10 (0.96, 1.27), 1.17 (1.03, 1.32), and 1.25 (1.10, 1.42), respectivement (p-trend = 0.12). Dans l'étude australienne, le risque augmentait également avec la durée du THM, mais cette tendance disparaissait avec l'âge (155). Ces résultats sont donc discordants avec notre étude qui ne retrouvait pas d'influence de la durée d'utilisation.

- **Délai d'initiation par rapport à la ménopause**

Le délai d'initiation du THM depuis le début de la ménopause joue un rôle sur les effets cardiovasculaires du THM comme démontré dans plusieurs études (143, 146-147). Les effets sont ainsi neutres, voire bénéfiques, lorsque le THM est introduit au début de la ménopause. Nous n'avons pas observé d'influence du délai d'initiation du THM par rapport au début de la ménopause sur le risque d'HTA. Cela est en accord avec les données de la littérature (155, 161). Il est à noter un délai d'initiation moyen court dans notre cohorte.

- **Âge à la première prise**

Dans notre étude, les femmes ayant débuté le THM entre 50 et 52 ans avaient un risque de développer une HTA plus important par rapport aux femmes de moins de 50 ans. L'influence de l'âge de prise de THM sur le risque d'HTA diffère selon les études. Le risque d'HTA était retrouvé dans tous les groupes d'âge dans l'essai WHI, mais il était plus important chez les femmes jeunes : <56 ans (OR ajusté 1.59, IC99 % 1.15-2.20) ; 56-61 ans (1.58, 1.31 to 1.90) ; 62-70 ans (1.26, 1.10 to 1.44) (161). À l'inverse, dans l'essai EPAT analysant 222 femmes ménopausées en bonne santé randomisées en prise d'œstradiol 1 mg par voie orale versus placebo, les effets du THM sur la PAS étaient différents selon l'âge (p interaction =0.04). Les femmes les plus jeunes avaient une augmentation de la PAS alors que les plus âgées une diminution (158).

II.5.5. Forces et limites

Plusieurs limites doivent être discutées dans l'interprétation de nos résultats.

Les cas d'HTA étaient identifiés à partir de l'autodéclaration du diagnostic et/ou de la prise de traitement antihypertenseur. Bien qu'une étude de validation dans la cohorte E3N retrouve une valeur prédictive positive de 82% avec les remboursements de traitement antihypertenseurs, des cas ont pu ne pas être identifiés (239). Cependant, ces cas devraient être distribués de manière aléatoire et tendraient seulement à diminuer les associations.

De même, l'utilisation de THM était autorapportée. Cependant, afin de limiter le biais de mémoire, un livret de photos en couleurs avec les noms de l'ensemble des THM disponibles en France était joint au questionnaire.

Si l'utilisation de THM était particulièrement détaillée dans la cohorte E3N, il n'y avait pas d'information sur les dosages des préparations hormonales. Le rôle de la dose d'œstrogènes et de progestatifs n'a ainsi pas pu être étudié.

Un biais d'indication du THM ne peut être totalement exclu. Cependant, nos analyses ont été ajustées de manière complète sur les facteurs de risque connus d'HTA. De plus, les analyses complémentaires prenant en compte les contre-indications au THM avaient des résultats concordants.

Comme indiqué précédemment, la cohorte E3N inclut des femmes d'un niveau d'éducation relativement élevé par rapport à l'ensemble de la population française. Cela peut limiter sa représentativité, mais permet en revanche une fiabilité des données recueillies (238).

Enfin, comme dans toute étude observationnelle, un biais de confusion résiduel ne peut être exclu.

Les forces de notre étude sont son design prospectif, sa population de grande taille avec un suivi à long terme, peu de pertes de vue et la disponibilité de nombreux facteurs de confusion potentiels. Ainsi, les données très détaillées sur les formulations de THM disponibles dans la cohorte E3N ainsi que les prescriptions très diverses ont permis d'analyser les effets d'un type très varié de THM, contrairement à la majorité des études existantes. Il s'agit de la première étude prospective de grande taille à avoir pu analyser les effets du THM sur le risque d'HTA en prenant en compte sa voie d'administration et son type.

La prise de THM a été collectée avant le diagnostic d'HTA permettant d'éviter un biais de mémoire. De plus, le design prospectif et le faible taux de pertes de vue (3.8%)

permettent de minimiser la possibilité de biais de mémoire et un biais lié aux pertues de vue.

II.6. Conclusion

Dans la large étude de cohorte E3N, les femmes utilisatrices de THM avaient un risque modérément augmenté de développer une HTA. Ce risque était retrouvé avec la voie orale des œstrogènes, mais pas avec la voie transdermique et en cas de traitement combiné, mais pas avec les œstrogènes seuls. Concernant les traitements combinés, le risque était augmenté avec les progestatifs dérivés de pregnane et norpregnane, mais pas avec les autres progestatifs. Bien que les mécanismes impliqués soient encore inconnus et les associations modestes, ces résultats suggèrent de privilégier les THM par voie transdermique et en cas de traitement combinés certains progestatifs notamment la progestérone, particulièrement chez les femmes à risque d'HTA. De plus, la PA doit être mesurée régulièrement chez les femmes prenant un THM afin de dépister une HTA.

III. Âge à la ménarche, âge à la ménopause, durée de vie reproductive et risque d'hypertension artérielle

III.1. Contexte

Les femmes en préménopause présentent un plus faible risque et une plus faible incidence d'HTA que les hommes du même âge (4, 6, 60-62). Des études épidémiologiques ont observé une association entre un âge à la ménopause précoce et le développement de maladies cardiovasculaires (183), mais le rôle de l'HTA dans cette augmentation du risque cardiovasculaire n'est pas connu. En effet, quelques études épidémiologiques suggèrent une association entre l'âge à la ménopause (naturelle) et le risque d'HTA, mais les données sont contradictoires (132-133). Dans une méta-analyse récente, les femmes ayant eu une ménopause avant 45 ans avaient un risque augmenté d'HTA (OR 1.10, 95 % CI 1.01–1.19, $p = 0.03$) par rapport aux femmes avec un âge normal à la ménopause (299). Cependant, la majorité des études analysées était de petit effectif, sans design prospectif et n'ont pas pris en compte les différents facteurs de confusion potentiels notamment l'utilisation de contraception orale ou de traitement hormonal de la ménopause. Le type de ménopause, naturelle ou artificielle, n'a pas non plus été étudié alors que l'hystérectomie et l'ovariectomie semblent associées à une augmentation du risque d'HTA (189-192). Des données complémentaires sont donc nécessaires.

L'âge à la ménarche a également été étudié comme potentiellement associée au risque cardiovasculaire. Il a été notamment observé un risque accru de diabète (300) et de maladies cardiovasculaires (88) en cas de ménarche précoce. Si plusieurs études ont montré une association entre l'âge à la ménarche et l'HTA, les résultats sont litigieux (88-91). Certaines études ont montré que l'âge à la ménarche était associé à un risque majoré d'HTA en cas d'âge à la ménarche précoce (88, 89, 90) et certaines en cas de ménarche tardive (88, 91). Cette relation semblant non linéaire a cependant été peu étudiée.

Bien que l'âge à la ménarche et à la ménopause puissent être associées au risque d'HTA, le rôle de la vie reproductive dans son ensemble sur le risque d'HTA n'est pas connu. Dans la littérature, une plus courte durée de vie reproductive était associée au risque de diabète de type 2 (301) et à un risque de maladies cardiovasculaires plus important (302, 303). Bien que les mécanismes expliquant ces associations entre vie reproductive et risque cardiovasculaire ne soient pas entièrement élucidés, les hormones féminines seraient impliquées dans le développement des maladies cardiovasculaires et de l'HTA, avec un effet protecteur avant la ménopause. Si le mécanisme est le nombre d'années d'exposition aux hormones ovariennes alors la durée de vie reproductive de la ménarche à la ménopause, marqueur de la durée totale d'exposition aux œstrogènes endogènes, pourrait être associée au risque d'HTA. L'association entre la durée de vie reproductive et le risque d'HTA n'a pas été étudiée.

III.2. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer prospectivement l'association entre l'âge à la ménarche, l'âge à la ménopause et la durée de vie reproductive et le risque d'HTA incidente dans la cohorte E3N, en considérant les caractéristiques détaillées de la vie reproductive et hormonale.

III.3. Matériels et méthodes

III.3.1. Population d'analyse

Parmi les 98 995 femmes de la cohorte E3N, ont été exclues les femmes non ménopausées à la fin du suivi (n=6 209) ou jamais réglées (n=23), les femmes perdues de vue (n=4950), les femmes présentant un antécédent d'HTA à l'inclusion (n= 34988) ainsi que les femmes dont l'information était manquante sur l'âge à la ménopause ou l'âge à la ménarche (n=2 920). La population d'analyse comprenait finalement 49 905 femmes.

Le suivi des participantes débutait à la date de retour du premier questionnaire utilisé (Q2). La fin du suivi correspondait au premier événement observé parmi la date du diagnostic d'HTA, le décès, la date de réponse au dernier questionnaire complété ou la date d'envoi du dernier questionnaire de suivi (date de point à Q9, le 25 juin 2008).

III.3.2. Données utilisées

L'identification des cas d'HTA dans la cohorte E3N est détaillée dans le Chapitre 2 — II.

L'âge à la ménarche, défini comme la date de la première menstruation, a été recueilli dans les deux premiers questionnaires (Q1 et Q2).

Des informations sur le statut ménopausique et l'âge à la ménopause ont été recueillies à chaque questionnaire depuis 1990 (Chapitre 2 — III.4). Étaient considérées comme ménopausées les femmes ayant déclaré être ménopausées, prendre un traitement hormonal de la ménopause, ne pas avoir eu de règles depuis plus d'un an sans traitement progestatif seul continu et sans hystérectomie ou avoir eu une ovariectomie bilatérale ou une chimiothérapie/radiothérapie ayant provoqué un arrêt définitif des règles. Chez les femmes ménopausées, la ménopause était qualifiée d'artificielle si elle faisait suite à une ovariectomie bilatérale, à une radiothérapie ou à une chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles. En revanche, la ménopause était considérée comme naturelle dans le cas où la participante le spécifiait ainsi directement dans les questionnaires ou si elle était réglée sous THM. Ces données sur l'âge et le statut ménopausique ont été validées dans la cohorte E3N (240).

La durée de vie reproductive a été calculée en soustrayant l'âge à la ménarche à l'âge à la ménopause.

Les facteurs de risque connus d'HTA et les facteurs hormonaux et reproductifs ont été pris en compte pour éviter un biais de confusion (cf. Chapitre 2 — II et I).

III.3.3. Analyses statistiques

Les caractéristiques initiales de la population ont été décrites selon les différentes catégories des variables d'exposition (âge à la ménarche, âge à la ménopause et durée de vie reproductive).

Le modèle de Cox avec l'âge en échelle de temps a été utilisé pour estimer les HR et IC à 95% d'HTA incidente associée aux catégories d'âge à la ménarche, d'âge à la ménopause et de durée de vie reproductive. Les âges médians à la ménarche et à la ménopause ont été utilisés comme groupe de référence dans les analyses.

Les modèles étaient tout d'abord univariés (M1) stratifiés sur l'année de naissance puis ajustés (M2) sur les facteurs de risque connu d'HTA : statut tabagique (dépendant du

temps non fumeuse, ex-fumeuse, fumeuse, activité physique pendant du temps en tertiles, antécédent de diabète pendant du temps oui, non, indice de masse corporelle pendant du temps en continu, antécédents familiaux pré ou métrite d'hypertension oui, non, niveau d'études < 2, = 2, > 2 ainsi que les facteurs reproductifs et hormonaux potentiels facteurs de confusion : utilisation de THM pendant du temps jamais d'utilisation, utilisation récente ou passée, utilisation d'une contraception orale (jamais d'utilisation, utilisation actuelle ou passée), nombre de grossesses 0 1 ou 2 3 ou 4 5 et le type de ménopause (naturelle/artificielle).

Les facteurs de risque cardiovasculaires notamment l'IMC et le tabagisme, le type de ménopause et la prise d'un traitement hormonal de la ménopause ont été évalués comme potentiel facteur d'interaction en ajoutant un terme d'interaction dans le modèle final et en testant sa significativité statistique.

III.4. Résultats

III.4.1. Analyses descriptives

Parmi les 40 905 femmes analysées, 10 173 cas d'HTA ont été diagnostiqués au cours des 512 565 personnes-années (PA) de suivi. Le suivi médian était de 10.3 ans.

L'âge moyen à la ménarche était de 12.8 ± 1.4 ans, d'âge à la ménopause de 50.4 ± 3.8 ans (50.8 ± 3.2 ans pour la ménopause naturelle et 46.7 ± 6.1 ans pour la ménopause artificielle) et de durée de vie reproductive de 37.6 ± 3.9 ans.

Les caractéristiques initiales des femmes selon les catégories d'âge à la ménarche, d'âge à la ménopause et de durée de vie reproductive sont décrites dans les tableaux 23, 24 et 25. La présence d'une dyslipidémie, la nulliparité, la ménopause artificielle et l'utilisation de THM étaient plus fréquentes chez les femmes avec les catégories d'âge à la ménopause les plus basses et de durée de vie reproductive les plus courtes.

TABLEAU 23. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES SELON L'ÂGE A LA MENARCHE A L'INCLUSION (N=49 905).

Variables : % ou moyenne $\pm$ SD	Âge à la ménarche (ans)				
	<12 (n=9 973)	12 (n=12 189)	13 (n=13 739)	14 (n=9 320)	>14 (n=4 684)
Âge (années)	53.8 $\pm$ 4.3	53.9 $\pm$ 4.3	54.3 $\pm$ 4.3	54.4 $\pm$ 4.2	55.2 $\pm$ 4.3
Statut tabagique					
Non fumeuse	50.5	52.6	52.5	53.9	53.0
Ex fumeuse	16.2	14.9	14.2	13.5	14.0
Fumeuse	33.3	32.6	33.3	32.6	33.0
Diabète	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Dyslipidémie	4.8	4.4	4.6	4.9	5.5
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	22.8 $\pm$ 3.1	22.3 $\pm$ 2.8	22.1 $\pm$ 2.7	22.0 $\pm$ 2.6	21.8 $\pm$ 2.6
Activité physique (METs-h/sem)	44.1 $\pm$ 27.1	43.5 $\pm$ 27.1	44.2 $\pm$ 27.1	45.4 $\pm$ 28.3	46.7 $\pm$ 30.3
Niveau d'étude					
<Bac	9.6	9.3	10.8	13.3	16.0
Bac à Bac +2	52.3	51.7	49.9	52.6	49.7
>Bac +2	38.1	39.0	39.3	34.1	34.3
Utilisation d'une contraception orale	58.1	58.3	57.7	58.2	53.9
Nullipare	30.5	29.7	28.2	26.5	27.2
Utilisation de THM	19.2	19.0	18.9	20.2	19.8
Ménopause naturelle	89.2	90.3	91.0	90.7	90.8

TABLEAU 24. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES SELON L'ÂGE A LA MENOPAUSE A L'INCLUSION (N=49 905).

Variables : % ou moyenne $\pm$ SD	Âge à la ménopause (ans)				
	<40 (n=762)	40-44 (n=2 151)	45-49 (n=14 573)	50-54 (n=28 371)	55 (n=4 042)
Âge (années)	52.3 $\pm$ 6.7	51.1 $\pm$ 6.6	52.1 $\pm$ 4.4	55.0 $\pm$ 3.3	58.4 $\pm$ 2.4
Statut tabagique					
Non fumeuse	52.8	50.9	50.1	53.2	55.9
Ex fumeuse	16.1	17.8	16.7	13.9	10.8
Fumeuse	31.1	31.3	33.2	32.9	33.3
Diabète	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Dyslipidémie	9.6	6.2	4.7	4.5	4.3
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	22.8 $\pm$ 3.4	22.5 $\pm$ 3.0	22.2 $\pm$ 2.8	22.2 $\pm$ 2.7	22.4 $\pm$ 2.8
Activité physique (METs-h/sem)	45.7 $\pm$ 28.4	46.1 $\pm$ 29.3	44.0 $\pm$ 27.7	44.5 $\pm$ 27.5	45.3 $\pm$ 27.9
Niveau d'étude					
<Bac	20.5	14.5	11.6	10.6	10.0
Bac à Bac +2	52.1	51.1	51.3	51.2	52.1
>Bac +2	27.4	34.4	37.1	38.2	37.9
Utilisation d'une contraception orale	35.3	53.1	60.4	58.0	52.2
Nullipare	40.3	34.5	30.8	27.2	25.2
Utilisation de THM	47.8	39.6	24.4	15.0	8.9
Ménopause naturelle	34.4	62.6	87.6	94.9	96.9

TABLEAU 25. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES SELON LA DUREE DE VIE REPRODUCTIVE A L'INCLUSION (N=49 905).

Variables : % ou moyenne $\pm$ SD	Durée de vie reproductive (ans)				
	< 30 (n=1 749)	30-34 (n=4 750)	35-38 (n=17 574)	39-41 (n=20 747)	42 (n=5 085)
Âge (années)	53.8 $\pm$ 4.3	53.9 $\pm$ 4.3	54.3 $\pm$ 4.3	54.4 $\pm$ 4.2	55.2 $\pm$ 4.3
Statut tabagique					
Non fumeuse	53.2	50.5	51.7	53.7	54.3
Ex fumeuse	16.5	16.7	15.3	13.3	12.2
Fumeuse	30.3	32.8	33.0	33.0	33.5
Diabète	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
Dyslipidémie	8.0	5.6	4.4	4.5	4.2
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	22.6 $\pm$ 3.2	22.1 $\pm$ 2.8	22.1 $\pm$ 2.7	22.3 $\pm$ 2.8	22.6 $\pm$ 2.8
Activité physique (METs-h/sem)	46.5 $\pm$ 29.7	45.2 $\pm$ 29.2	44.2 $\pm$ 27.4	44.4 $\pm$ 27.2	44.3 $\pm$ 27.1
Niveau d'étude					
< Bac	18.9	13.6	11.5	9.4	8.9
Bac à Bac +2	50.5	51.5	50.9	51.9	51.3
> Bac +2	30.6	34.9	37.6	38.7	37.8
Utilisation d'une contraception orale	42.0	57.9	59.6	57.5	55.1
Nullipare	36.7	31.6	28.5	26.8	27.0
Utilisation de THM	44.2	30.0	19.7	14.0	8.2
Ménopause naturelle	44.4	81.9	92.7	95.1	95.6

III.4.2. Association entre âge à la ménarche et hypertension artérielle

Le risque d'HTA était légèrement augmenté en cas de ménarche avant l'âge de 12 ans comparé aux femmes ayant eu une ménarche à 13 ans (HR ajusté 1.06, IC 95% 1.01-1.12) (Tableau 26).

TABLEAU 26. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95% POUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'AGE A LA MENARCHE (N=49 905).

Âge à la ménarche (ans)	<12	12	13	14	>14	P trend
Nombre	9 973	12 189	13 739	9 320	4 684	
Cas	2 145	2 467	2 660	1 912	989	
Modèle 1 HR (IC 95%)	1.14 (1.07-1.20)	1.06 (1.01-1.12)	Réf	1.04 (0.98-1.10)	1.01 (0.94-1.09)	<0.01
Modèle 2 HR (IC 95%)	1.06 (1.01-1.12)	1.05 (0.99-1.11)	Réf	1.05 (0.99-1.10)	1.04 (0.97-1.12)	0.23

M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps.

M2 : M1 avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, le type de ménopause, le nombre de grossesses, l'utilisation de contraception orale et la prise d'un traitement hormonal de la ménopause.

III.4.3. Association entre âge à la ménopause et hypertension artérielle

Le risque d'HTA était augmenté en cas de ménopause avant l'âge de 40 ans comparé aux femmes ayant eu une ménopause entre 50 et 54 ans (HR ajusté 1.11, IC 95% 1.01-1.27) (Tableau 27).

L'association entre l'âge à la ménopause et l'HTA incidente n'était pas modifiée par le type de ménopause ou l'utilisation de THM (p interaction = 0.44 and 0.90, respectivement).

TABEAU 27. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95% POUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'AGE A LA MENOPAUSE (N=49 905).

