



HAL
open science

Expliquer les inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle : exploitation des cohortes française CONSTANCES et américaine HRS

Lola Neufcourt

► To cite this version:

Lola Neufcourt. Expliquer les inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle : exploitation des cohortes française CONSTANCES et américaine HRS. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2020. Français. NNT : 2020REN1B002 . tel-03678982

HAL Id: tel-03678982

<https://theses.hal.science/tel-03678982>

Submitted on 25 May 2022

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

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

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Epidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par

Lola NEUFCOURT

Expliquer les inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle : exploitation des cohortes française CONSTANCES et américaine HRS

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 20 janvier 2020

Unité de recherche : Univ Rennes, EHESP, REPERES (REcherche en Pharmaco-Epidémiologie et REcours aux Soins) – EA 7449, Rennes, France

Rapporteurs avant soutenance :

Jacques BLACHER
Maria MELCHIOR

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Directrice de Recherche

Hôpital Hôtel Dieu (AP-HP)
INSERM UMRS 1136

Composition du Jury :

Président : Loïc JOSSERAN Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Hôpital Raymond Poincaré (AP-HP)

Examineurs :

Michelle KELLY-IRVING
Pierre LANTELME
Maria MELCHIOR

Chargée de Recherche
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Directrice de Recherche

INSERM UMR 1027
Hôpital de la Croix-Rousse
INSERM UMRS 1136

Dir. de thèse : Olivier GRIMAUD

Enseignant-chercheur

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

Co-dir. de thèse : Sahar BAYAT

Enseignant-chercheur

Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Epidémiologie, Analyse de Risque, Recherche Clinique

Par

Lola NEUFCOURT

Expliquer les inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle : exploitation des cohortes française CONSTANCES et américaine HRS

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 20 janvier 2020

Unité de recherche : Univ Rennes, EHESP, REPERES (REcherche en Pharmaco-Epidémiologie et REcours aux Soins) – EA 7449, Rennes, France

Rapporteurs avant soutenance :

Jacques BLACHER	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Hôpital Hôtel Dieu (AP-HP)
Maria MELCHIOR	Directrice de Recherche	INSERM UMRS 1136

Composition du Jury :

Président : Loïc JOSSERAN Professeur des Universités-Praticien Hospitalier Hôpital Raymond Poincaré (AP-HP)

Examineurs :

Michelle KELLY-IRVING	Chargée de Recherche	INSERM UMR 1027
Pierre LANTELME	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	Hôpital de la Croix-Rousse
Maria MELCHIOR	Directrice de Recherche	INSERM UMRS 1136

Dir. de thèse : Olivier GRIMAUD	Enseignant-chercheur	Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique
Co-dir. de thèse : Sahar BAYAT	Enseignant-chercheur	Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

Cette thèse a été préparée dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique animé par l'Ecole des
Hautes Etudes en Santé Publique

Remerciements

Ces trois dernières années ont été un saut dans le grand bain pour l'apprentie chercheuse que j'étais en démarrant cette thèse. Apprendre à s'entraîner seule, travailler son endurance, ajuster les accélérations, perfectionner son apnée puis sortir la tête de l'eau et finalement toucher la ligne d'arrivée. Toutefois, cette course effrénée n'aurait pas eu la même saveur sans toutes les personnes qui m'ont entourée et soutenue et que je souhaite aujourd'hui remercier.

Je voudrais d'abord remercier mes encadrants de thèse, Olivier Grimaud et Sahar Bayat. Olivier, merci de m'avoir accompagnée dans ce projet tout en me laissant une grande liberté et de m'avoir fait découvrir l'univers si passionnant de l'épidémiologie sociale. Je n'oublierai pas nos walking meeting ehessiens et nos discussions enrichissantes autour de la santé publique, dans le grand froid slovène ou sous le soleil toulousain. Sahar, merci pour ta gentillesse, tes encouragements et tes remarques méthodologiques.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à Séverine Deguen, pour ton investissement dans ce travail, ton écoute attentionnée, ta disponibilité et ton soutien. Je tiens à te remercier pour tout ce que tu m'as transmis et pour ta contribution à mes travaux. Je suis ravie d'avoir pu travailler avec toi et j'espère que l'occasion se présentera à nouveau.

Je voudrais adresser mes sincères remerciements à Maria Melchior et à Jacques Blacher pour avoir accepté d'endosser le rôle de rapporteurs de cette thèse. Je voudrais également remercier Michelle Kelly-Irving, Loïc Josseran et Pierre Lantelme pour leur participation à ce jury.

Merci à François Paillard et Cécile Chevrier pour leur précieux conseils lors des réunions du comité de suivi de thèse.

Un merci tout particulier à Marie Zins et Marcel Goldberg pour m'avoir accueillie dans la grande famille CONSTANCES et au sein de l'UMS 011 à Villejuif au début de ma thèse, pour leur bienveillance et leur accompagnement au long de ces trois années. Merci également à tous les membres de l'équipe CONSTANCES, et en particulier à Julie Gourmelen, Anna Ozguler, Céline Ribet, Sandrine Demarquay, pour leur travail formidable, leur disponibilité et leurs précieuses réponses à mes multiples sollicitations. Merci également aux belles rencontres que j'ai pu faire lors de mes six premiers mois de thèse parisiens : Sophie Bonnaud, Emeline Lequy et Emmanuel Wiernik.

Je souhaiterais également remercier Lisa Berkman pour m'avoir accueillie dans son équipe au Harvard Center for Population and Development Studies au printemps 2019 et pour m'avoir permis de bénéficier de l'environnement scientifique stimulant de son équipe sympathique et dynamique. Merci également à ceux qui ont rendu mon séjour dans ce Grand Nord plus chaleureux, en particulier Emilie Courtin, Heinrich Kögel et Ece Özçelik.

Je voudrais remercier le Pr Emmanuel Oger de m'avoir accueillie au sein de l'équipe REPERES pendant ma thèse. Je remercie également les membres de l'équipe pour les discussions animées autour de la pharmaco-épidémiologie et des données de santé.

Merci aux membres du département METIS pour leur accueil. Une mention particulière à Maxime Raffray, mon co de bureau, merci de m'avoir supportée lors des derniers mois de rédaction ; à Emmanuelle Leray et Nolwenn Le Meur, merci pour votre bonne humeur et pour m'avoir fait confiance lors des missions d'enseignement ; à Pascal Crepey pour nos multiples discussions animées autour de plateaux-repas « gastronomiques » ou d'une bonne bière ; à Nadine Migné et Séverine Salaud, pour votre aide précieuse dans la navigation des circuits complexes de l'Ecole.