Âge à la ménopause (ans)	<40	40-44	45-49	50-54	≥ 55	P trend
Nombre	762	2 151	14 573	28 371	4 042	
Cas	224	535	3 169	5 507	739	
Modèle 1 HR (IC 95%)	1.21 (1.06-1.39)	1.10 (1.01-1.21)	1.05 (1.01-1.10)	Réf	1.02 (0.95-1.11)	0.001
Modèle 2 HR (IC 95%)	1.11 (1.01-1.27)	1.06 (0.97-1.16)	1.05 (0.99-1.09)	Réf	1.02 (0.95-1.11)	0.85

M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps.

M2 : M1 avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, le type de ménopause, le nombre de grossesses, l'utilisation de contraception orale et la prise d'un traitement hormonal de la ménopause.

III.4.4. Association entre durée de vie reproductive et hypertension artérielle

Il n'y avait pas de différence de risque d'HTA selon les différentes catégories de durée de vie reproductive après ajustement (Tableau 28).

TABEAU 28. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95% POUR L'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON LA DUREE DE VIE REPRODUCTIVE (N=49 905).

Durée de vie reproductive (ans)	<30	30-34	35-38	39-41	≥42	P trend
Nombre	1749	4750	17574	20747	5085	
Cas	464	1710	4380	2706	913	
Modèle 1 HR (IC 95%)	1.11 (1.01-1.23)	1.03 (0.97-1.10)	1.01 (0.96-1.06)	Réf	1.04 (0.96-1.12)	0.12
Modèle 2 HR (IC 95%)	1.00 (0.89-1.10)	1.02 (0.96-1.09)	1.02 (0.97-1.07)	Réf	1.03 (0.95-1.11)	0.82

M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps.

M2 : M1 avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, le nombre de grossesses, l'utilisation de contraception orale et la prise d'un traitement hormonal de la ménopause.

L'association entre l'âge à la ménopause et l'HTA incidente n'était pas modifiée par le type de ménopause ou l'utilisation de THM (p interaction = 0.20 and 0.41, respectivement).

III.5. Discussion

Dans cette étude prospective, nous avons trouvé une augmentation modérée du risque d'HTA chez les femmes ayant une ménopause avant 40 ans et une ménarche avant 12 ans par rapport aux femmes avec des âges de ménopause et de ménarche médians. Après ajustement sur les facteurs de risque et la prise de traitement hormonal, la durée de vie reproductive n'était pas associée au risque d'HTA incidente.

III.5.1. Âge à la ménarche

Dans notre étude, un âge à la ménarche avant 12 ans était associé à un risque légèrement majoré d'HTA après ajustement sur l'IMC, le diabète, la dyslipidémie et les facteurs hormonaux.

Cette association était également retrouvée dans les autres études avec des HR similaires. Ainsi, dans l'étude de cohorte anglaise Million Women Study, portant sur 1.2 million de femmes d'âge moyen 56 ± 5 ans, les femmes avec un âge à la ménarche avant 10 ans avaient un risque relatif d'HTA de 1.14 (IC 95% 1.12–1.16) en comparaison aux femmes avec une ménarche à 13 ans (88). De même, dans une autre étude de cohorte anglaise EPIC-Norfolk portant sur près de 16 000 femmes âgées de 40 à 79 ans, la ménarche avant 12 ans était associée à un risque plus important d'HTA (OR 1.13 IC95 % 1.02-1.24), après ajustement sur l'IMC, les facteurs d'hygiène de vie et les facteurs hormonaux (305). Plusieurs études ont montré que les femmes avec une ménarche précoce avaient un IMC plus élevé et étaient plus fréquemment diabétiques et avec une hypercholestérolémie (300, 304-306). Dans les précédentes études comme dans la nôtre, l'association entre âge à la ménarche précoce et HTA était atténuée, mais persistait après ajustement sur l'IMC. Cela suggère que l'association observée entre l'âge à la ménarche précoce et l'HTA est médiée seulement partiellement par l'adiposité. Il pourrait ainsi exister d'autres mécanismes notamment hormonaux.

Dans notre étude, il n'y avait pas d'association avec l'HTA en cas de ménarche tardive. Cette association a été retrouvée dans certaines études, mais pas dans toutes. Ainsi, dans la Million Women Study, les femmes avec une ménarche au-delà de 17 ans avaient un risque relatif d'HTA de 1.08 (IC 95% 1.04–1.11) comparées aux autres femmes (88). Dans une cohorte de plus de 7000 femmes chinoises d'âge moyen 44.7 ans, le risque d'HTA était de 1.39 (IC95 % 1.08-1.80) en cas de ménarche au-delà de 18 ans (91). L'absence d'association observée dans notre étude peut s'expliquer par une

faible proportion de femmes ayant un âge à la ménarche dans ces extrêmes. La puissance statistique serait alors insuffisante pour mettre en évidence une différence modeste de risque relatif. Cependant, un âge à la ménarche aussi tardif traduit souvent l'existence d'une pathologie sous-jacente pouvant en elle-même résulter en des modifications pathologiques entraînant l'HTA.

III.5.2. Âge à la ménopause

La ménopause précoce (avant 40 ans), mais pas avant 45 ans était associée à un risque d'HTA modestement majoré par rapport aux femmes ayant eu une ménopause entre 50 et 54 ans, indépendamment des facteurs de risque d'HTA, du type de ménopause et de la prise de THM. Les précédentes études ont observé cette association de manière inconstante, mais n'avaient pas toujours pris en compte le type de ménopause ni la prise de THM (133-134). Dans une méta-analyse récente, les femmes ayant eu une ménopause avant 45 ans avaient un risque augmenté d'HTA (OR 1.10, 95 % CI 1.01–1.19, $p = 0.03$) par rapport aux femmes avec un âge normal à la ménopause (299).

Les mécanismes sous-jacents de l'augmentation de la prévalence de l'HTA chez les femmes avec une ménopause précoce ne sont pas encore élucidés. L'hypothèse principale est la perte précoce de la fonction ovarienne exposant de manière prolongée à la déficience œstrogénique. Cette hypothèse est supportée par le fait que l'association persistait indépendamment du type de ménopause dans notre étude. La perte de la fonction ovarienne entraînerait une activation du SRAA et de la synthèse de monoxyde d'azote résultant en une dysfonction endothéliale, une dysfonction immunitaire et une inflammation menant à l'HTA (83,134,299). De plus, la carence œstrogénique favoriserait le stress oxydatif également associé au développement de l'HTA (83). La sensibilité au sel pourrait également augmenter avec la perte de fonction des hormones ovariennes (83,134,299).

III.5.3. Durée de vie reproductive

Dans notre étude, la durée de vie reproductive n'était pas associée au risque d'HTA après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire, le type de ménopause et la prise d'un traitement hormonal.

Notre étude est la première à avoir étudié l'association entre la durée de vie reproductive et le risque d'HTA. Cependant, certaines études ont observé une majoration du risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires chez les femmes ayant une durée de vie reproductive courte (301-303). Ainsi, dans la Million Women study, les femmes avec une durée de vie reproductive de moins de 30 ans avaient un risque relatif de maladies cardiovasculaires de 1.32 (IC95 %, 1.16–1.49)

comparées aux femmes avec une durée de vie reproductive de plus de 42 ans. Cette association était observée quel que soit le type de ménopause artificielle ou naturelle et chez les femmes n'ayant jamais utilisé de THM. Cependant, cette association était essentiellement liée à l'âge à la ménopause précoce.

L'absence d'association observée dans notre étude peut s'expliquer par un faible nombre de femmes dans les âges extrêmes et un possible manque de puissance en raison d'une association modeste pour les âges de ménopause et de ménarche extrêmes avec un possible manque de puissance pour montrer une différence statistiquement significative. De plus, l'association entre durée de vie reproductive courte et HTA disparaissait après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire et les facteurs hormonaux et reproductifs, probables facteurs de confusion ou médiateurs. Enfin, la majoration du risque de maladies cardiovasculaires observée dans l'étude anglaise peut s'expliquer par d'autres facteurs de risque cardiovasculaire en dehors de l'HTA, tels que la dyslipidémie. En effet, la ménopause entraîne des modifications du profil lipidique défavorables avec un rôle probable de la carence hormonale.

III.5.4. Forces et limites

Notre étude présente plusieurs limites.

Les cas d'HTA étaient identifiés à partir de l'autodéclaration du diagnostic et/ou de la prise de traitement antihypertenseur. Bien qu'une étude de validation dans la cohorte E3N retrouve une valeur prédictive positive de 82% avec les remboursements de traitement antihypertenseurs, des cas ont pu ne pas être identifiés (239). Cependant, ces cas devraient être distribués de manière aléatoire et tendraient seulement à diminuer les associations.

De même, les âges à la ménarche et à la ménopause étaient autorapportés. Cependant, une étude de validation des données portant sur le statut ménopausique et l'âge à la ménopause a été réalisée dans la cohorte E3N (240).

Les femmes de la cohorte E3N ont un niveau d'éducation relativement élevé par rapport à l'ensemble de la population française. La cohorte E3N est constituée de femmes françaises avec un relativement bon niveau socio-économique. Ainsi, les observations de cette étude doivent être généralisées avec prudence à d'autres populations. Il est à noter par exemple une faible incidence de diabète et d'obésité dans la cohorte.

Enfin, comme dans toute étude observationnelle, un biais de confusion résiduel ne peut être exclu bien que de nombreuses données aient été disponibles et prises en compte.

À titre d'exemple, nous n'avions pas d'information sur l'IMC dans l'enfance pouvant être impliqué dans l'âge à la ménarche et médier la relation avec le risque cardiovasculaire futur.

Les forces de notre étude sont son design prospectif, sa population de grande taille avec un suivi à long terme, peu de perdues de vue. La richesse des données disponibles dans la cohorte E3N nous a permis de prendre en compte de nombreux facteurs de confusion potentiels notamment via des informations détaillées sur l'histoire reproductive et hormonale ainsi que sur l'hygiène de vie. Il s'agit de la première étude prospective de grande taille à avoir pu analyser l'association entre la vie reproductive et le risque d'HTA en prenant en compte les facteurs de confusion potentiels.

III.6. Conclusion

Un âge à la ménopause précoce (<40 ans) et un âge à la ménarche avant 12 ans étaient associés au risque de développer une HTA indépendamment de l'IMC, du tabagisme, de l'activité physique, du type de ménopause et des facteurs reproductifs et hormonaux. Ces résultats suggèrent un rôle hormonal dans le développement de l'HTA avec un effet indépendant modeste et pour les âges extrêmes. Une attention particulière doit être portée à ces femmes afin de leur proposer des mesures de prévention et de dépister l'HTA pour une prise en charge précoce.

Chapitre 4 — Synthèse et Conclusion

I. Synthèse des résultats

I.1. Principaux résultats

Dans ce travail de thèse, il a été observé dans la large étude de cohorte de femmes françaises E3N, une association entre le risque d'HTA incidente et certains facteurs hormonaux et reproductifs ou certaines pathologies gynécologiques; et ce indépendamment des facteurs de confusion potentiels pris en compte grâce aux données variées disponibles dans la cohorte.

Les femmes avec un antécédent d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie présentaient un risque plus élevé d'HTA incidente que les femmes non opérées. Les femmes aux antécédents d'endométriose ou de fibrome utérin avaient un risque majoré d'HTA incidente, et ce indépendamment d'un antécédent d'hystérectomie.

De plus, les femmes présentant une ménopause précoce (avant 40 ans) avaient un risque plus important de développer une HTA que les femmes avec un âge à la ménopause entre 50 et 54 ans; de même, avec un effet plus modeste, pour les femmes avec un âge à la ménarche précoce.

Enfin, les femmes utilisatrices de THM avaient un risque modérément augmenté de développer une HTA. Ce risque était retrouvé particulièrement en cas d'utilisation des œstrogènes combinés par voie orale et de certains types de progestatifs.

I.2. Mécanismes sous-jacents

La physiopathologie expliquant ces associations est encore inconnue. Cependant, plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer le lien entre facteurs hormonaux et reproductifs et le risque d'HTA.

Une première explication est qu'il existe des facteurs de risque communs entre les expositions étudiées et l'HTA. Il s'agirait de facteurs de confusion (facteurs associés à l'exposition et aux cas qui n'interviennent pas dans la voie causale) ou bien de médiateurs (facteurs associés à l'exposition et aux cas qui interviennent dans le schéma causal). Par exemple, l'IMC plus fréquemment élevé chez les femmes hystérectomisées ou présentant un fibrome utérin pourrait expliquer l'association entre ces facteurs d'exposition et l'HTA. Cependant, dans l'ensemble des analyses de cette thèse, nous avons pris soin d'ajuster les analyses statistiques sur l'IMC, le diabète et les facteurs d'hygiène de vie, mais également l'ensemble des facteurs de risque d'HTA connus. Ces

ajustements tendaient à atténuer les résultats sans faire disparaître les associations. Des analyses d'interaction ont également été systématiquement conduites.

Dans le cas des pathologies utérines bénignes étudiées, le traitement de la pathologie en elle-même peut médier l'association au risque d'HTA. Il s'agit notamment de l'hystérectomie. Pour prendre en compte cela, nous avons mené des analyses prenant en compte les femmes traitées ou non par hystérectomie avec des associations restant significatives dans les 2 cas, le risque d'HTA étant le plus important chez les femmes avec l'antécédent de pathologie utérine bénigne et l'hystérectomie, suggérant bien un rôle de cette dernière.

La prise de traitement hormonal est également à prendre en compte chez ces femmes. Nous avons en effet montré que certains types de THM étaient associés à un risque modérément augmenté de développer une HTA. Nous avons ainsi systématiquement considéré la prise d'hormones au cours de la vie dans nos analyses.

Le risque d'HTA associé aux différentes variables d'exposition étudiées persistant indépendamment de l'IMC, du diabète, du tabagisme, de l'activité physique, des facteurs reproductifs et de la prise de traitements hormonaux laisse supposer que d'autres mécanismes sont impliqués. Ainsi, il peut exister des voies physiopathologiques communes entraînant l'HTA. À titre d'exemple, l'inflammation chronique rencontrée dans l'endométriose peut expliquer le risque majoré d'HTA qui est favorisée par les facteurs inflammatoires. L'insuffisance ovarienne secondaire à la ménopause naturelle ou artificielle est une des hypothèses pour expliquer l'association entre l'hystérectomie, la ménopause précoce et le risque d'HTA. En effet, l'évolution de la prévalence de l'HTA au cours de la vie de la femme avec une augmentation franche à la ménopause laisse supposer un rôle des hormones féminines. Les œstrogènes influencent en effet la régulation de la PA par leurs effets sur le tonus vasomoteur, la fonction endothéliale, l'homéostasie sodique, l'hémodynamique rénale et la sensibilité du barorécepteur (79,84).

Enfin, un biais de détection ne peut être exclu dans certaines de nos analyses. En effet, il est possible que les femmes ayant une pathologie utérine, ayant eu une hystérectomie ou ayant pris un THM aient une plus grande probabilité d'être diagnostiquées d'une HTA du fait du suivi médical qui en résulte.

I.3. Forces et limites

La principale limite de nos analyses est inhérente au design de l'étude reposant sur des autoquestionnaires. Les cas d'HTA étaient identifiés à partir de l'autodéclaration du

diagnostic et/ou de la prise de traitement antihypertenseur. Nous ne disposions pas de comptes-rendus médicaux ni des valeurs de pressions artérielles pour valider le diagnostic d'HTA. Une étude de validation a néanmoins été réalisée à partir du remboursement des traitements antihypertenseurs avec une valeur prédictive positive de 82% (239). De plus, il a été démontré dans d'autres études de cohortes prospectives que le diagnostic autorapporté d'HTA était concordant avec le diagnostic médical, particulièrement chez la femme (307). Néanmoins, le diagnostic d'HTA avait tendance à être sous-estimé lorsqu'il était autorapporté dans ces études. Des cas ont pu ainsi ne pas être identifiés dans notre étude. Cependant, ces cas devraient être distribués de manière aléatoire et tendraient seulement à diminuer les associations.

De même, les variables d'exposition (antécédents d'hystérectomie, ovariectomie, endométriose ou fibrome utérin, âge à la ménarche, âge à la ménopause et utilisation de ménopause) étaient autorapportées. Cela peut conduire à un biais de classification. Cependant, des études de validation ont été réalisées dans la cohorte E3N pour le diagnostic d'endométriose et l'âge à la ménopause. D'autres moyens ont également été utilisés pour limiter ce biais (livret photos couleurs avec les noms pour le THM, analyses selon le niveau de détails du diagnostic pour les pathologies utérines...).

La cohorte E3N n'est pas parfaitement représentative de la population française, car elle inclut des femmes dont le statut socio-économique est relativement élevé, avec une grande proportion d'enseignantes. L'extrapolation des résultats doit donc être prudente. Cette caractéristique des femmes de la cohorte constitue en revanche un avantage en termes de fiabilité des données autorapportées (238).

Comme dans toute étude observationnelle, un biais de confusion résiduel ne peut être exclu malgré la large disponibilité des données dans la cohorte.

Les forces de ce travail résident dans l'utilisation des données variées et complètes de la cohorte E3N nous ayant permis de mener ces analyses de manière prospective sur de grands échantillons avec un long suivi et indépendamment de nombreux facteurs sociodémographiques, de mode de vie, alimentaires, anthropométriques, reproductifs et hormonaux. Ces données étaient souvent manquantes dans les études existantes. Les données étaient particulièrement détaillées sur les formulations de THM et les prescriptions très diverses permettant une étude inédite de nombreux type de THM. Il s'agissait notamment de la première étude de cohorte prospective de grand effectif à analyser l'association entre fibrome utérin, durée de vie reproductive, THM en considérant la voie d'administration et le type de formulation et le risque d'HTA incidente.

I.4. Implications en termes de santé publique

Bien que les mécanismes impliqués soient encore inconnus, nos résultats mettent en évidence certains facteurs hormonaux et reproductifs à prendre en compte comme facteurs associés au risque de développer une HTA. Cela permet d'identifier des individus à risque de développer une HTA pour améliorer le dépistage et la prévention et permettre une prise en charge plus précoce. Ainsi nos résultats suggèrent de proposer des modifications de l'hygiène de vie pour prévenir l'HTA et de particulièrement être attentif à la mesure de la PA pour son dépistage chez les femmes opérées pour hystérectomie, atteintes d'endométriose ou de fibrome utérin, ayant eu une ménopause précoce (avant 40 ans) ou une ménarche précoce (avant 12 ans), et chez les femmes prenant un THM, particulièrement certains types. Ces facteurs sont faciles à recueillir lors de l'examen clinique d'une femme et doivent mettre en garde surtout s'ils sont associés à d'autres facteurs de risque d'HTA comme l'obésité ou l'antécédent familial d'HTA.

Notre travail souligne également qu'il est important de prendre en compte le type de THM prescrit tant dans sa formulation que sa voie d'administration puisque des effets différents ont été observés sur le risque de développer une HTA. Ainsi, nos résultats suggèrent qu'en cas d'indication à un traitement par THM, la voie transdermique de l'oestrogène et certains types de progestatifs en cas de traitement combiné sont à privilégier du fait de leur effet neutre sur le risque d'HTA, et ce particulièrement chez les femmes présentant des facteurs de risque d'HTA. L'effet neutre de certaines formulations de THM sur le risque d'HTA est un argument pour ne pas limiter sa prescription s'il est indiqué, c'est-à-dire en cas de syndrome climatérique, en prêtant attention à la formulation choisie.

Il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique. En effet, les MCV sont la première cause de mortalité et l'HTA en est le premier facteur de risque dans le monde (2, 3, 6, 63-65). Celle-ci touche 31 % de la population française (4) et sa prévalence augmente chez les femmes (4, 75). Elle est plus délétère sur le risque de maladies cardiovasculaires chez la femme que chez l'homme et particulièrement après la ménopause (71-74). Malgré ce risque cardiovasculaire associé à l'HTA plus important chez la femme et le bénéfice du traitement antihypertenseur, elle est encore insuffisamment diagnostiquée et traitée et encore moins contrôlée particulièrement chez les femmes (1,4-6,11-15, 76, 77). Il est donc essentiel de pouvoir l'identifier pour une prise en charge précoce en vue de diminuer les complications cardiovasculaires (87). L'identification de facteurs de risque d'HTA spécifiques chez la femme permettrait son dépistage chez les femmes à risque et donc son diagnostic et sa prise en charge précoce.

II. Perspectives

Nos résultats suggèrent de considérer certains facteurs hormonaux ou reproductifs comme étant associés à l'HTA. D'autres études seraient nécessaires pour confirmer ces données et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents. Des études de médiation seraient intéressantes à réaliser pour préciser les mécanismes des associations observées et mieux comprendre les schémas physiopathologiques. Cela serait particulièrement pertinent d'étudier les liens régissant l'association entre hystérectomie, pathologie utérines bénignes, THM et le risque d'HTA.

Des études spécifiques sont nécessaires pour progresser dans les connaissances des mécanismes physiopathologiques et préciser le rôle des hormones féminines dans le développement de l'HTA.

Des études complémentaires pourraient également étudier le rôle des facteurs hormonaux et reproductifs chez les femmes ayant développé une HTA, notamment sur le contrôle tensionnel encore insuffisant.

L'association d'autres facteurs hormonaux et reproductifs au risque d'HTA serait aussi intéressante à analyser (progestatifs en préménopause, traitement de l'infertilité, nombre de grossesses...).

Au sein de la cohorte E3N, la validation des événements coronaires et des AVC est en cours et permettra d'étudier l'association entre facteurs hormonaux et reproductifs et le risque de maladies cardiovasculaires ainsi que le rôle de l'HTA au sein de ces associations. Enfin, la cohorte E4N permettra d'étudier les enfants et les petits enfants des femmes de la cohorte E3N ainsi que leurs conjoints, permettant de prendre en compte le rôle de l'environnement familial et de la génétique.

Annexes

ANNEXE 1. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% (IC 95%) POUR LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'ANTECEDENT D'HYSTERECTOMIE AVEC OU SANS OVARIECTOMIE AVEC AJUSTEMENT SUPPLEMENTAIRE SUR LES DONNEES ALIMENTAIRES (N= 49 721).

	Nombre femmes	de	Nombre de cas	M1 HR (IC 95%)
Hystérectomie				
Non	26 152		7 691	Référence
Oui	5 172		1 706	1.18 (1.12-1.25)
Type de chirurgie*				
Pas de chirurgie	24 788		7 328	Référence
Hystérectomie seule	2 381		760	1.18 (1.10-1.28)
Ovariectomie unilatérale seule	1 321		402	1.08 (0.98-1.20)
Ovariectomie bilatérale seule	426		84	1.04 (0.84-1.30)
Hystérectomie et ovariectomie bilatérale	2 330		792	1.20 (1.11-1.30)
Âge à l'hystérectomie				
Pas d'hystérectomie	26 152		7 691	Reference
<40 ans	511		215	1.21 (1.05-1.40)
<40 – 50 ans	2 705		1 010	1.20 (1.13-1.29)
> 50 ans	1 956		481	1.13 (1.03-1.24)
P de tendance				<0.001

*Analyse portant sur 50 129 femmes (données manquantes pour l'âge de l'ovariectomie ou le nombre d'ovaires retiré = 156)

M1 avec âge en échelle de temps, stratifié sur l'année de naissance.

M2 : M1 ajusté en plus sur l'indice de masse corporelle, le tabac, l'activité physique, le diabète, l'antécédent familial d'HTA, le niveau d'étude, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraception orale, d'un dispositif intra-utérin ou traitement hormonal de la ménopause, consommation de fruits frais (en quartiles), consommation de légumes (en quartiles), consommation d'alcool (en quartiles), apport énergétique total sans alcool (en quartiles).

ANNEXE 2. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% (IC 95%) POUR LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'ANTECEDENT D'ENDOMETRIOSE ET FIBROME UTERIN AVEC AJUSTEMENT SUPPLEMENTAIRE SUR LES DONNEES ALIMENTAIRES (N= 49 721).

	Nombre de femmes	Nombre de cas	M1 HR (IC 95%)
Endométriose			
Non	29108	8731	Référence
Autorapportée	2216	666	1.16 (1.07-1.25)
Confirmé médicalement	2046	620	1.16 (1.07-1.25)
Confirmé par chirurgie	1673	494	1.14 (1.04-1.24)
Fibrome utérin			
Non	22019	6500	Référence
Autorapportée	9305	2897	1.17 (1.12-1.22)
Confirmé médicalement	8052	2577	1.18 (1.13-1.24)
Confirmé par chirurgie	5742	1876	1.21 (1.15-1.28)

M1 ajusté en plus sur l'indice de masse corporelle, le tabac, l'activité physique, le diabète, l'antécédent familial d'HTA, le niveau d'étude, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraception orale, d'un dispositif intra-utérin ou traitement hormonal de la ménopause, consommation de fruits frais (en quartiles), consommation de légumes (en quartiles), consommation d'alcool (en quartiles), apport énergétique total sans alcool (en quartiles).

ANNEXE 3. HAZARD RATIOS (HR) ET INTERVALLE DE CONFIANCE A 95% (IC 95%) POUR LE RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON L'ANTECEDENT D'ENDOMETRIOSE ET FIBROME UTERIN AVEC OU SANS HYSTERECTOMIE AVEC AJUSTEMENT SUPPLEMENTAIRE SUR LES DONNEES ALIMENTAIRES (N= 49 721).

	Nombre de femmes	Nombre de cas	M1 HR (IC 95%)
Endométriose* et hystérectomie			
Pas d'endométriose ni hystérectomie	24753	7300	Référence
Hystérectomie sans endométriose	4355	1431	1.17 (1.11-1.25)
Endométriose sans hystérectomie	1399	391	1.14 (1.03-1.26)
Endométriose et hystérectomie	817	275	1.27 (1.13-1.44)
Fibrome utérin*et hystérectomie			
Pas d'hystérectomie ni fibrome	20817	6187	Référence
Hystérectomie sans fibrome	1202	313	1.06 (1.01-1.19)
Fibrome sans hystérectomie	5335	1504	1.12 (1.06-1.19)
Fibrome et hystérectomie	3970	1393	1.24 (1.17-1.32)

**diagnostic autorapporté*

M1 : modèle avec âge en échelle de temps ajusté en plus sur l'indice de masse corporelle, le tabac, l'activité physique, le diabète, l'antécédent familial d'HTA, le niveau d'étude, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, le statut ménopausique et l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraception orale, d'un dispositif intra-utérin ou traitement hormonal de la ménopause, consommation de fruits frais (en quartiles), consommation de légumes (en quartiles), consommation d'alcool (en quartiles), apport énergétique total sans alcool (en quartiles).

ANNEXE 4. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTES SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION DES ŒSTROGENES (NON EXCLUSIF).

Variables % ou moyenne $\pm$ SD	Non utilisatrices de THM n=17 772	THM par voie orale n=12132	THM par voie transdermique n=23246	THM par voie autre n=8454
né avant 1930	8.9	2.2	2.6	7.5
né entre 1930 et 1934	13.0	6.4	9.7	15.4
né entre 1935 et 1939	15.7	15.7	22.9	20.8
né entre 1940 et 1945	21.1	32.0	31.9	25.0
né après 1945	41.3	43.7	32.9	31.4
IMC (kg/m ²)				
<18.5	4.9	4.7	4.3	4.2
18.5-25	76.8	85.0	83.8	84.1
25-30	15.6	9.5	10.9	10.9
>30	2.7	0.8	1.0	0.8
Tabac Actif	30.9	34.5	34.0	34.8
Tabac Sevré	14.8	15.7	14.3	13.0
Jamais	54.3	49.9	51.7	52.2
Diabète	0.14	0.07	0.07	0.07
Dyslipidémie	4.7	3.6	5.1	6.3
Activité physique (mets-h/sem)				
Q1	23.6	24.8	24.9	24.5
Q2	23.2	25.3	24.6	23.8
Q3	25.9	26.5	26.5	26.4
Q4	26.3	24.4	23.9	25.3
Antécédents familiaux HTA	20.3	29.5	29.9	28.9
Niveau d'éducation <Bac	13.7	8.9	10.1	9.9
Niveau d'éducation Bac et Bac+2	50.7	50.9	52.3	52.0
Niveau d'éducation >Bac+2	35.6	40.3	37.6	38.1
pas de grossesse	13.6	10.9	11.2	12.3
1 grossesse	16.8	15.9	16.2	16.3
2 grossesses	41.0	46.6	45.2	42.8
≥ 3 grossesses	28.6	26.6	27.4	28.6
<13 ans à la ménarche	44.5	44.3	44.6	44.3
13-14 ans à la ménarche	45.7	46.8	46.3	46.0
>14 ans à la ménarche	9.8	8.9	9.1	9.8
Type de ménopause				
Naturelle	88.1	92.5	91.4	89.7
Artificielle	11.9	7.5	8.6	10.3
<50 ans à la ménopause	30.8	39.8	39.0	38.1
50-55ans à la ménopause	57.6	55.3	55.1	55.5
>55ans à la ménopause	11.6	4.9	5.9	6.4
Utilisation de contraception orale	51.3	66.6	60.3	55.3

ANNEXE 5. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTES SELON LE TYPE DE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (NON EXCLUSIF).

Variables % ou moyenne $\pm$ SD	Non utilisatrices de THM n=17 772	Oestrogènes seuls n=7410	Traitement combiné n=27946	Faible potentiel n=3119	Autre n=5357
né avant 1930	8.9	5.0	2.1	13.0	5.3
né entre 1930 et 1934	13.0	11.9	8.5	24.7	11.4
né entre 1935 et 1939	15.7	23.3	20.2	25.1	19.6
né entre 1940 et 1945	21.1	29.7	31.8	18.7	27.9
né après 1945	41.3	30.1	37.4	18.6	35.8
IMC (kg/m ²)					
<18.5	4.9	3.6	4.5	4.9	4.0
18.5-25	76.8	83.2	84.2	84.8	85.7
25-30	15.6	12.1	10.4	12.4	9.7
>30	2.7	1.1	0.9	0.9	0.6
Tabac Actif	30.9	34.4	34.0	35.5	34.8
Tabac Sevré	14.8	12.8	15.0	8.6	14.7
Jamais	54.3	52.7	51.0	56.0	50.6
Diabète	0.14	0.08	0.07	0.1	0.06
Dyslipidémie	4.7	5.6	4.4	9.3	5.1
Activité physique (mets-h/sem)					
Q1	23.6	24.3	24.9	23.9	24.9
Q2	23.2	24.3	24.7	23.0	24.6
Q3	25.9	26.7	26.7	25.0	27.0
Q4	26.3	24.7	23.6	28.1	23.5
Antécédents familiaux HTA	20.3	29.1	29.8	29.4	29.8
Niveau d'éducation <Bac	13.7	11.5	9.4	10.2	8.6
Niveau d'éducation Bac et Bac+2	50.7	53.6	51.6	54.0	51.6
Niveau d'éducation >Bac+2	35.6	34.9	39.0	35.8	39.8
pas de grossesse	13.6	12.2	11.2	14.2	11.3
1 grossesse	16.8	16.1	16.0	17.2	15.9
2 grossesses	41.0	43.4	45.9	38.5	44.8
≥3 grossesses	28.6	28.3	26.9	30.1	28.0
<13 ans à la ménarche	44.5	45.9	44.1	43.0	44.4
13-14 ans à la ménarche	45.7	45.1	46.9	45.7	46.6
>14 ans à la ménarche	9.8	9.0	9.0	11.3	9.0
Type de ménopause					
Naturelle	88.1	78.3	93.8	88.8	90.1
Artificielle	11.9	21.7	6.2	11.2	9.9
<50 ans à la ménopause	30.8	44.5	37.6	37.3	40.0
50-55ans à la ménopause	57.6	51.1	56.4	55.3	54.3
>55ans à la ménopause	11.6	4.4	6.0	7.4	5.7
Utilisation de contraception orale	51.3	55.9	62.8	44.7	59.7

ANNEXE 6. ANALYSE DE SENSIBILITE DU RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON LA PRISE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE AVEC AJUSTEMENT SUPPLEMENTAIRE SUR LES DONNEES ALIMENTAIRES (N=41 525).

	Cas n=10173	M1 HR (IC 95%)
Voie d'administration de l'œstrogène		
Jamais	3649	Référence
Oral	1579	1.15 (1.08-1.22)
Transdermique	3860	1.03 (0.99-1.10)
Autre	1085	1.02 (0.95-1.12)
Type de THM		
Jamais	3649	Référence
Œstrogènes seuls	800	1.05 (0.97-1.13)
Traitements combinés	4852	1.07 (1.02-1.15)
Progestérone	1311	0.98 (0.93-1.06)
Dydrogestérone	875	1.02 (0.92-1.10)
Dérivés de pregnane	1068	1.18 (1.10-1.29)
Dérivés de norpregnane	1173	1.17 (1.09-1.28)
Dérivés de nortestostérone	405	1.10 (1.05-1.18)
Autre	20	0.80 (0.67-1.18)
Œstrogènes à faible potentiel	472	1.06 (0.95-1.18)
Traitement autre/inconnu	400	1.05 (0.93-1.15)

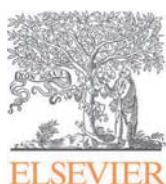
M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, l'âge à la ménopause, le type de ménopause, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses, l'utilisation de contraception orale, la prise d'un précédent traitement hormonal de la ménopause, consommation de fruits frais (en quartiles), consommation de légumes (en quartiles), consommation d'alcool (en quartiles), apport énergétique total sans alcool (en quartiles).

ANNEXE 7. ANALYSE DE SENSIBILITE DU RISQUE D'HYPERTENSION ARTERIELLE INCIDENTE SELON LA PRISE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE EN CENSURANT LES FEMMES A LA SURVENUE D'EVENEMENTS CLINIQUES CONTRE-INDIQUANT LA PRESCRIPTION D'UN THM (MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE, ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL ET/OU ACCIDENT ISCHEMIQUE TRANSITOIRE ET/OU CANCER DU SEIN) (N=49 905).

	M1 HR (IC 95%)	M2 HR (IC 95%)
Voie d'administration de l'œstrogène		
Jamais	Référence	Référence
Oral	1.06 (1.01-1.08)	1.16 (1.08-1.20)
Transdermique	1.01 (0.96-1.05)	1.03 (0.99-1.10)
Autre	0.98 (0.93-1.04)	1.02 (0.95-1.12)
Type de THM		
Jamais	Référence	Référence
Œstrogènes seuls	1.05 (0.97-1.13)	1.05 (0.97-1.13)
Traitements combinés	1.07 (1.02-1.15)	1.07 (1.02-1.15)
Progestérone	0.98 (0.93-1.06)	0.98 (0.93-1.06)
Dydrogestérone	1.02 (0.92-1.10)	1.02 (0.92-1.11)
Dérivés de pregnane	1.17 (1.10-1.29)	1.19 (1.10-1.29)
Dérivés de norpregnane	1.17 (1.09-1.28)	1.18 (1.09-1.28)
Dérivés de nortestostérone	1.10 (1.05-1.18)	1.10 (1.05-1.18)
Autre	0.80 (0.67-1.18)	0.80 (0.66-1.17)
Œstrogènes à faible potentiel	1.06 (0.95-1.18)	1.06 (0.94-1.18)
Traitement autre/inconnu	1.05 (0.93-1.15)	1.05 (0.93-1.16)

M1 : Modèle stratifié sur l'année de naissance avec âge comme échelle de temps.

M2 : M1 avec ajustement sur le diabète, la dyslipidémie, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le tabagisme, l'antécédent familial d'hypertension, l'activité physique, l'âge à la ménopause, le type de ménopause, l'âge à la ménarche, le nombre de grossesses et l'utilisation de contraception orale.



Hysterectomy, non-malignant gynecological diseases, and the risk of incident hypertension: The E3N prospective cohort

Anne-Laure Madika^{a,b}, Conor James MacDonald^{c,d}, Amandine Gelot^c, Sixtine Hitier^e,
 Claire Mounier-Vehier^{a,b}, Guillaume Béraud^{b,f}, Marina Kvaskoff^{c,d},
 Marie-Christine Boutron-Ruault^{c,d,*}, Fabrice Bonnet^e

^a CHU Lille, Institut Cœur-Poumon, Médecine Vasculaire et HTA, F-59000 Lille, France

^b Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé publique: épidémiologie et qualité des soins, F-59000 Lille, France

^c INSERM U1018, Center for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

^d Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Villejuif, France

^e CHU Rennes, Université de Rennes 1-Rennes, France

^f CHU Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Endometriosis
 Uterine fibroids
 Hypertension
 Hysterectomy
 Epidemiology

ABSTRACT

Objectives: While it has been reported that women with uterine fibroids or endometriosis are commonly overweight and hypertensive, the association between non-malignant gynecological diseases and the risk of hypertension has been little studied prospectively. The aim of this study was to investigate in a large French cohort of women whether a history of hysterectomy, uterine fibroids, or endometriosis was prospectively related to an increased risk of incident hypertension.

Study design: We analyzed 50,286 women from the E3N cohort who were free of hypertension at baseline, with a median follow-up of 16.4 years.

Main outcome measures: Gynecological diseases were based on self-report. Cox proportional hazards models with age as the timescale were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Covariates included smoking status, body mass index (BMI), physical activity, and hormonal factors.

Results: A total of 12,073 women (24%) developed hypertension during follow-up. Women with a history of hysterectomy had an increased risk of incident hypertension, which persisted after adjustment for potential confounding factors (adjusted HR=1.18, 95% CI 1.12–1.24). Risk was similar in women with hysterectomy with or without oophorectomy. Risk of hypertension was higher in women with a history of endometriosis (HR_{endometriosis} 1.19, 95%CI 1.11–1.22) or uterine fibroids (HR_{fibroids} 1.18, 95%CI 1.13–1.22), irrespective of hysterectomy. Associations were similar after further adjustment for BMI.

Conclusions: Hysterectomy and non-malignant gynecological diseases were associated with an increased risk of hypertension in this large prospective study. Women with these conditions may benefit from blood pressure monitoring.

ClinicalTrials.gov identifier: NCT03285230

1. Introduction

Hypertension is the main risk factor for cardiovascular diseases (CVD), which are the primary cause of death in women [1]. Recent epidemiological studies have shown that the proportion of deaths attributable to CVD is higher in women (49%) than in men (40%) [1]. An increase in the incidence of CVD has been observed in younger

women (under 60 years old) due to the modernization of lifestyle over the past decades [1, 2]. Better knowledge is therefore needed to fill the gender gap and improve cardiovascular health in women [3].

Hypertension affects 26% of the world population with a steady increase in prevalence [4,5]. It is often silent, underdiagnosed, and undertreated, especially in women [5, 6]. Hypertension is more frequent in women after menopause than in men [4] and has a more deleterious

* Corresponding author at: Marie-Christine Boutron-Ruault. Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Villejuif, France.
 E-mail address: marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr (M.-C. Boutron-Ruault).

<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.001>

Received 21 March 2021; Received in revised form 2 June 2021; Accepted 9 June 2021

Available online 12 June 2021

0378-5122/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

impact on the risk of cardiovascular events in women as compared to men [7, 8]. Identification of risk factors for hypertension is therefore crucial to early diagnose and manage hypertension in order to prevent its cardiovascular complications [3]. Several female-specific risk factors for hypertension have been identified, including preeclampsia and use of oral contraceptives [3]. Other factors such as hysterectomy or non-malignant gynecological disease could also be associated with the risk of hypertension but results from previous studies are unclear [9–15].

Hysterectomy is one of the most common gynecological procedures and is most often performed in case of non-malignant diseases such as fibroma or endometriosis [16, 17]. Women undergoing this surgery may experience metabolic changes by losing the protective effect of estrogens on cardiovascular health [18, 19]. An association between hysterectomy, with or without oophorectomy, and hypertension and cardiovascular risk has been reported in previous studies [9–12], but results are inconsistent. Risk of hypertension was increased after hysterectomy in some studies [9, 11, 12] but not in all studies [10]. Most of these studies were based on small population without prospective follow-up and did not analyze major potential confounding such as body mass index (BMI), often increased in women with hysterectomy [11], and use of hormone replacement therapy (HRT).

Similarly, associations between non-malignant gynecological conditions, such as endometriosis and fibroids, and the risk of hypertension are unclear, and the confounding or mediating effects by other risk factors or by hysterectomy, frequent treatment of these diseases, are still unknown [11, 13–15, 20–23]. Additional large cohort studies are warranted to confirm the association between these conditions and the risk of incident hypertension.

This study aimed to prospectively assess the association between hysterectomy, non-malignant gynecological diseases (uterine fibroids and endometriosis), and the risk of incident hypertension in a large prospective cohort of French women.

2. Materials and methods

2.1. The E3N cohort

The E3N study (Etude Epidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) is a French prospective cohort started in 1990. The study included 98,995 women aged 40–65 years at baseline and insured by a health insurance plan for workers in the National Education System and their families [24]. Participants have completed self-administered questionnaires with a mean response rate of 83% and total loss to follow-up since 1990 of less than 3%. Questionnaires were completed every 2 to 3 years (1990, 1992, 1993, 1995, 1997, 2000, 2002, 2005, and 2008). A drug reimbursement claims database has also been available since 2004. All women provided written informed consent and the study was approved by the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom.

2.2. Population for analysis and follow-up

Follow-up started at the date of return of the second questionnaire (1992) from which first information on hysterectomy and non-malignant gynecological diseases was obtained. Participants contributed person-years of follow-up until the date of diagnosis of hypertension, the date of the last completed questionnaire, or the date at which the last E3N questionnaire used for this study was sent to participants (June 25, 2008), whichever occurred first.

Among the 98,995 women from the cohort, we excluded those with no response to the second questionnaire and no information on gynecological history ($n = 12,831$), no follow-up data ($n = 1852$), prevalent hypertension at baseline ($n = 31,177$), prevalent cancer at baseline ($n = 2796$), or missing information on age at hysterectomy ($n = 53$), resulting in an analysis sample of 50,286 women.

2.3. Hypertension assessment

Participants were asked to report in each questionnaire the presence of hypertension, date of diagnosis, and the use of antihypertensive treatment. The month and year of diagnosis were provided in most cases (69%). For individuals for whom the month of diagnosis was missing (14% of cases), it was imputed to June of the year of diagnosis. For cases with no year of diagnosis (17%), the diagnosis date of hypertension was set at the middle of the questionnaire cycle during which incident hypertension was first reported. Most cohort participants (98%) were active members of the health insurance plan, which provided us with a drug-reimbursement database starting in January 2004. For cases identified after 2004, we used either the self-reported date of diagnosis or the first date of drug reimbursement for antihypertensive medications [diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, and angiotensin-converting enzyme inhibitors (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System codes C02, C03, C07, C08, and C09, respectively)] regardless of the first date of diagnosis.

We assessed the validity of self-reported hypertension in the E3N cohort using information on the health insurance plan drug-claims database. In women who were alive in January 2004 and up to their response to the last questionnaire in 2008, we observed a positive predictive value of 82% of self-reported hypertension compared with self-report to a drug reimbursement corresponding to any of the previously specified codes.

2.4. Assessment of hysterectomy and benign gynecological diseases

Starting from the 1992 questionnaire, hysterectomy and oophorectomy status (none, or uni- or bilateral), and age at surgery were self-reported in each follow-up questionnaire. Endometriosis and uterine fibroids were self-reported in each questionnaire as for surgical treatments for these diseases. For all diseases, additional information on diagnostic procedures such as laparoscopy, biopsy, hystero-graphy, hysteroscopy, or ultrasonography were recorded in the second (1992), third (1993) and forth (1994) questionnaires. For each gynecological disease, we considered separately those treated by surgery or laparoscopy, those with at least one treatment or non-surgical diagnostic procedure, and self-reported diseases without confirmation of surgery. Moreover, a validation study of endometriosis cases was performed by sending a specific questionnaire to 200 randomly selected women who self-reported surgical treatment or diagnosis of endometriosis and hospitalization reports. Among the 183 women who replied (92%), 75% (137 of 183) were confirmed, and the date of diagnosis was correctly reported in 82% of the validated cases (112 of 137) [25].

2.5. Assessment of covariates

Information on age at menarche, physical activity (metabolic equivalent of tasks [METs]-hr/week), use of intrauterine devices, and number of pregnancies was based on self-reports from the baseline questionnaire. Use of oral contraceptives, menopausal hormone therapy (MHT), and smoking status were updated at each questionnaire and considered in the analyses as time-dependent variables. For diabetes, we used self-reports, supplementary questionnaires, and the drug-reimbursement database [26]. Self-reported height and weight were used to calculate body mass index (BMI) in kg/m^2 . In the cohort, self-reported anthropometry has proven reliable in a validation study [27]. Habitual intakes of alcohol and mean daily consumption of fruit and vegetables were estimated from the 1993 dietary questionnaire, as previously described [28]. Menopausal status and age at menopause were determined from regularly updated information on menstrual periods, MHT use, self-reported menopausal status, and menopausal symptoms, as detailed elsewhere [29].

2.6. Statistical analyses

Baseline characteristics of the study population were described according to medical history of hysterectomy and gynecological diseases. Cox proportional hazards regression models with age as the timescale were used to estimate Hazard Ratios (HRs) and 95% Confidence Intervals (CIs) of incident hypertension associated with a history of hysterectomy or gynecological disease. Women diagnosed with cancer up to 18 months after hysterectomy were censored at the date of cancer diagnosis in order to consider only non-malignant indications of hysterectomy.

When studying gynecological diseases (medically or surgically confirmed), women who only reported diagnosis but did not provide information on diagnostic procedure or surgical treatments were censored at the report of clinical diagnosis in order to consider only women who detailed information on non-malignant gynecological diseases. Hysterectomy status and non-malignant gynecological disease were analyzed as time-dependent variables. When the variables were not available at a given questionnaire, the preceding value was considered until the next known value. The proportional hazards hypothesis was verified for all time-independent variables of interest using log-log survivor plots. Models were univariable and then further adjusted for a list of established hypertension risk factors or variables leading to potential confounding (detailed in Tables 2 and 3).

Potential interaction between hysterectomy, and previous history of endometriosis or fibroids was considered by including the cross term between the variables in the model. The risk of hypertension was then assessed by considering: no hysterectomy and no history of endometriosis (as reference), hysterectomy and no history of endometriosis, and finally hysterectomy and history of endometriosis. Fibroids history was considered similarly.

BMI was evaluated as a potential effect modifier by adding an interaction term in the final model and testing its statistical significance. Additional analysis was performed by considering age at hysterectomy and involved ranking the hysterectomy variable as: no hysterectomy, hysterectomy < age 40, age 40 ≤ hysterectomy < age 50, hysterectomy ≥ age 50. Sensitivity analysis with further adjustment for alcohol consumption and fruit and vegetable intake was performed in 40,721 women free of hypertension who responded to the 1993 dietary questionnaire.

Robustness to unmeasured confounding in the multivariable Cox regression model for analysis of association between hysterectomy, history of endometriosis or fibroids and the risk of hypertension was quantified by an E value for effect estimate and 95% CI [30].

All tests were two-sided, and statistical significance (P-value) was set at the 0.05 level. All analyses were performed using the Statistical Analysis Systems (SAS) software, version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina).

3. Results

Mean age of women at the beginning of follow-up was 50.0 ± 6.2 years. Among 50,286 women considered in the study, 12,073 cases of hypertension were diagnosed during 669,947 person-years (PY) of observation (median follow-up duration of 8.8 [4.3–12] years for cases and 16.3 [14.9–16.4] years for non-cases) at a rate of 18.0 cases per 1000 PY. Mean age at the diagnosis of hypertension was 59.5 ± 7.9 years. As shown in Table 1, women with a history of hysterectomy were more likely to have a younger age at menopause and to use MHT as compared with those without hysterectomy. The same was found in women with a history of fibroids or endometriosis as compared with those without these conditions (supplementary Table 1 and 2).

3.1. Hysterectomy, oophorectomy, and risk of hypertension

During the study period, 8511 women reported having a

Table 1

Baseline participant characteristics according to hysterectomy status ($n = 50\,286$).

Covariates: n (%) or mean $\pm$ SD	No hysterectomy ($n = 45,244$)	Hysterectomy ($n = 5042$)
Age at inclusion (years)	49.7 ± 6.1	53.1 ± 6.2
Smoking status		
Never	23,197 (51.3)	2838 (56.3)
Past	6819 (15.1)	624 (12.4)
Current	15,228 (33.7)	1580 (31.3)
History of diabetes	226 (0.5)	37 (0.7)
Body mass index (kg/m^2)	22.2 ± 2.8	22.8 ± 3.0
Physical activity (METs-h/w)	44.2 ± 27.4	46.1 ± 29.2
Family history of hypertension	12,170 (26.9)	1326 (26.3)
Level of education		
No High school	4717 (10.4)	830 (16.5)
High school	22,802 (50.4)	2713 (53.8)
University	17,725 (39.2)	1499 (29.7)
Age at menarche (years)		
< 13	20,098 (44.4)	2438 (48.4)
≥ 13	25,146 (55.6)	2604 (51.6)
Use of oral contraceptives		
Never	15,109 (33.4)	2701 (53.6)
Ever	30,135 (66.6)	2341 (46.4)
Use of intrauterine device		
Never	24,033 (53.1)	3641 (72.2)
Ever	21,211 (46.9)	1401 (27.8)
Number of pregnancies		
0	3994 (8.8)	594 (11.8)
1–2	20,713 (45.8)	2256 (44.7)
3–4	16,874 (37.3)	1759 (34.9)
≥ 5	3663 (8.1)	433 (8.6)
Menopausal status and age at menopause		
Premenopausal	28,180 (62.3)	1334 (26.5)
Postmenopausal before 45 years	1317 (2.9)	1010 (20.0)
Postmenopausal between 45 and 52 years	12,508 (27.6)	2375 (47.1)
Postmenopausal after 52 years	3239 (7.2)	323 (6.4)
Use of menopausal hormone therapy		
Never	37,246 (82.3)	3062 (60.7)
Ever	7998 (17.7)	1980 (39.3)

hysterectomy (including 5042 women at baseline), at a mean age of 48.3 ± 8.2 years. Women with a history of hysterectomy had an increased risk of incident hypertension ($\text{HR}=1.18$, 95%CI 1.12–1.24), as compared with women without hysterectomy after adjustment for smoking, physical activity, diabetes, and reproductive factors including use of hormonal treatments and age at menopause (Table 2). Associations were similar although slightly attenuated after additional adjustment for BMI ($\text{HR} = 1.13$, 95%CI 1.08–1.19). The absolute risk of hypertension was 20 per 1000 person-years in women with hysterectomy versus 17 per 1000 person years in women without hysterectomy.

The risk of hypertension increased with decreasing age at hysterectomy ($\text{HR}=1.28$, 95%CI 1.13–1.45 under 40 years and $\text{HR}=1.12$, 95%CI 1.03–1.22 over 50 years, p trend <0.001). When considering types of surgery, risks were similar in women with hysterectomy with or without oophorectomy, and whether the latter was uni- or bilateral (supplementary Table 3). There was no association between oophorectomy alone and risk of hypertension (Table 2). Further adjustment for dietary components did not change the results (data not shown). The association between a history of hysterectomy or oophorectomy and incident hypertension was not modified by BMI (p interaction = 0.90 and 0.38, respectively) and was observed in all corresponding strata.

3.2. Non-malignant gynecological diseases and hypertension

During the study period, 3581 women reported endometriosis, and 14,866 uterine fibroids. The risk of hypertension increased in case of history of endometriosis ($\text{HR} 1.19$, 95%CI 1.11–1.22) or uterine fibroids

Table 2

Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for incident hypertension according to medical history of hysterectomy.

	Number of non-cases (%)	Number of cases (%)	Person-years	M1 HR [95% CI]	p-value	M2 HR [95% CI]	p-value	M3 HR [95% CI]	p-value
Hysterectomy (HT)									
Never	31,828 (83.3)	9947 (82.4)	575 398	Reference		Reference		Reference	
Ever	6385 (16.7)	2126 (17.6)	94 549	1.19 [1.13; 1.24]	<0.0001	1.18 [1.11;1.24]	<0.0001	1.12 [1.06; 1.17]	<0.0001
Surgical intervention*									
No intervention	30,167 (79.2)	9483 (78.9)	551 467	Reference		Reference		Reference	
HT alone	2953 (7.7)	946 (7.9)	61 920	1.20 [1.13; 1.28]	<0.0001	1.19 [1.12; 1.28]	<0.0001	1.13 [1.06; 1.20]	0.0003
HT and oophorectomy	3381 (8.9)	1158 (9.6)	48 522	1.17 [1.09; 1.25]	<0.0001	1.17 [1.09; 1.25]	<0.0001	1.14 [1.07; 1.22]	0.0001
Oophorectomy alone	1601 (4.2)	440 (3.7)	6 126	1.06 [0.96; 1.16]	0.2726	1.05 [0.96; 1.16]	0.2880	1.05 [0.96; 1.16]	0.2936
Age at HT (years)									
No HT	31,828 (83.3)	9947 (82.4)	575 398	Reference		Reference		Reference	
<40	644 (1.7)	289 (2.4)	12 050	1.30 [1.16; 1.46]	<0.0001	1.28 [1.13; 1.45]	0.0001	1.18 [1.05; 1.34]	0.0079
[40–50]	3373 (8.8)	1257 (10.4)	74 931	1.19 [1.12; 1.26]	<0.0001	1.19 [1.12; 1.26]	<0.0001	1.14 [1.08; 1.22]	<0.0001
>50	2368 (6.2)	580 (4.8)	7568	1.12 [1.03; 1.22]	0.0061	1.12 [1.03; 1.22]	0.0067	1.09 [1.00; 1.19]	0.0472
<i>p-trend</i>					<0.0001		<0.0001		<0.0001

BMI: Body mass index, HT= hysterectomy.

M1: Model adjusted for age (timescale).

M2: M1 further adjusted for smoking status (nonsmoker, former smoker, or current smoker; time dependent), level of recreational physical activity (metabolic equivalent task–hours per week, as tertiles), history of diabetes (no/yes, time dependent), family history of hypertension (yes/no), education level (no high school, high school, university), age at menarche (<13 years/≥13 years), menopausal status and age at menopause (no menopause/menopause before 45 years/menopause between 45 and 52 years/menopause after 52 years, time dependent), menopausal hormone therapy use (ever/never; time dependent), use of oral contraceptives (ever/never; time dependent), use of intrauterine device (ever/never), and number of pregnancies (0 / 1 or 2/ 3 or ≥ 4 pregnancies).

M3: M2 further adjusted for BMI (continuous, time dependent).

* Missing data on age of oophorectomy in 157 women (0.003%), ending up with 50 129 women for analysis.

(HR 1.18, 95%CI 1.13–1.22) (Table 3), and associations were similar for all modes of diagnosis.

No interaction was found between hysterectomy, and previous history of endometriosis or fibroids. Compared to women with no

hysterectomy or history of non-malignant gynecological diseases, the highest risk was for women with both hysterectomy and either history of endometriosis or fibroids (adjusted HR 1.24, 95%CI 1.11–1.38 and 1.18, 95%CI 1.12–1.25, respectively, Table 4). Further adjustment for dietary

Table 3

Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for incident hypertension according to non-malignant gynecological diseases.

	Number of non-cases (%)	Number of cases (%)	M1 HR [95% CI]	p-value	M2 HR [95% CI]	p-value	M3 HR [95% CI]	p-value
History of endometriosis								
Never	35,496 (92.9)	11,209 (92.8)	Reference		Reference		Reference	
Self-reported	2717 (7.1)	864 (7.2)	1.20 [1.12; 1.29]	<0.0001	1.19 [1.11; 1.22]	<0.0001	1.14 [1.07; 1.23]	<0.0001
Medically confirmed	2444 (6.4)	793 (6.6)	1.21 [1.13; 1.30]	<0.0001	1.19 [1.11; 1.29]	<0.0001	1.15 [1.07; 1.23]	<0.0001
Surgically confirmed	1939 (5.2)	625 (5.3)	1.21 [1.11; 1.31]	<0.0001	1.19 [1.10; 1.29]	<0.0001	1.14 [1.06; 1.23]	0.0002
History of fibroids								
Never	26,963 (70.2)	8454 (70.0)	Reference		Reference		Reference	
Self-reported	11,250 (29.4)	3616 (30.0)	1.18 [1.14; 1.23]	<0.0001	1.18 [1.13; 1.22]	<0.0001	1.13 [1.08; 1.17]	<0.0001
Medically confirmed	9446 (25.9)	3158 (27.2)	1.19 [1.15; 1.24]	<0.0001	1.19 [1.14; 1.24]	<0.0001	1.13 [1.09; 1.18]	<0.0001
Surgically confirmed	6580 (19.6)	2231 (20.9)	1.22 [1.16; 1.28]	<0.0001	1.21 [1.15; 1.25]	<0.0001	1.15 [1.09; 1.20]	<0.0001

BMI: Body mass index, HT= hysterectomy.

M1: Model adjusted for age (timescale).

M2: M1 further adjusted for smoking status (nonsmoker, former smoker, or current smoker; time dependent), level of recreational physical activity (metabolic equivalent task–hours per week, as tertiles), history of diabetes (no/yes, time dependant), family history of hypertension (yes/no), education level (no high school, high school, university), age at menarche (<13 years/≥13 years), menopausal status and age at menopause (no menopause/menopause before 45 years/menopause between 45 and 52 years/menopause after 52 years, time dependent), menopausal hormone therapy use (ever/never; time dependent), use of oral contraceptives (ever/never; time dependent), use of intrauterine device (ever/never), and number of pregnancies (0 / 1 or 2/ 3 or ≥ 4 pregnancies).

M3: M2 further adjusted for BMI (continuous, time dependent).

Table 4

Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) for incident hypertension according to non-malignant gynecological diseases and history of hysterectomy.

	Number of non-cases (%)	Number of cases (%)	M1 HR [95% CI]	p-value	M2 HR [95% CI]	p-value	M3 HR [95% CI]	p-value
HT and endometriosis history*								
No HT and no endometriosis	30,130 (78.9)	9430 (78.1)	Reference		Reference		Reference	
HT without endometriosis	5366 (14.0)	1779 (14.7)	1.18 [1.12; 1.24]	<0.0001	1.18 [1.12; 1.24]	<0.0001	1.12 [1.07; 1.18]	<0.0001
Endometriosis without HT	1698 (4.4)	517 (4.3)	1.20 [1.09; 1.31]	<0.0001	1.19 [1.09; 1.30]	0.0001	1.17 [1.07; 1.27]	0.0007
Endometriosis with HT	1019 (2.7)	347 (2.9)	1.29 [1.16; 1.43]	<0.0001	1.27 [1.14; 1.42]	<0.0001	1.24 [1.11; 1.38]	0.0001
HT and fibroids history*								
No HT and no fibroids	25,457 (66.6)	8043 (66.6)	Reference		Reference		Reference	
HT without fibroids	1506 (3.9)	414 (3.4)	1.11 [1.00; 1.22]	0.0475	1.10 [1.00; 1.22]	0.0592	1.06 [0.96; 1.17]	0.2368
Fibroids without HT	6371 (16.7)	1904 (15.8)	1.14 [1.09; 1.20]	<0.0001	1.14 [1.08; 1.20]	<0.0001	1.13 [1.07; 1.18]	<0.0001
Fibroids with HT	4979 (12.8)	1712 (14.2)	1.24 [1.18; 1.31]	<0.0001	1.24 [1.17; 1.30]	<0.0001	1.18 [1.12; 1.25]	<0.0001

BMI: Body mass index, HT= hysterectomy.

M1: Model adjusted for age (timescale).

M2: M1 further adjusted for smoking status (nonsmoker, former smoker, or current smoker; time dependent), level of recreational physical activity (metabolic equivalent task-hours per week, as tertiles), history of diabetes (no/yes, time dependant), family history of hypertension (yes/no), education level (no high school, high school, university), age at menarche (<13 years/≥13 years), menopausal status and age at menopause (no menopause/menopause before 45 years/menopause between 45 and 52 years/menopause after 52 years, time dependent), menopausal hormone therapy use (ever/never; time dependent), use of oral contraceptives (ever/never; time dependent), use of intrauterine device (ever/never), and number of pregnancies (0 / 1 or 2/ 3 or ≥ 4 pregnancies).

M3: M2 further adjusted for BMI (continuous, time dependent).

* Endometriosis and fibroids history were self-reported.

intake did not change the results (data not shown).

The association between a history of endometriosis or fibroids and incident hypertension was not modified by BMI (p interaction = 0.92 and 0.87, respectively) and was consistent in all corresponding strata.

The approximate E value for unmeasured confounding for the point estimate and for the lower limit of 95% CI for analysis of association between hysterectomy, history of endometriosis or fibroids and the risk of hypertension are presented in supplementary Table 4.

4. Discussion

In this large prospective cohort study, we found a positive association between a history of hysterectomy, with or without oophorectomy, and risk of incident hypertension, after adjustment for body mass index, diabetes, smoking status, physical activity and hormonal and reproductive factors including use of MHT and age at menopause. We also observed an association between a history of fibroid or endometriosis and the risk of hypertension, including in the absence of hysterectomy.

4.1. Hysterectomy

Previous studies of the link between hysterectomy and the subsequent risk of hypertension are inconsistent. A positive association was found in some studies [9, 12, 31] but not all [10, 11]. It is still unclear whether the increased risks of hypertension and CVD is due to the effects of hysterectomy or to the effects of baseline adverse characteristics of treated women [32]. Obesity was notably described as a likely explanation of the association between hysterectomy and hypertension, as women who undergo hysterectomy are more likely to be obese or have pre-existing risk factors [11, 33]. However, in most studies, detailed BMI or lifestyle factors were not assessed while it was the case in our study. In this study, adjustment for diabetes, BMI and lifestyle factors only attenuated the association between hysterectomy and hypertension suggesting an independent association.

When considering type of gynecological surgery, we found that hysterectomy with or without oophorectomy was associated with hypertension risk. Oophorectomy in case of hysterectomy did not provide

additional risk and oophorectomy alone was not associated with increased risk of hypertension. Some studies have reported that hysterectomy even without oophorectomy was associated with an increased risk of hypertension and CVD in women [31, 34], notably in younger ones. Bilateral oophorectomy was also found in several studies to be associated with increased risks of CVD and mortality in women below 50 [35–37]. However, this increased risk was found in women who had never used estrogen therapy but not in treated women [35, 37]. This may explain why oophorectomy was not associated with an increased risk of hypertension in our study, since analyses were adjusted for the use of MHT. Moreover, the association of hypertension with bilateral oophorectomy is mainly seen in younger ages [38] and in our cohort, early menopause percentages were relatively low. This may offer a possible explanation on the absence of an association in our study.

The mechanisms involved in the association between hysterectomy and hypertension and cardiovascular risk remain unclear. One of the main hypotheses is that hysterectomy may cause premature ovarian failure and subsequent hormonal effects due to oophorectomy, or disruption of ovarian circulation in case of hysterectomy alone [9, 31]. This explanation is supported by the fact that the risk is found to be higher in younger women and in women with no hormonal treatment. The association between hysterectomy and hypertension could also be partly due to the indication itself of hysterectomy. As discussed further, different mechanisms could explain association between non-malignant gynecological diseases and hypertension.

4.2. Non-malignant gynecological diseases

Women who reported having been diagnosed with endometriosis or fibroids had an increased risk of hypertension after adjustment for multiple risk factors, including menopausal hormonal treatment. Only one previous prospective study has assessed the association between endometriosis and hypertension [13]. In this large cohort study involving 116,430 nurses, women with laparoscopically-confirmed endometriosis had an increased risk of hypercholesterolemia and hypertension compared with women without endometriosis (adjusted HR 1.14, 95%CI 1.09–1.18). In another study performed on the same

sample, endometriosis was linked to a higher risk of coronary heart disease (CHD) [39].

A small number of studies have evaluated the association between fibroids and hypertension with conflicting results. Some studies have reported that a history of fibroids was associated with hypertension and atherosclerosis, in line with our results [14, 15, 23]. In a Dutch cross-sectional study, women with surgically-treated fibroids had a higher hypertension prevalence compared with controls, independently from age and BMI [14]. In another study, the same investigators found that these women had more asymptomatic organ damage due to hypertension, particularly among young women [15]. In a cohort of 972 women aged 35–49, presence of fibroids was found to be associated with most cardiovascular risk factors including hypertension, but not with subclinical CVD [40]. Finally, in another study, investigators found no significant association of the fibroid indication for hysterectomy with hypertension or CVD conditions [11].

Several factors have been suggested to explain the association between non-malignant gynecological diseases and hypertension. Common physiological pathways could be involved. It has been found in prospective cohort studies that patients with higher plasma levels of inflammatory response proteins were at higher risk for hypertension [41, 42]. As a result, the chronic systemic inflammation associated with endometriosis may predispose women with this disease to a higher risk of hypertension. Insulin resistance can also be involved as a common pathway between uterine fibroids and hypertension as hyperinsulinemia may elevate fibroid risk by stimulating uterine leiomyomata cell growth [14, 15, 23]. Other mechanisms may also be involved. Hysterectomy is one of the treatments of endometriosis and fibroids. The association between endometriosis or fibroids and hypertension could therefore be mediated by hysterectomy / oophorectomy and earlier age at these surgeries [13, 37, 43] and greater use of MHT with a longer duration. However, in our study women with a history of endometriosis or fibroids without hysterectomy also had a higher risk of hypertension and analyses were adjusted for hormonal treatment and age at menopause.

4.3. Strengths and limitations

Strengths of our study include its prospective design, large sample size, long follow-up with little loss to follow-up and availability of data for most risk factors. Thus, unlike some previous studies, we were able to control for body mass index, hormonal treatment, and hysterectomy. Exposure data were collected before diagnosis of hypertension, avoiding potential recall biases. In addition, the prospective design and high rate of follow-up of our study (3.8% lost to follow-up) minimized the possibility of recall bias or bias due to loss of follow-up. Our study has also limitations. We relied on self-reported diagnosis, and prescription of anti-hypertensive drugs for the identification of hypertension cases. We observed a strong positive predictive value of 82% for self-reported cases with drug reimbursements, but we could not identify undiagnosed cases. However, these cases should be randomly distributed and would tend to attenuate associations. This cohort is probably not strictly representative of the French population, as educated participants are probably overrepresented. This is usually associated with less hypertension which would consequently tend to attenuate the association. However, incidence of hypertension in our population was similar to the one described in the French population and other countries [4, 5, 44]. As in any observational study, residual confounding may subsist, for example from hypertensive pregnancy disorders, for which data are not available in our study. However, risk of hypertension related to history of hypertensive disorders of pregnancy disorders tend to attenuate with age and is maximal in the first years after pregnancy [45]. As the mean age at inclusion in our population was 50.0 ± 6.2 years and the mean age at the diagnosis of hypertension was 59.5 ± 7.9 years, it could be speculated that most women who developed post-pregnancy hypertension had prevalent hypertension and were excluded from analysis. Using the E-values, we found that an unmeasured confounder needs to be

associated with both hysterectomy or non-malignant gynecological diseases and hypertension by a risk ratio of roughly 1.5 to explain away the association, which we believe is unlikely as analyses were adjusted for known major risk factors. Misclassification of exposure status is a potential limitation because of the self-reported assessment of surgery, non-malignant gynecological diseases and hypertension. However, when we restricted the analysis to the treated cases, the associations remained consistent. Moreover, a validation study was conducted in the E3N cohort for endometriosis cases [26]. We could not identify undiagnosed cases, that we expect would be randomly distributed and would tend to attenuate associations. Finally, we cannot exclude a potential detection bias where a diagnosis of hypertension would be more likely to be made among women with hysterectomy or non-malignant gynecological diseases, because of the medical attention received, as compared with those without the conditions.

5. Conclusions

In this large prospective cohort study, women with a history of non-malignant gynecological pathology (hysterectomy, uterine fibroids, or endometriosis) had an increased risk of developing incident hypertension. These findings suggest that women with non-malignant gynecological conditions should be offered surveillance and screening of hypertension for earlier identification and management as hypertension is still underdiagnosed. Increased knowledge and awareness of female specificities in cardiovascular risk is needed to improve women's health as CVD is the major cause of death in women.

Contributors

Anne-Laure Madika contributed to conceptualization, methodology, formal analysis and investigation, and was responsible for writing the original draft. Conor James MacDonald contributed to methodology. Amandine Gelot contributed to methodology, formal analysis and investigation. Sixtine Hitier contributed to conceptualization. Claire Mounier-Vehier contributed to conceptualization. Guillaume Béraud contributed to conceptualization and methodology. Marina Kvaskoff contributed to conceptualization. Marie-Christine Boutron-Ruault contributed to conceptualization and was responsible for supervision. Fabrice Bonnet contributed to conceptualization, methodology, formal analysis and investigation. All authors contributed to review and editing of the paper.

Funding

This study was supported the Fédération Française de Cardiologie.

Ethical approval

All women provided written informed consent and the study was approved by the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom, CNIL n°327346V 13, CPP (03/12/2008).

Provenance and peer review

This article was not commissioned and was externally peer reviewed.

Research data (data sharing and collaboration)

There are no linked research data sets for this paper. Data will be made available on request.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.maturitas.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.06.001).

References

- [1] N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar, K. Wickramasinghe, M. Rayner, M. Nichols, Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016, *Eur. Heart J.* 37 (2016) 3232–3245, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>.
- [2] E. Puymirat, T. Simon, P.G. Steg, F. Schiele, P. Gu  ret, D. Blanchard, K. Khalife, P. Goldstein, S. Cattani, L. Vaur, J.-P. Cambou, J. Ferri  res, N. Danchin, for the USIK USIC 2000 and FAST MI Investigators, Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, *JAMA* 308 (2012) 998–1006, <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11348>.
- [3] L. Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra, J.L. Bezanson, R.J. Dolor, D.M. Lloyd-Jones, L. K. Newby, I.L. Pi  a, V.L. Roger, L.J. Shaw, D. Zhao, T.M. Beckie, C. Bushnell, J. D'Armiento, P.M. Kris-Etherton, J. Fang, T.G. Ganiats, A.S. Gomes, C.R. Gracia, C.K. Haan, E.A. Jackson, D.R. Judelson, E. Kelepouris, C.J. Lavie, A. Moore, N. A. Nussmeier, E. Ofili, S. Oparil, P. Ouyang, V.W. Pinn, K. Sherif, S.C. Jr Smith, G. Sopko, N. Chandra-Strobos, E.M. Urbina, V. Vaccarino, N.K. Wenger, Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update, *Circulation* 123 (2011) 1243–1262, <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>.
- [4] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants, *Lancet* 389 (2017) 37–55, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).
- [5] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys, *Lancet* 394 (2019) 639–651, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31145-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31145-6).
- [6] R. Cifk  v  , V. L  nsk  , J. Bruthans, O. jr Mayer, K. Kotseva, D. Wood, D. Lovic, J. De Sutter, Z. Reiner, Z. Fras, J. Deckers, N. Gotcheva, B. Georgiev, D. De Bacquer, on behalf of E.I. V investigators, Blood pressure distribution and control in coronary patients from 24 European countries in the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes. EUROASPIRE IV Registry, *J. Hypertens.* 37 (2019). https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2019/10000/Blood_pressure_distribution_and_control.in.15.aspx.
- [7] S. Yusuf, S. Hawken, S.   unpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Budaj, P. Pais, J. Varigos, L. Lisheng, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study, *Lancet* 364 (2004) 937–952, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
- [8] J. Boggia, L. Thijs, T.W. Hansen, Y. Li, M. Kikuya, K. Bj  rklund-Bodeg  rd, T. Richard, T. Ohkubo, J. Jeppesen, C. Torp-Pedersen, E. Dolan, T. Kuznetsova, A. Olszanecka, V. Tikhonoff, S. Malyutina, E. Casiglia, Y. Nikitin, L. Lind, G. Maestre, E. Sandoya, K. Kawecka-Jaszcz, Y. Imai, J. Wang, H.   sen, E. O'Brien, J.A. Staessen, International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators, Ambulatory Blood Pressure Monitoring in 9357 Subjects From 11 Populations Highlights Missed Opportunities for Cardiovascular Prevention in Women, *Hypertension* 57 (2011) 397–405, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828>.
- [9] R. Luoto, J. Kaprio, A. Reunanen, E.-M. Rutanen, Cardiovascular morbidity in relation to ovarian function after hysterectomy, *Obstet. Gynecol.* 85 (1995) 515–522, [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(94\)00456-N](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00456-N).
- [10] K.A. Matthews, C.J. Gibson, S.R. El Khoudary, R.C. Thurston, Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: study of Women's Health Across the Nation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (2013) 191–200, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.042>.
- [11] S.K. Laughlin-Tommaso, Z. Khan, A.L. Weaver, C.D. Schleck, W.A. Rocca, E. A. Stewart, Cardiovascular risk factors and diseases in women undergoing hysterectomy with ovarian conservation, *Menopause* 23 (2016) 121–128, <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000506>.
- [12] D.-C. Ding, I.-J. Tsai, C.Y. Hsu, J.-H. Wang, S.-Z. Lin, F.-C. Sung, Risk of hypertension after hysterectomy: a population-based study, *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 125 (2018) 1717–1724, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15389>.
- [13] M. Fan, R.-E. Janet, R.E. B., S. Donna, F.J. P., M.S. A., Association Between Endometriosis and Hypercholesterolemia or Hypertension, *Hypertension* 70 (2017) 59–65, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09056>.
- [14] Y.C. Haan, I. Oudman, M.E. de Lange, A. Timmermans, W.M. Ankum, G.A. van Montfrans, L.M. Brewster, Hypertension Risk in Dutch Women With Symptomatic Uterine Fibroids, *Am. J. Hypertens.* 28 (2015) 487–492, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu183>.
- [15] Y.C. Haan, F.S. Diemer, L. Van Der Woude, G.A. Van Montfrans, G.P. Oehlers, L. M. Brewste, The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids, *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 20 (2018) 718–726, <https://doi.org/10.1111/jch.13253>. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569360.
- [16] A. Hammer, A.F. Rositch, J. Kahlert, P.E. Gravitt, J. Blaakaer, M. S  gaard, Global epidemiology of hysterectomy: possible impact on gynecological cancer rates, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 213 (2015) 23–29, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.019>.
- [17] J.D. Wright, T.J. Herzog, J. Tsui, C.V. Ananth, S.N. Lewin, Y.-S. Lu, A.I. Neugut, D. L. Hershtman, Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States, *Obstet. Gynecol.* 122 (2013) 233–241, <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318299a6cf>.
- [18] R.K. Menon, F.E. Okonofua, J.E. Agnew, M. Thomas, J. Bell, P.M.S. O'Brien, P. Dandona, Endocrine and metabolic effects of simple hysterectomy, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 25 (1987) 459–463, [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(87\)90062-2](https://doi.org/10.1016/0020-7292(87)90062-2).
- [19] C.M. Farquhar, L. Sadler, S.A. Harvey, A.W. Stewart, The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study, *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 112 (2005) 956–962, <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00696.x>.
- [20] M.A. Silver, R. Raghuvar, B. Fedirko, D. Elser, ? Systemic hypertension among women with uterine leiomyomata: potential final common pathways of target end-organ remodeling, *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 7 (2005) 664–668, <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04384.x>. PMID: 16278524.
- [21] N.S. Moss, E.P. Benditt, Human atherosclerotic plaque cells and leiomyoma cells. Comparison of in vitro growth characteristics, *Am. J. Pathol.* 78 (1975) 175–190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/163592>.
- [22] M. Malik, J. Norian, D. McCarthy-Keith, J. Britten, W.H. Catherino, Why leiomyomas are called fibroids: the central role of extracellular matrix in symptomatic women, *Semin. Reprod. Med.* 28 (2010) 169–179, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251475>. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20414841.
- [23] N. Sivri, T. Yalta, C. Sayin, K. Yalta, F. Ozpuyan, E. Ta  tekin, E. Yetkin, Evaluation of cardiovascular risk factors in women with uterine leiomyoma: is there a link with atherosclerosis? *Balkan Med. J.* 29 (2012) 320–323, <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.002>.
- [24] F. Clavel-Chapelon, for the E.S. Group, Cohort Profile: the French E3N Cohort Study, *Int. J. Epidemiol.* 44 (2015) 801–809, <https://doi.org/10.1093/ije/dyu184>.
- [25] M. Kvaskoff, A. Bijon, F. Clavel-Chapelon, S. Mesrine, M.-C. Boutron-Ruault, Childhood and Adolescent Exposures and the Risk of Endometriosis, *Epidemiology* 24 (2013). https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2013/03000/Childhood_and_Adolescent_Exposures_and_the_Risk_of.14.aspx.
- [26] M. Lajous, L. Tondeur, G. Fagherazzi, B. de Lauzon-Guillain, M.-C. Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon, Processed and Unprocessed Red Meat Consumption and Incident Type 2 Diabetes Among French Women, *Diabetes Care* 35 (2012), <https://doi.org/10.2337/dc11-1518>, 128 LP –130.
- [27] B. Tehard, M.J. Van Liere, C.C. Noug  , F. Clavel-Chapelon, Anthropometric Measurements and Body Silhouette of Women: validity and Perception, *J. Am. Diet. Assoc.* 102 (2002) 1779–1784, [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(02\)90381-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(02)90381-0).
- [28] M.J. van Liere, F. Lucas, F. Clavel, N. Slimani, S. Villeminot, Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire, *Int. J. Epidemiol.* 26 (1997), <https://doi.org/10.1093/ije/26.suppl.1.S128>. S128–S128.
- [29] F. Clavel-Chapelon, N. Dormoy-Mortier, A validation study on status and age of natural menopause reported in the E3N cohort, *Maturitas* 29 (1998) 99–103, [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(98\)00020-6](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(98)00020-6).
- [30] T.J. VanderWeele, P. Ding, Sensitivity Analysis in Observational Research: introducing the E-Value, *Ann. Intern. Med.* 167 (2017) 268–274, <https://doi.org/10.7326/M16-2607>.
- [31] S.K. Laughlin-Tommaso, Z. Khan, A.L. Weaver, C.Y. Smith, W.A. Rocca, E. A. Stewart, Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study, *Menopause* 25 (2018). https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2018/05000/Cardiovascular_and_metabolic_morbidity_after.6.aspx.
- [32] B.V. Howard, L. Kuller, R. Langer, J.E. Manson, C. Allen, A. Assaf, B.B. Cochrane, J. C. Larson, N. Lasser, M. Rainford, L. Van Horn, M.L. Stefanick, M. Trevisan, Women's Health Initiative, Risk of Cardiovascular Disease by Hysterectomy Status, With and Without Oophorectomy, *Circulation* 111 (2005) 1462–1470, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000159344.21672.FD>.
- [33] C.J. Gibson, R.C. Thurston, S.R. El Khoudary, K. Sutton-Tyrrell, K.A. Matthews, Body mass index following natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy, *Int. J. Obes. (Lond)* 37 (2013) 809–813, <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.164>.
- [34] E. Ingelsson, C. Lundholm, A.L.V. Johansson, D. Altman, Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study, *Eur. Heart J.* 32 (2011) 745–750, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq477>.
- [35] C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes, R.D.J. Brown, V.L. Roger, L.J.I.I. I. Melton, W.A. Rocca, Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy, *Menopause* 16 (2009). https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2009/16010/Increased_cardiovascular_mortality_after_early.7.aspx.
- [36] F. Atsma, M.-L.E.L. Bartelink, D.E. Grobbee, Y.T. van der Schouw, Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis, *Menopause* 13 (2006). https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2006/13020/Postmenopausal_status_and_early_menopause.as.17.aspx.
- [37] W.H. Parker, D. Feskanich, M.S. Broder, E. Chang, D. Shoupe, C.M. Farquhar, J. S. Berek, J.E. Manson, Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study, *Obstet. Gynecol.* 121 (2013) 709–716, <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182864350>.
- [38] P. Anagnostis, P. Theocharis, K. Lallas, G. Konstantis, K. Mastrogiannis, J. K. Bosdou, I. Lambrinoudaki, J.C. Stevenson, D.G. Goulis, Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis, *Maturitas* 135 (2020) 74–79, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.006>.

- [39] F. Mu, J. Rich-Edwards, E.B. Rimm, D. Spiegelman, S.A. Missmer, Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 9 (2016) 257–264, <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002224>.
- [40] S.K. Laughlin-Tommaso, E.L. Fuchs, M.F. Wellons, C.E. Lewis, R. Calderon-Margalit, E.A. Stewart, P.J. Schreiner, Uterine Fibroids and the Risk of Cardiovascular Disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adult Women's Study, *J. Women's Heal.* 28 (2018) 46–52, <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7122>.
- [41] G. Engström, P. Lind, B. Hedblad, L. Stavenow, L. Janson, F. Lindgärde, Long-Term Effects of Inflammation-Sensitive Plasma Proteins and Systolic Blood Pressure on Incidence of Stroke, *Stroke* 33 (2002) 2744–2749, <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000034787.02925.1F>.
- [42] H.D. Sesso, L. Wang, J.E. Buring, P.M. Ridker, J.M. Gaziano, Comparison of Interleukin-6 and C-Reactive Protein for the Risk of Developing Hypertension in Women, *Hypertension* 49 (2007) 304–310, <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000252664.24294.ff>.
- [43] M. Kvaskoff, F. Mu, K.L. Terry, H.R. Harris, E.M. Poole, L. Farland, S.A. Missmer, Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum. Reprod. Update.* 21 (2015) 500–516, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv013>.
- [44] A.L. Perrine, C. Lecoffre, J. Blacher, V. Olié, L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006, *Bull. Epidémiol. Hebd.* 10 (2018) 170–179, http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018_10_1.html.
- [45] I. Behrens, S. Basit, M. Melbye, J.A. Lykke, J. Wohlfahrt, H. Bundgaard, B. Thilaganathan, H.A. Boyd, Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study, *BMJ.* 358 (2017) j3078, <https://doi.org/10.1136/bmj.j3078>.

Article 2. Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of estrogen administration and progestogens in the E3N cohort.

Anne-Laure Madika^a, MD, Conor James MacDonald^{b,c}, PhD, Agnès Fournier^{b,c}, PhD, Claire Mounier-Vehier^{a,d}, MD-PhD, Guillaume Béraud^{a,e}, MD-PhD, Marie-Christine Boutron-Ruault^{b,c}, MD-PhD

^a Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, F-59000 Lille, France

^b INSERM U1018, Center for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.

^c Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Villejuif, France.

^d CHU Lille, Institut Coeur-Poumon, Médecine Vasculaire et HTA, F-59000 Lille, France

^e CHU Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France.

The protocol is registered at clinicaltrials.gov as NCT03285230.

Sources of funding: this study was supported by the Federation Française de Cardiologie.

Financial disclosures/Conflicts of interest: Dr. Boutron-Ruault has received funding for Symposium Mayoly-Spindler : Pancréatologie pratique en 2020 e-JFHOD 2020 Conference and GILEAD : e-conference Prise de poids et infection VIH en 2020. The other authors have nothing to disclose.

Abstract

Objectives: Although menopausal hormone therapy (MHT) remains the most effective treatment for vasomotor symptoms of menopause, its association with the development of arterial hypertension remains unclear. We sought to explore associations between different formulations of MHT and incident hypertension among menopausal women in a prospective cohort study.

Methods: We used the E3N cohort, a French prospective population-based study initiated in 1990 of 98,995 women. Out of these, 49,905 menopausal women with complete information on the use of MHT, and without prevalent hypertension at inclusion were included.

Results: The mean age of the population at baseline was 54.2 ± 4.3 years, and 32 183 (64.5%) reported ever using MHT. Among these women, 10 173 cases of incident hypertension were identified over an average follow-up time of 10.6 years. Compared with women who never used MHT, those who ever used it had an increased risk of incident hypertension (adjusted HR 1.07, 95% CI 1.02–1.12) after adjustment for body mass index and other potential confounders. Oral but not transdermal estrogen use was associated with an increased risk of hypertension (adjusted HR=1.09; 95% CI: 1.04-1.14 and HR=1.03; 95% CI: 0.99-1.07, respectively). However, the HRs associated with oral and transdermal estrogens did not differ significantly (P-homogeneity = 0.09). Regarding the role of concomitant progestogens, pregnane and norpregnane derivatives were significantly associated with hypertension risk (HR=1.12; 95% CI: 1.06-1.19 and HR=1.06; 95% CI: 1.01-1.13, respectively).

Conclusions: MHT was associated with a modest but significant increased risk of incident hypertension, especially when using oral estrogen and in combination with a progestogen such as pregnane and norpregnane derivatives. Surveillance of blood pressure should be added to the medical surveillance of MHT users.

Keywords: arterial hypertension, menopausal hormone therapy, menopause

Introduction

Although menopausal hormone therapy (MHT) remains the most effective treatment for the vasomotor symptoms of menopause, its association with the development of arterial hypertension remains unclear. Results from observational studies and clinical trials are inconsistent with respect to associations between MHT and blood pressure (BP) (1-13). Associations with the development of hypertension may be different according to formulation and route of administration of estrogens (8,9,14).

We therefore sought to determine the associations between different formulations of MHT and

incident hypertension among menopausal women in a large prospective cohort study.

Methods

Population

The Etude Epidémiologique de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education (E3N) is a French prospective cohort initiated in 1990 comprising 98,995 women aged 40-65 years at baseline, mostly teachers. Participants have completed self-administered questionnaires sent every 2-3 years. The cohort received ethical approval from the French National Commission for Computerized Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés), and all participants in the study signed an informed consent.

We excluded women with no menopause at the end of follow-up ($n = 6,232$), no follow-up data after menopause ($n = 4,950$), missing information on MHT or age at first use of MHT ($n = 4,966$), and those with prevalent hypertension ($n = 32,942$). The final study population included 49,905 women.

Assessment of MHT

The use of MHT was assessed at baseline (1992) and all follow up questionnaires, using a booklet containing photos of all types of estrogens and progestogens (15). For each treatment episode, women were asked to report information on brand name, age at first use, and duration of treatment. Users of MHT were classified according to route of estrogen administration and regimen of MHT. Route of estrogen administration included oral, transdermal (patch or gel), or other (nasal, vaginal, or intramuscular). Regimens of MHT were estrogen alone (estradiol or conjugated equine estrogen (CEE)), estrogen with progestogen, weak estrogens (promestriene or estriol) and other (tibolone, vaginal treatments, injectable treatments or unknown). In addition, progestogens were categorized as micronized progesterone, dydrogesterone, pregnane derivatives (medrogestone, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, and medroxyprogesterone acetate), norpregnane derivatives (norgestrol acetate and norgestone), testosterone derivatives (norethisterone acetate or other), and other (16, 17).

Assessment of hypertension

Participants were asked to report whether they had hypertension in each follow-up questionnaire, the date of diagnosis, and the use of antihypertensive treatments. The month and year of diagnosis were provided for most cases (69%). For individuals who were missing the month of diagnosis (14% of cases), it was imputed to June of the year of diagnosis. For cases with no year of diagnosis (17%), the diagnosis date of hypertension was set to the median date between the questionnaire in which incident hypertension was first reported and the previous questionnaire. In 2004, a drug reimbursement database became available for 97.6 % of participants. For cases identified after 2004, we used as the date of diagnosis either the self-reported date of diagnosis or the first date of drug reimbursement for antihypertensive medications [diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, and angiotensin-converting enzyme inhibitors (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System codes C02, C03, C07, C08, and C09, respectively)], whatever happened first.

We assessed the validity of self-reported hypertension within the E3N cohort with the use of information on the health insurance plan drug-claims database. For 97.6% of participants, data (including drug names and corresponding dates of purchase) on drug claims performed since January 2004 was available. We could identify claims for antihypertensive drugs for 82% of participants who self-reported hypertension in a questionnaire (18).

Assessment of covariates

Family history of hypertension, educational level, smoking (former smoker, current smoker, or never smoker), and reproductive history were based on self-reports during follow-up. Height and weight were self-reported in each questionnaire and were used to calculate body mass index (BMI), defined as weight (kg) divided by squared height (m^2). We assessed total physical activity at every second questionnaire, and included questions on weekly hours spent walking, cycling, and performing light and heavy household chores/cleaning, or recreational activities and sports (19). For diabetes and dyslipidemia, we used cases which had been later validated using the drug reimbursement database (20).

Statistical analysis

Women contributed person years from the age of their menopause to the end of follow-up, as diagnosis of hypertension, death, date of the last completed questionnaire, or the end of the study period (June, 25 2008), whichever happened first. We estimated the risk of incident hypertension associated with exposure to MHT using Cox proportional hazard models for left-truncated and right-censored data, with age as time-scale. Results are reported as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Use of MHT was analysed as a time-varying variable. MHT exposure status reported at the completion of each questionnaire was maintained during the entire interval until completion of the following questionnaire (or until the end of follow-up). When a woman did not respond to one or several consecutive questionnaires, her MHT exposure was classified as unknown for the period between the questionnaire's mailing date and the date of the next questionnaire that she answered. Therefore, during that period, she contributed person-years neither to the MHT never-use category nor to any MHT ever-use category, but rather contributed to the “unknown exposure status” category. MHT was first categorized as a global exposure, according to route of administration of estrogens, and then according to the regimen of hormone and the type of progestogen for combined treatments. If a woman received successively different regimens, she was simultaneously accounted for in the corresponding categories.

Models were stratified by year of birth and adjusted for potential confounders : body mass index (as continuous variable, time dependent), smoking status (nonsmoker, former smoker, or current smoker; time dependent), level of recreational physical activity (metabolic equivalent task–hours per week, as tertiles; time dependent), history of diabetes (no/yes, time dependent), hypercholesterolemia (no/yes, time dependent), family history of hypertension (yes/no), education level (no high school, high school, university), age at menarche (<13 years/13-14 years/>14 years), age at menopause (before 45 years/between 45 and 52 years/after 52 years), type of menopause (natural or artificial), use of oral contraceptives (ever/never), and number of pregnancies (0-1/2-3/4/ ≥ 5 pregnancies). Homogeneity of estimated HRs was tested among different route of administration of estrogens and between pharmacological classes of concomitant progestogen.

Stratified analyses were conducted by duration of treatment, time since first use, delay since menopause and time since last use. We explored potential interactions between use of MHT and covariates by including an interaction term in the models. We adjusted our significance threshold with a Bonferroni correction for multiple comparisons when comparing sub-groups. The significant differences remained significant, consequently we chose to present results with 95%IC without the corresponding corrected p-values. Finally, sensitivity analyses were performed considering only the last formulation of MHT used with adjustment for previous formulation.

All statistical tests were 2-sided, and statistical significance was set at the 0.05 level. We used SAS version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina) to perform all analyses.

Results

The mean follow-up was 10.6 years, for a total of 512,565 person-years (PY). The mean age of the population was 54.2 ± 4.3 years at inclusion. During the study period, 32,183 (64.5%) of the women reported ever using MHT. The baseline characteristics of the participants are shown in Table 1 according to their MHT exposure. Women who ever used MHT were less likely to be overweight or obese compared to those who never used it. Among MHT users, the mean age at first use was 52.2 ± 4.2 years and the mean time between age at menopause and age at first use was 1.9 ± 3.5 years. The mean duration of use was 7.5 ± 5.2 years. The main route of estrogen administration was transdermal (53%). Most estrogens were in combined formulations with progestogens (64%).

During follow-up, 10173 cases of incident hypertension were identified, with a rate of 19.8 cases/1000 PY. Compared with women who never used MHT, those who ever used it had an increased risk of incident hypertension (adjusted HR 1.07, 95% CI 1.02–1.12) (Table 2). Oral but not transdermal estrogen use was associated with an increased risk of hypertension (adjusted HR=1.09; 95% CI: 1.04–1.14, and HR=1.03; 95% CI: 0.99–1.08, respectively). Oral estrogen versus other route of administration. The HRs associated with oral and transdermal estrogens did not differ significantly

(P -homogeneity = 0.09), while HRs associated with oral estrogens and estrogens administered neither transdermally nor orally differed significantly (P -homogeneity=0.02).

Regarding the role of concomitant progestogens, use of estrogens alone was not associated with an increased risk of hypertension whereas use of estrogens combined with progestogens was associated with an increased risk of hypertension (HR=1.05; 95% CI: 1.01-1.20). Estrogens associated with pregnane and norpregnane derivatives were significantly associated with hypertension risk (HR=1.12; 95% CI: 1.06-1.19 and HR=1.06; 95% CI: 1.01-1.13, respectively) but not with progesterone or dydrogesterone. The test for homogeneity among pharmacological subgroups was statistically significant ($p < 0.01$).

No difference in risk was found by duration of exposure, time since first use, delay since menopause or time since last use of MHT. In the sensitivity analysis in which was considered only the last formulation of MHT used, the associations remain the same yet slightly more marked; for example, adjusted HR for incident hypertension in case of oral estrogens use compared to other route of estrogens use: 1.15, 95% CI 1.08–1.22 (supplementary Table 1).

Discussion

In our study, ever use of MHT was associated with a modest increase in the risk of incident hypertension, especially when using oral estrogen in combination with a progestogen such as pregnane and norpregnane derivatives. Oral but not transdermal estrogen use was associated with an increased risk of hypertension. However, the HRs associated with oral and transdermal estrogens did not differ significantly (P -homogeneity = 0.09). Use of estrogens combined with progestogens was associated with an increased risk of hypertension whereas use of estrogens alone was not.

Our results are in line with some previous studies (2,6,7,10,13). In a large Australian cohort of 43,405 women, the risk of hypertension was higher in current or past MHT users compared to never users (2). In the Women's Health Initiative (WHI) trial, the use of CEE administered orally, with or without medroxyprogesterone (MPA) was associated with an increased risk of incident hypertension of 18% compared to placebo (7). In other studies, notably in most large, randomized trials, MHT had a neutral effect on BP (4,5,9,11,12). However, these trials mostly evaluated oral CEE with progesterone or MPA. In our study, a wide variety of MHTs with various types of progestogens was analysed and use of transdermal estradiol was more frequent in our study than in most countries. Moreover, the population for analysis in our study was larger than in these trials and we were therefore able to detect a modest association between MHT use and hypertension.

The neutral vascular effect of the transdermal route of estrogen has been previously reported although data are sparse regarding association with the risk of incident hypertension (9). In large, randomized trials, estrogens were mostly used orally, except in the KEEPS trial which analysed the use of transdermal estrogen. In this four-year randomized trial of 727 younger postmenopausal women (women aged 42 to 58 years), no difference in BP was found between the three arms: placebo, CEE + micronized progesterone, and transdermal estradiol + micronized progesterone (8). Results from other smaller studies suggested a beneficial effect of transdermal estrogens on BP (9, 21-23). In our study, the detailed analysis according to the type of progestogen used in combined treatment showed an increased risk of hypertension in case of use of pregnane or norpregnane derivative. Very few data are available in the literature regarding this issue, with conflicting results (9, 14, 24). Our study is the first prospective study that analyses the association between the route of administration of estrogens and different progestogens on the risk of hypertension.

The mechanisms involved in the association between MHT and BP remain unknown. Some data suggest that oral estrogens could increase BP by acting on the renin angiotensin system (9,14,24,25). In the opposite, estrogens by the transdermal route do not modify plasma levels of aldosterone or renin by avoiding the hepatic first pass effect (3,9, 23).

Strengths of our study include its prospective design, large sample size, long follow-up with minimal loss to follow-up, availability of data for potential confounders and detailed information on formulation of MHT. Thus, our study is the first large prospective cohort to assess the association between various types of MHT and the risk of hypertension considering route of administration of

estrogens and type of progestogens. Exposure data were collected before diagnosis of hypertension, avoiding potential recall biases. Our study has also limits. We relied on self-reported diagnosis, and prescription of anti-hypertensive drugs for the identification of hypertension cases. This cohort may be not representative of the French population, consequently extrapolation of our results the entire French population should remain prudent. We cannot exclude residual confounding although inclusion of numerous potential confounders limits this risk. Misclassification of exposure status is a potential limitation because of the self-reported assessment of use of MHT. However, to limit recall bias, a booklet containing photos of all types of estrogens and progestogens was sent to the participants (10). Finally, we cannot exclude a potential detection bias. It could be speculated that a diagnosis of hypertension may be more likely to be made among women with use of MHT, because of the medical attention received, as compared with those without use of MHT.

Conclusions

Use of MHT was associated with a modest increased risk of incident hypertension. This risk was present in the case of oral use of estrogens but not with the transdermal route of administration and in case of use of combined treatment but not with estrogens alone. In combined treatment, the risk of hypertension was increased in the case of use of pregnane and norpregnane derivatives but not with other progestogens. Although mechanisms remain unclear and associations were modest, these results suggest that surveillance of blood pressure should be added to the medical surveillance of MHT users.

References

1. Mueck A, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189-203. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.01.010
2. Chiu CL, Lujic S, Thornton C, et al. Menopausal hormone therapy is associated with having high blood pressure in postmenopausal women: observational cohort study. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40260. doi: 10.1371/journal.pone.0040260
3. Issa Z, Seely EW, Rahme M, et al. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause* 2015;22(4):456–68. doi: 10.1097/GME.0000000000000322
4. 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; 273(3):199–208. doi:10.1001/jama.1995.03520270033028
5. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, et al. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause*. 2005; 12(6):728–33. doi: 10.1097/01.gme.0000184426.81190.01
6. Shimbo D, Wang L, Lamonte MJ, et al. The effect of hormone therapy on mean blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2014; 32(10):2071–81. doi: 10.1097/HJH.0000000000000287
7. Swica Y, Warren MP, Manson JE, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Menopause*. 2018 Jul;25(7):753-761. doi: 10.1097/GME.0000000000001067
8. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):249–60. doi: 10.7326/M14-0353
9. Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:368-376. doi: 10.1007/s11906-006-0080-1
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's. doi: 10.1001/jama.288.3.321
11. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormonal replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women:

randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409

12. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al ; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221-31. Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–333. doi: 10.1056/NEJMoa1505241

13. The Women's Health Initiative Steering Committee Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1701–1712. doi: 10.1001/jama.291.14.1701

14. The Women's Health Initiative Steering Committee Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1701–1712. doi: 10.1001/jama.291.14.1701.

15. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1260-1268. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4338

16. North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2003 Mar-Apr;10(2):113-32. doi: 10.1097/00042192-200310020-00003

17. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Oli   V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):340-5. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196022

18. MacDonald CJ, Madika AL, Bonnet F, Fagherazzi G, Lajous M, Boutron-Ruault MC. Consumption of cocoa-containing foods and risk of hypertension in French women. *Eur J Epidemiol*. 2020 May;35(5):465-469. PMID: 31982982 doi: 10.1007/s10654-020-00603-w

19. MacDonald CJ, Madika AL, Lajous M, Laouali N, Artaud F, Bonnet F, et al. Associations Between Physical Activity and Incident Hypertension Across Strata of Body Mass Index: Prospective Investigation in a Large Cohort of French Women. *J Am Heart Assoc*. 2020 Dec;9(23):e015121. doi: 10.1161/JAHA.119.015121

20. Fagherazzi G, Gusto G, El Fatouhi D, Mancini FR, Balkau B, Boutron-Ruault MC, et al. Mentally tiring work and type 2 diabetes in women: a 22-year follow-up study. *European journal of endocrinology*. 2019;180(4):257-63. doi: 10.1530/EJE-18-0804

21. Seely E, Walsh B, Gerhard M, Williams G: Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999, 33:1190 –1194. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1190

22. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, et al.: Estrogen replacement therapy decreases sympathetic vasoconstrictor activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001, 103:2903– 2908. doi: 10.1161/01.cir.103.24.2903

23. Ichikawa J, Sumino H, Ichikawa S, Ozaki M. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin angiotensin system, plasma bradykinin level, and BP of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2006;19:744–9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.006

24. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health*. 2014 Aug 11;6:745-57. doi: 10.2147/IJWH.S61685

25. Katayama H, Paczesny S, Prentice R, Aragaki A, Faca VM, Pitteri SJ, et al. Application of serum proteomics to the Women's Health Initiative conjugated equine estrogens trial reveals a multitude of effects relevant to clinical findings. *Genome Med*. 2009;1(4):47. doi: 10.1186/gm47

Table 1. Baseline characteristics of 49,905 participants from the E3N cohort, by use of menopausal hormone therapy during follow-up

Characteristics (%) or mean $\pm$ SD	Never use of menopausal hormone therapy n=17 772	Ever use of menopausal hormone therapy n=32 183
Age (years)	55.2 $\pm$ 4.7	53.6 $\pm$ 4.0
Body mass index (kg/m²)	22.3 $\pm$ 2.9	21.8 $\pm$ 2.4
Overweight (25$\leq$BMI<30 kg/m²)	15.6	10.8
Obesity (BMI$\geq$30 kg/m²)	2.7	1.0
Smoking status		
Current	30.9	34.0
Past	14.8	14.6
Never	54.3	51.4
Diabetes mellitus	0.14	0.07
Hypercholesterolemia	4.7	4.7
Physical activity (Metabolic Equivalents-h/week)	45.4 $\pm$ 28.8	44.0 $\pm$ 27.0
Family history of hypertension	4.4	5.8
Education level		
No high school	13.7	9.8
High school	50.7	51.6
University	35.6	38.6
Number of pregnancies	2.0 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 1.1
Hysterectomy	7.9	8.5
Age at menopause (years)	50.7 $\pm$ 4.0	50.2 $\pm$ 3.6
Surgical menopause^a	11.9	8.4

^a Menopause due to bilateral oophorectomy or to a specific medical condition (induced by radiation or a drug).

Table 2. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CI) for incident hypertension according to menopausal hormone therapy use.

	Cases n=10173	Age adjusted HR (IC 95%)	Multivariable ad- justed HR ^b (CI 95%)
Use of menopausal hormone therapy			
Never	3649	Ref	Ref
Ever	6524	1.01 (0.97-1.06)	1.07 (1.02-1.12)
Estrogen route of administration			
Never	3649	Ref	Ref
Oral	2993	1.05 (1.00-1.10)	1.09 (1.04-1.14)^c
Transdermal	4769	1.01 (0.96-1.05)	1.03 (0.99-1.07)
Other	1517	0.99 (0.93-1.04)	0.99 (0.94-1.06)
Formulation of menopausal hormone therapy			
Never	3649	Ref	Ref
Estrogen alone	1479	1.03 (0.98-1.09)	1.03 (0.97-1.09)
Estrogen with progestogen	5589	0.99 (0.95-1.03)	1.05 (1.01-1.20)
Progesterone	1927	0.96 (0.91-1.01)	0.97 (0.92-1.02)
Dydrogesterone	1537	0.97 (0.92-1.03)	0.99 (0.94-1.05)
Pregnane derivatives	1840	1.08 (1.03-1.14)	1.12 (1.06-1.19)^d
Norpregnane derivatives	2035	1.02 (0.97-1.07)	1.06 (1.01-1.13)^e
Testosterone derivatives	711	1.03 (0.95-1.11)	1.06 (0.98-1.14)
Other	94	0.88 (0.71-1.07)	0.87 (0.71-1.06)
Weak estrogen ^a	676	1.02 (0.94-1.11)	1.06 (0.98-1.15)
Other estrogen	825	1.01 (0.94-1.08)	1.00 (0.93-1.08)

Models were stratified by years of birth and age was used as time-scale

^aWeak estrogen was promestriene or estriol.

^bAdjusted for body mass index, hypercholesterolemia, diabetes, education level, smoking status, family history of hypertension, physical activity, age at menopause, type of menopause, age at menarche, number of pregnancies and use of oral contraceptive.

^c $p=0.09$ for comparison of oral estrogen versus transdermal estrogen ; $p=0.02$ for comparison of oral estrogen versus other route of administration

^d $p<0.001$ for comparison of progesterone versus pregnane derivatives ; $p=0.02$ for comparison of progesterone versus norpregnane derivatives

^e $p=0.003$ for comparison of dydrogesterone versus pregnane derivatives ; $p=0.01$ for comparison of dydrogesterone versus norpregnane derivatives

Références

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018 ; 36 : 1953–2041.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):37–55.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019 Aug 24; 394(10199):639–651.
4. Perrine AL, Lecoiffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018 ; (10) : 170-9.
5. Organisation mondiale de la Santé. (2013). Panorama mondial de l'hypertension : un tueur silencieux responsable d'une crise de santé publique mondiale: Journée mondiale de la santé 2013. Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85334>
6. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12):e67–e492.
7. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016 ; 45 (12 pt 2) : e391–e398.
8. Vassallou A, Timmis A, Georgakopoulos D, Vassilakis M, Vassilakis A, Vassilakis A, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911.
9. Kuroki M, Anbar M, Liu J, Roth G, Ng M, Iryukov M, Marcak J, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82.
10. Lewington S, Clarke R, Davey Smith N, Peto R, Collins R prospective studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–13. Erratum in: *Lancet*. 2003;361(9362):1060.

11. Mills T, Bundy J, Kelly TN, Heed E, Kearney M, Reynolds J, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
12. Shihimi M, Emdin A, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res*. 2015;116(6):925-36.
13. Neuhauser H, Adler G, Rosario A, Siederichs T, Ellert T. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *Hum Hypertens*. 2015;29(4):247-53.
14. Laschetti E, Mindell J, Nott J, Coulter N. Hypertension management in England: A serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383(9932):1912-9.
15. Enquête FLAHS 2019. Auto-dépistage de l'Hypertension en France en 2019, disponible sur www.comitehta.org
16. Cowley AW, Jr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet* 2006; 7:829-40.
17. Asmar R. Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. *Néphrologie & Thérapeutique* 3 (2007) 163–184.
18. Hsueh WA, Wyne K. Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 13; 153(8): 224-37.
19. Blacher J, Safar M. Physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle. EMC 2008.
20. Guyton AC. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252:1813-6.
21. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139 (9): 761–776.
22. Beevers G, Lip GYH, and O'Brien E. The pathophysiology of hypertension *BMJ*. 2001 Apr 14; 322(7291): 912–916.
23. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential longterm regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl*. 1996 14 : S159-65.
24. Renna NF, de las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of Vascular Remodeling in Hypertension. *Int J Hypertens*. 2013;2013:808353.
25. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J. Mol. Cell Cardiol*. 1999;31(31): 39–49.
26. Vaziri, ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iran J. Kidney Dis*. 2008;2(2): 1–10.
27. Chryschoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004; 17:568-73.

28. Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Cotel D, Bongard V, Dallongeville J, et al. États des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 — Étude Mona Lisa. *BEH*, 49–50 (2008), pp. 483-486.
29. Rybka J, Kupczyk D, Kedziora-Kornatowska K, Pawluk H, Czuczejko J, Szewczyk-Golec K, et al. Age-related changes in an antioxidant defense system in elderly patients with essential hypertension compared with healthy controls. *Redox report : communications in free radical research*. 2011;16(2):71-7.
30. Leng B, Jin Y, Li G, Chen L, Jin N. Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2015;33(2):221-9.
31. Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(23):2518-25.
32. Bowman TS, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(21):2085-92.
33. Hubert HB, Feinleib M, McNamara M, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26– year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67(5), 968–977.
34. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *Jama*. 2009;302(4):401-11.
35. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial: a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013; 273:219–234.
36. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure : a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42:878-884.
37. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure : results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Ann Intern Med*. 2001 ; 134:1-11.
38. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33:386-93.
39. Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *American journal of hypertension*. 2003;16(11 Pt 2):41S-5S.
40. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004 ; 44:127-33.

41. Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, Ridker PM, Gaziano JM. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Archives of internal medicine*. 2005;165(20):2420-7.
42. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006 47 (1) : 45-50.
43. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*. 2014;5(8):927-46.
44. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e004473.
45. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *Journal of hypertension*. 2012;30(7):1277-88.
46. Sosner P, Gremeaux V, Bosquet L, Herpin D. Hypertension artérielle et exercice physique — Mise au point pratique. *Ann cardiol Ang iologie*. juin 2014 63 3 :197-203.
47. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH collaborative research group. *N Engl J Med*. 1997; 336:1117-1124.
48. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hours urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988 Jul 30; 297(6644): 319–328.
49. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014 Aug 14; 371(7): 601-11.
50. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001; 344: 3–10.
51. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14; 371(7):624-34.
52. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Jama*. 1997;277(20):1624-32.

53. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2006;290(3):R546-52.
54. Wu L, Sun D, He Y. Fruit and vegetables consumption and incident hypertension: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of human hypertension*. 2016;30(10):573-80.
55. Briasoulis A, Agarwal V, Messerli FH. Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical hypertension*. 2012;14(11):792-8.
56. Taylor B, Irving HM, Baliunas D, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2009;104(12):1981-90.
57. Ceccanti M, Sasso GF, Nocente A, Balducci G, Prastaro A, Ticchi C, et al. Hypertension in early alcohol withdrawal in chronic alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 2005;41:5-10.
58. Marchi KC, Muniz JJ, Tirapelli CR. Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World journal of cardiology*. 2014;6(5):283-94.
59. Runstrom M, Larberg S. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28–36.
60. Blacher J, Kretz S, Sorbets E, Lelong H, Vallée A, Lopez-Subet M. Épidémiologie de L'HTA: différences femme/Homme. *Presse Med*. 2019 48 (11) : 1240-3.
61. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *NCHS Data Brief* 2013;133:1-8.
62. Robitaille C, Dai S, Waters C, Loukine L, Bancey C, Quach S, et al. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence, and associated mortality. *Can Med Assoc J*. 2012; 184:E49–E56.
63. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglé É. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Transport*. 2011 1 (V99) : Y85.
64. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232–3245.
65. World Health Organization, ed. *Women and health: today's evidence tomorrow's agenda*. World Health Organization, 2009.

66. Samad Z, Wang TY, Frazier CG, Shah SH, Dolor RJ, Newby LK. Closing the gap: treating hypertension in women. *Cardiol Rev.* 2008;16:305–13.
67. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel BK, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106:3068–3072.
68. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018;138:198-205.
69. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL, et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1797-813.
70. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996; 275: 1557–1562.
71. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–952.
72. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegard K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension.* 2011;57(3):397–405.
73. Collaboration APCS. Does sex matter in the associations between classic risk factors and fatal coronary heart disease in populations from the Asia-Pacific region? *J Womens Health* 2005;14:820-8.
74. Rosano GMC, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease : the evidence. *Climateric* 2007 ; 10 (Supp I) :19–24.
75. Vallée A, Gabet A, Grave C, Sorbets E, Blacher J, Olié V. Patterns of hypertension management in France in 2015: The ESTEBAN survey. *J Clin Hypertens.* 2020 22:663–72.
76. Cífková R, Lánská V, Bruthans J, Mayer O Jr, Kotseva K, Wood D, et al ; EUROASPIRE IV investigators. Blood pressure distribution and control in coronary patients from 24 European countries in the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes. EUROASPIRE IV Registry. *J Hypertens.* 2019 Oct;37(10):2015–2023.
77. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J, De Backer G, Prugger C, Kotseva K, et al. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart.* 2010; 96:1744–9.
78. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban 2014-2016). Chapitre Activité physique et sédentarité.

79. Gudmundsdottir H, Høieggen A, Stenehjem A, Waldum B, Os I. Hypertension in women: latest findings and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012; 3:137–146.
80. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of oestrogen on the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jun;340(23):1801-11.
81. Salerni S, Di Francescomarino S, Cadeddu C, Acquistapace F, Maffei S, Gallina S. The different role of sex hormones on female cardiovascular physiology and function: not only oestrogens. *Eur J Clin Invest* 2015;45:634-45.
82. Oparil S, Miller AP. Gender and blood pressure. *J Clin Hypertens*. 2005 7:300 – 309.
83. Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:368-376.
84. Lyrio dos Santos R, Bragança da Silva F, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 May;18(2):89–103.
85. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, Os I, Mulder M, Gans RO, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. *Hypertension*. 2001 ; 37: 1351–1356.
86. Arain FA, Kuniyoshi FH, Abdalrhim AD, Miller VM. Sex/gender medicine. The biological basis for personalized care in cardiovascular medicine. *Circ J* 2009;73:1774-82.
87. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501.
88. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015; 131:237–244.
89. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol*. 2012; 22:717–722.
90. Won JC, Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between age at menarche and risk factors for cardiovascular diseases in Korean women: the 2010 to 2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3580.
91. Liu G, Yang Y, Huang W, Zhang N, Zhang F, Li G, et al. Association of age at menarche with obesity and hypertension among southwestern Chinese women: a new finding. *Menopause*. 2018 May;25(5):546–553.
92. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maître S, Conard J, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic

disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol*. 2012 Nov;73(5):469-87.

93. Atthobari J, Gansevoort RT, Visser S, De Jong PE, Jong-van den Berg LTW; PREVEND Study Group. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63 : 224-31.

94. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988, 11:II11–II15.

95. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483–9.

96. Cardoso F, Polonia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet* 1997, 59:237-243.

97. Williamson PM, Buddle ML, Brown MA, Whitworth JA. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in the normal menstrual cycle and in women using oral contraceptives. Comparison with conventional blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 1996, 9:953–958.

98. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zonzin, P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case-control study. *Am J Hypertens* 1995, 8:249–253.

99. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception* 2003, 67:19–24.

100. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association. A literature review. *Contraception* 2004, 69:89–97.

101. Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 : 2074–2079.

102. Burkman RT. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197: 134

103. e131-136.

103. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e323-e333.

104. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The

- hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291–310.
105. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM, Denolle T, Fauvel JP, Plu-Bureau G, et al. J. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Med.* 2016; 45:682–699.
 106. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bongaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ* 2017;358:j3078.
 107. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, et al. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study. *Circulation.* 2019 Sep 24;140(13):1050–1060.
 108. Drost JT, Arpaci A, Ottervanger JP, de Boer MJ, van Eyck J, van der Schouw YT, et al. Cardiovascular Risk Factors in Women 10 Years post Early Preeclampsia: the Preeclampsia Risk Evaluation in FEMales – study (PREVFEM). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:1138–44.
 109. Osol G, Bernstein I. Preeclampsia and maternal cardiovascular disease: consequence or predisposition? *J Vasc Res* 2014;51:290–304.
 110. Hall PS, Nah G, Vittinghoff E, Parker DR, Manson JE, Howard BV, et al. Relation of pregnancy loss to risk of cardiovascular disease in parous postmenopausal women (From the Women's Health Initiative). *Am J Cardiol.* 2019;123:1620–5.
 111. Liu D, Zhang M, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, et al. Association of hypertension with parity and with the interaction between parity and body mass index in rural Chinese women. *J Am Soc Hypertens.* 2018 Nov;12(11):789–797.
 112. Giubertoni E, Bertelli L, Bartolacelli Y, Origliani G, Modena MG. Parity as predictor of early hypertension during menopausal transition. *J Hypertens* 2013;31: 501–7.
 113. Jang M, Lee Y, Choi J, Kim B, Kang J, Kim Y, et al. Association between parity and blood pressure in Korean women: Korean national health and nutrition examination survey, 2010–2012. *Korean J Fam Med* 2015;36:341–8.
 114. Dratva J, Schneider C, Schindler C, Stolz D, Gerbase M, Pons M, et al. Is there a differential impact of parity on blood pressure by age? *J Hypertens* 2014; 32:2146–51.
 115. Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2010 Feb;159(2):215–221.e6.
 116. Stuebe AM, Schwarz EB, Grewen K, Rich-Edwards JW, Michels KB, Foster EM, et al. Duration of lactation and incidence of maternal hypertension: a longitudinal cohort study. *Am J Epidemiol.* 2001;174:1147–58.

117. Lupton SJ, Chiu CL, Lujic S, Hennessy A, Lind JM. Association between parity and breastfeeding with maternal high blood pressure. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jun;208(6):454.e1-7.
118. Lee SY, Kim MT, Jee SH, Yang HP. Does long-term lactation protect premenopausal women against hypertension risk? A Korean women's cohort study. *Prev Med* 2005;41: 433-8.
119. Ram KT, Bobby P, Hailpern SM, et al. Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife—SWAN, the study of women's health across the nation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:268.e1-6.
120. Mounier-Vehier C, Madika AL. Post-menopausal hypertension: Detecting, treating, accompany, prevent. *Press Med*. 2019;48(11):1288–1294.
121. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J Am Heart Assoc* 2016;5(8).
122. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related BP increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269-2276.
123. Martins D, Nelson K, Pan D, Tareen N, Norris K. The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III. *J Gend Specif Med* 2001;4:10–3. 20.
124. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension* 2008;51:952–9.
125. Kublickiene K, Svedas E, Landgren BM, Crisby M, Nahar N, Nisell H, et al. Small artery endothelial dysfunction in postmenopausal women: in vitro function, morphology, and modification by oestrogen and selective oestrogen receptor modulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:6113–6122.
126. Staessen JA, van der Heijden-Spek JJ, Safar ME, Den Hond E, Gasowski J, Fagard RH, et al.: Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *J Hum Hypertens* 2001, 15:511–518.
127. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576–82.
128. Meyer MR, Haas E, Barton M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for oestrogen receptor signaling. *Hypertension* 2006;47:1019–26.
129. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51(6):1492–8.

130. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H, et al. Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(10):3487–94.
131. Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007;14(2):308–15.
132. Izumi Y, Matsumoto K, Ozawa Y, Kasamaki Y, Shinndo A, Ohta M, et al. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2007; 20:1045–1050.
133. Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H. Independent association between age at natural menopause and hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus: Japan nurses' health study. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20:161–169.
134. Song L, Shen L, Li H, Liu B, Zheng X, Zhang L, et al. Age at natural menopause and hypertension among middle-aged and older Chinese women. *J Hypertens*. 2018 Mar;36(3):594–600.
135. Banks E. From dogs' testicles to mares' urine: the origins and contemporary use of hormonal therapy for the menopause. *Fem Rev*. oct 2002;72(1):2–25.
136. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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):321–333.
137. Fournier A, Kernaléguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause* 2011;18:219–223.
138. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National Use of Postmenopausal Hormone Therapy: Annual Trends and Response to Recent Evidence. *JAMA*. 7 janv 2004 291 (1) : 47 — 53.
139. Mounier-Vehier C. HTA, hormones et femme : un Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) pour optimiser la prise en charge du risque cardiovasculaire des femmes. *Presse Med*. 2019 Nov;48(11 Pt 1):1238–1239.
140. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005;366:409–421.
141. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. V. Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocr Rev*. 1 août 2002 23 (4) : 529 — 39.

142. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol* 2017 Apr;13(4):220–231.
143. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 297:1 465-1477.
144. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 19;161(4):249-60.
145. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormonal replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
146. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al ; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1221-31.
147. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10;(3):CD002229.
148. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 2;47(9):1741-53.
149. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of oestrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115:840-845.
150. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. sept 2016;91:25-35.
151. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):109-50.
152. Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy. *JAMA*. 2019 Jun 25;321(24):2458–2459.
153. Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 2001; 135(4):229–38.
154. Mueck A, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189-203.

155. Chiu CL, Lujic S, Thornton C, O'Loughlin A, Makris A, Hennessy A, et al. Menopausal hormone therapy is associated with having high blood pressure in postmenopausal women: observational cohort study. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40260.
156. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause* 2015;22(4):456–68.
157. Effects of oestrogen or oestrogen/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; 273(3):199–208.
158. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral oestrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause* 2005;12:728-733.
159. The Women's Health Initiative Steering Committee Effects of conjugated equine oestrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1701–1712.
160. Shimbo D, Wang L, Lamonte MJ, Allison M, Wellenius GA, Bavry AA, et al. The effect of hormone therapy on mean blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2014; 32(10):2071–81.
161. Swica Y, Warren MP, Manson JE, Aragaki AK, Bassuk SS, Shimbo D, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Menopause*. 2018 Jul;25(7):753–761.
162. Nair GV, Chaput LA, Vittinghoff E, Herrington DM. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *Chest* 2005, 127:1498–1506.
163. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health*. 2014 Aug 11;6:745-57.
164. Seely E, Walsh B, Gerhard M, Williams G: Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999, 33:1190 –1194.
165. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, et al.: Estrogen replacement therapy decreases sympathetic vasoconstrictor activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001, 103:2903–2908.
166. Ichikawa J, Sumino H, Ichikawa S, Ozaki M. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin angiotensin system, plasma bradykinin

- level, and BP of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2006;19:744–9.
167. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HT? A review. *Maturitas* 2008;60:185-201.
 168. Hammer A, Rositch AF, Kahlert J, Gravitt PE, Blaakaer J, Sjøgaard M. Global epidemiology of hysterectomy: possible impact on gynaecological cancer rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):23-29.
 169. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth CV, Lewin SN, Lu YS, Neugut AI, Hershman DL. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013; 122:233–241.
 170. www.irdes.fr/recherche/ouvrages/002-atlas-des-variations-de-pratiques-medicales-recours-a-dix-interventions-chirurgicales.pdf
 171. Nagrani R, Bowen-Simpkins P, Barrington JW. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *BJOG* 2002;109: 345-7.
 172. Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for hysterectomy. *N Engl J Med.* 1993 Mar 25;328(12):856-60.
 173. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, et al. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000e2004. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:34.e1-7
 174. Parker WH. Ovarian conservation versus bilateral oophorectomy at the time of hysterectomy for benign disease. *Menopause.* 2014 Feb;21(2):192-4.
 175. Jacoby VL. Hysterectomy controversies: ovarian and cervical preservation. *Clin Obstet Gynecol* 2014 ; 57:95.
 176. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, et al. SOGC clinical guidelines. Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:37–61 ui 74 6.
 177. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol.* 2008 Jan;111(1):231-41.
 178. Mahal AS, Rhoads KF, Elliott CS, Sokol ER. Inappropriate oophorectomy at time of benign premenopausal hysterectomy. *Menopause* 2017; 24:947.
 179. Parker WH, Broader MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar CM, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027-1037.
 180. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2013;121:709–716.
 181. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause* 2007;14:562–566.

182. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown Jr RD, Roger VL, Melton 3rd J, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16:15–23.
183. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006; 13:265–279.
184. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, Manson JE, Allison MA, Kuppermann M, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011;171:760–768.
185. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32:745–750.
186. Howard BV, Kuller L, Langer R, Manson JE, Allen C, Assaf A, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women’s Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2005;111(12):1462–70.
187. Menon RK, Okonofua FE, Agnew JE, Thomas M, Bell J, O’Brien PM, Dandona P. Endocrine and metabolic effects of simple hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1987;25:459–63.
188. Stewart EA. Gonadotropins and the uterus: is there a gonad-independent pathway? *J Soc Gynecol Investig*. 2001 8:319–326.
189. Luoto R, Kaprio J, Reunanen A, Rutanen EM. Cardiovascular morbidity in relation to ovarian function after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1995;85:515–22
190. Kharazmi E, Fallah M, Luoto R. Cardiovascular diseases attributable to hysterectomy: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1476–83.
191. Ding DC, Tsai IJ, Hsu CY, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Risk of hypertension after hysterectomy: a population-based study. *BJOG*. 2018 Dec;125(13):1717–1724.
192. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause*. 2018 May;25(5):483–492.
193. Matthews KA, Gibson CJ, El Khoudary SR, Thurston RC. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: study of women’s health across the nation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:191–200.
194. Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL, Schleck CD, Rocca WA, Stewart EA. Cardiovascular risk factors and diseases in women undergoing hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause* 2016;23:121–8.

195. Gibson CJ, Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Body mass index following natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy. *Int J Obes* 2013;37:809–13.
196. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian oestrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas*. 2004 Feb 20;47(2):131-8.
197. Casiglia E, Ginocchio G, Tikhonoff V, D'Este D, Mazza A, Pizziol A, et al. Blood pressure and metabolic profile after surgical menopause: comparison with fertile and naturally menopausal women. *J Hum Hypertens*. 2000 Dec;14(12):799–805.
198. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):377-83.
199. Zondervan, K.T.; Becker, C.M.; Missmer, S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 2020, 382, 1244–1256.
200. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366–373.e8.
201. Hirsch M, Duy JM, Kuszniir JO, Davis CJ, Plana MN, Khan KS. Variation in outcome reporting in endometriosis trials: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2016;214(4):452-64.
202. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Prise en charge de l'endométriose : recommandations pour la pratique clinique CNGOF-HAS (texte court). *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 46. 2018
203. Burney 2012 Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* 2012;98(3):511-9.
204. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:1–19, vii.
205. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum. Reprod*. 2014, 29, 400–412.
206. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015 Jul-Aug;21(4):500-16.

207. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):257–64.
208. Pretta S, Remorgida V, Abbamonte LH, Anserini P, Ragni N, Del Sette M, et al. Atherosclerosis in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:226–231.
209. Santoro L, D’Onofrio F, Campo S, Ferraro PM, Tondi P, Campo V, et al. Endothelial dysfunction but not increased carotid intima-media thickness in young European women with endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27:1320–1326.
210. Kinugasa S, Shinohara K, Wakatsuki A. Increased asymmetric dimethylarginine and enhanced inflammation are associated with impaired vascular reactivity in women with endometriosis. *Atherosclerosis* 2011;219:784–788.
211. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Forman JP, Missmer SA. Association Between Endometriosis and Hypercholesterolemia or Hypertension. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):59–65.
212. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod*. 2002; 17:426–431.
213. Pauletto P, Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:850–853.
214. Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, Pasqualini L, Vaudo G, Marchesi S, et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens*. 2003;21:1841–1846.
215. Sesso HD, Wang L, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension*. 2007;49:304–310.
216. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISIONABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J* 2017;38(44):3282–92.
217. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 23;2:16043.
218. Holdsworth-Carson SJ, Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. *Mol Hum Reprod*. 2014 Mar;20(3):250-9.
219. Ghosh S, Naftalin J, Imrie R, Hoo WL. Natural History of Uterine Fibroids: A Radiological Perspective. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2018;7(3):117–121.

220. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;34:85-103.
221. Luoto R, Rutanen EM, Auvinen A. Fibroids and hypertension. A cross-sectional study of women undergoing hysterectomy. *J Reprod Med*. 2001;46:359–64.
222. Sivri N, Yalta T, Sayin C, Yalta K, Ozpuyan F, Tastekin E, al. Evaluation of cardiovascular risk factors in women with uterine leiomyoma: is there a link with atherosclerosis? *Balkan Med J*. 2012;29:320–3.
223. Haan YC, Oudman I, de Lange ME, Timmermans A, Ankum WM, van Montfrans GA, et al. Hypertension risk in dutch women with symptomatic uterine fibroids. *Am J Hypertens*. 2015;28:487-492.
224. Haan YC, Diemer FS, Van Der Woude L, Van Montfrans GA, Oehlers GP, Brewster LM. The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids. *J Clin Hypertens*. 2018 Apr;20(4):718–726.
225. Laughlin-Tommaso SK, Fuchs EL, Wellons MF, Lewis CE, Calderon-Margalit R, Stewart EA, et al. Uterine Fibroids and the Risk of Cardiovascular Disease in the Coronary Artery Risk Development in Young Adult Women’s Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jan;28(1):46–52.
226. Stewart EA, Nowak RA. New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1998; 92:624–627.
227. Moss NS, Benditt EP. Human atherosclerotic plaque cells and leiomyoma cells. Comparison of in vitro growth characteristics. *Am J Pathol*. 1975;78:175–90.
228. Silver MA, Raghuvir R, Fedirko B, Elser D. Systemic hypertension among women with uterine leiomyomata: potential final common pathways of target end-organ remodeling. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005 7:664–8.
229. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018 Aug;132(2):321–336.
230. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al ; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):P1-29.
231. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5711-6.
232. Joham AE, Boyle JA, Zoungas S, Teede HJ. Hypertension in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome and association with obesity. *Am J Hypertens*. 2014;28(7):847–51.

233. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696-701.
234. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Mar 17;18(1):23.
235. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidemiologique aupres de femmes de l'Education Nationale. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 1997;6(5):473-8.
236. Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigne C. E3N, a cohort study on cancer risk factors in MGEN women. Description of protocol, main characteristics and population. *Bull Cancer*. 1996 Dec;83(12):1008-13.
237. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S6-14.
238. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. juin 2015 44 (3) : 801 — 9.
239. Lajous M, Rossignol E, Fagherazzi G, Perquier F, Scalbert A, Clavel-Chapelon F, et al. Flavonoid intake and incident hypertension in women. *The American journal of clinical nutrition*. 2016;103(4):1091-8.
240. Clavel-Chapelon F, Dormoy-Mortier N. A validation study on status and age of natural menopause reported in the E3N cohort. *Maturitas* 1998;29:99-103.
241. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s (1994: Geneva S, Organization WH. Recherche sur la ménopause: bilan de la décennie 90: rapport d'un groupe scientifique de l'OMS [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 1996 [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42021>
242. Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 2013;24:261–269.
243. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology – and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260–1268.

244. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138–5143.
245. North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2003 Mar-Apr;10(2):113–32.
246. Rajaobelina K, Dow C, Mancini F, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Balkau B, et al. Population attributable fractions of the main type 2 diabetes risk factors in women: findings from the French E3N Cohort. *Journal of Diabetes* 2018 Aug 11;0(ja):1753–0393.
247. Fagherazzi G, Gusto G, El Fatouhi D, Mancini FR, Balkau B, Boutron-Ruault MC, et al. Mentally tiring work and type 2 diabetes in women: a 22-year follow-up study. *European journal of endocrinology*. 2019;180(4):257–63.
248. Cubeddu LX, Seamon MJ. Statin withdrawal: clinical implications and molecular mechanisms. *Pharmacotherapy* 2006;26:1288–1296.
249. WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a World Health Organization (WHO) Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
250. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr* 2003 77:379–384.
251. Tehard B, Van Liere MJ, Com Nougue C, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1779– 1784.
252. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9 Suppl):S498–504.
253. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemainot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *International Journal of Epidemiology* 1997;26(Suppl 1):S128–S136.
254. Lucas F, Niravong M, Villemainot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 1995 Feb;(8):65–74.
255. Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, et al. (1995) Répertoire général des aliments. Table de composition (Food composition table) CIQUAL-REGAL. TecandDoc/Lavoisier/INRA, Paris.

256. Andrews G, Jenkins R, World Health Organization. Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse. Management of mental disorders. Darlinghurst, N.S.W. : London: World Health Organization Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse; 1999.
257. World Health Organization. Dept. of Mental Health and Substance Dependence. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm [Internet]. Geneva; 2000. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66529>
258. Farland LV, Correia KF, Wise LA, Williams PL, Ginsburg ES, Missmer SA. P-values and reproductive health: what can clinical researchers learn from the American Statistical Association? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2016;31(11):2406-10.
259. Cox D. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1972;34(2):187–220.
260. Cox D. Partial likelihood. *Biometrika*, 1975, 62: 269–276.
261. Thiébaut ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24):3803-20.
262. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 15 juin 2002 21 (11) : 1539 — 58.
263. Allison PD. Survival Analysis Using the SAS System: A Practical Guide. SAS Institute; 1995. 308 p.
264. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. *Am J Epidemiol*. 1 janv 1997;145(1):72–80.
265. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. déc 1999;47(6):515-23.
266. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *Bjog*. 2005;112:956–962.
267. Trabuco EC, Moorman PG, Algeciras-Schimnich A, Weaver AL, Cliby WA. Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve. *Obstet Gynecol*. 2016;127:819–827.
268. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53.
269. Armanini D, Sabbadin C, Donà G, Bordin L, Marin L, Andrisani A, Ambrosini G.. Uterine fibroids and risk of hypertension: Implication of inflammation and a possible role of the renin-angiotensinaldosterone system. *J Clin Hypertens*. 2018 Apr;20(4):727–729.

270. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, Gray PC, Bloise E, Petraglia F, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2011; 17:772–790.
271. Ganten D, Schelling P, Vecsei P, Ganten U. Iso-renin of extrarenal origin. "The tissue angiotensinogenase systems". *Am J Med* 1976; 60:760–772.
272. Isobe A, Takeda T, Wakabayashi A, Tsuiji K, Li B, Sakata M, et al. Aldosterone stimulates the proliferation of uterine leiomyoma cells. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:372-377.
273. Kaya C, Dincer Cengiz S, Cengiz B, Akgun G. The long-term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric*. 2006;9:437–445.
274. Katayama H, Paczesny S, Prentice R, Aragaki A, Faca VM, Pitteri SJ, et al. Application of serum proteomics to the Women's Health Initiative conjugated equine estrogens trial reveals a multitude of effects relevant to clinical findings. *Genome Med*. 2009;1(4):47.
275. Seely EW, Brosnihan KB, Jeunemaitre X, Okamura K, Williams GH, Hollenberg NK, et al. Effects of conjugated oestrogen and droloxifene on the renin-angiotensin system, BP and renal blood flow in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2004; 60:315-321.
276. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003, 290:2945–2951.
277. Hunt KJ, Lukanova A, Rinaldi S, Lundin E, Norat T, Palmqvist R, et al. A potential inverse association between insulin-like growth factor I and hypertension in a cross-sectional study. *Ann Epidemiol* 2006 Jul;16(7):563-71.
278. Mulatero P, Rabbia F, di Cella SM, Schiavone D, Plazzotta C, Pascoe L, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms are non-randomly distributed in oral contraceptive-induced hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(4):713–9.
279. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1199–1206.
280. Sassarini J, Fox H, Ferrell W, Sattar N, Lumsden MA. Vascular function and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clinical endocrinology*. 2011;74:97–103.
281. Hassager C, Riis BJ, StrLm V, Guyene TT, Christiansen C. The long term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma renin substrate and blood pressure.

- Circulation 1987;76:753-758. postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:259-264.
282. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):171-80.
283. Honisett SY, Pang B, Stojanovska L, Sudhir K, Komesaroff PA. Progesterone does not influence vascular function in postmenopausal women. *J Hypertens* 2003;21:1145-1149.
284. Spritzer P, Vitola D, Vilodre L, Wender MC, Reis FM, Ruschel S, et al. One year follow-up of hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and low-dose vaginal natural progesterone in women with mild to moderate hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:267-73.
285. Rylance P, Brincat M, Lafferty K, De Trafford JC, Brincat S, Parsons V, et al. Natural progesterone and antihypertensive action. *Brit Med J* 1986;290:33-4.
286. Kessel H, Kamp O, Kenemans P, Mijatovic V, Marchien van Baal W, Visser CA, et al. Effects of 15 months of 17 beta-estradiol and dydrogesterone on systolic cardiac function according to quantitative and Doppler echocardiography in healthy postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):910-916.
287. Stojanovic ND, Kwong P, Byrne DJ, Arnold A, Jagroop IA, Nair D, et al. The effects of transdermal estradiol alone or with cyclical dydrogesterone on markers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women with type 2 diabetes: a pilot study. *Angiology* 2003, 54:391-399.
288. Gambacciani M, Monteleone P, Vitale C, Silvestri A, Fini M, Genazzani AR, et al. Dydrogesterone does not reverse the effects of estradiol on endothelium-dependant vasodilation in postmenopausal women: a randomised clinical trial. *Maturitas* 2002;43:117-123.
289. Szmuiłowicz ED, Adler GK, Ricchiuti V, Hopkins PN, Seely EW. Relationships between endogenous sex hormone concentrations and vascular function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4738- 41.
290. Morey AK, Razandi M, Pedram A, Hu RM, Prins BA, Levin ER. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J*. 1998 Mar 15;330 (Pt 3)(Pt 3):1097-105.
291. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Yoshimura T, Kugiyama K, Ogawa H, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001;87:238-240.

292. Best PJ, Berger PB, Miller VM, Lerman A. The effect of oestrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):285–288.
293. Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller PJ, Dubey RK. Differential effects of hormone-replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 82 (2) : 388–394.
294. Seeger H, Mueck AO, Teichmann AT, Lippert TH. Effect of sequential oestrogen/progestin treatment on biochemical vasoactive markers in postmenopausal women comparing oral and transdermal application. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:17-20.
295. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Jackson EK, Dubey RK. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 2):848–853.
296. Ylikorkala O, Cacciatore B, Paakkari I, Tikkanen MJ, Viinikka L, Toivonen J. The long-term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, and thromboxane. *Fertil Steril.* 1998;69(5):883–888.
297. Sorensen MB, Rasmussen V, Jensen G, Ottesen B: Temporal changes in clinic and ambulatory blood pressure during cyclic post-menopausal hormone replacement therapy. *J Hypertens* 2000, 18:1387–1391.
298. Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of cyclical medroxyprogesterone on blood pressure in postmenopausal women. *J Hum Hypertens.* 2001;15(5):313–321.
299. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis, *Maturitas.* 2020;135:74-79.
300. Elks CE, Ong KK, Scott RA, van der Schouw YT, Brand JS, Wark PA, et al; InterAct Consortium. Age at menarche and type 2 diabetes risk: The EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36:3526–3534.
301. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, et al; InterAct Consortium. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36:1012–1019.
302. Kim SH, Sim MY, Park SB. Association between duration of reproductive lifespan and Framingham Risk Score in postmenopausal women. *Maturitas.* 2015;82:431–435.

303. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, Rexrode KM. 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;6(11):e006713.
304. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diabet Med.* 2012; 29:600–603.
305. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:4953–4960.
306. Kivimäki M, Lawlor DA, Smith GD, Elovainio M, Jokela M, Keltikangas-Järvinen L, et al. Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:1876–1882.
307. Vargas CM, Burt VL, Gillum RF, Pamuk ER. Validity of self-reported hypertension in the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1991. *Preventive medicine.* 1997; 26(5 Pt 1), 678–685.

MADIKA Anne-Laure – Thèse de Doctorat

Titre : Association entre les facteurs hormonaux et reproductifs et le risque d'hypertension artérielle dans la cohorte prospective E3N.

L'hypertension artérielle (HTA) est le premier facteur de risque cardiovasculaire et le plus souvent non diagnostiquée. Certains facteurs hormonaux et reproductifs sont susceptibles d'être associés à l'HTA avec des données encore discordantes dans la littérature.

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'association entre différents facteurs hormonaux (traitement hormonal de la ménopause), reproductifs (âge à la ménopause, âge à la ménarche) et certains antécédents gynécologiques (hystérectomie, endométriose, fibrome utérin) et le risque d'HTA incidente dans la large cohorte féminine E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale).

Il s'agit d'une cohorte prospective portant sur 98 995 femmes âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion en 1990. L'étude E3N inclut des données détaillées sur l'hygiène de vie, l'histoire clinique, les facteurs hormonaux et reproductifs, ainsi que sur la survenue d'une HTA. Les Hazard ratio du risque d'HTA associé aux variables d'exposition étaient estimés à l'aide d'un modèle de Cox.

Le risque d'HTA était majoré chez les femmes avec un antécédent d'hystérectomie avec ou sans ovariectomie, d'endométriose ou de fibrome utérin, en cas de ménopause précoce (avant 40 ans) ou de ménarche précoce (avant 12 ans). Les femmes utilisatrices de traitement hormonal de la ménopause avaient un risque modérément augmenté de développer une HTA, particulièrement en cas d'utilisation des œstrogènes combinés par voie orale et de certains types de progestatifs.

Ainsi nos résultats suggèrent de proposer des modifications de l'hygiène de vie pour prévenir l'HTA et de la dépister chez les femmes présentant ces antécédents en vue d'une amélioration du pronostic cardiovasculaire.

Mots clés : cohorte prospective, hypertension artérielle, ménopause, hormones, pathologie utérine bénigne, hystérectomie

Title: Association between hormonal and reproductive factors and the risk of hypertension in the prospective E3N cohort.

Hypertension is the leading cardiovascular risk factor worldwide and most often a silent and undiagnosed one. Hormonal and reproductive factors are likely to be associated with hypertension, with data still inconsistent in the literature.

The main objective of this thesis was to study the association between different hormonal factors (menopause hormone therapy, reproductive factors (age at menopause, age at menarche) and nonmalignant gynaecological diseases (hysterectomy, endometriosis, uterine fibroids) and the risk of incident hypertension in the large E3N female cohort (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale).

This is a prospective cohort, which included 98,995 women aged 40–65 years at inclusion in 1990. The E3N study collected detailed data on lifestyle, clinical history, hormonal and reproductive factors, and the occurrence of hypertension. The Hazard Ratios (HR) of the risk of hypertension associated with the exposure variables were estimated using a Cox model.

The risk of hypertension was increased in women with a history of hysterectomy with or without oophorectomy, endometriosis, or uterine fibroids, in case of early menopause (before 40 years) or early menarche (before 12 years). Women using menopause hormone therapy had a moderately increased risk of developing hypertension, especially when using combined oral oestrogen and certain types of progestogens. Our results suggest implementing lifestyle modifications to prevent hypertension and encourage its screening in women presenting with these factors to improve cardiovascular outcomes.

Keywords : prospective cohort, arterial hypertension, menopause, hormones, nonmalignant gynaecological diseases, hysterectomy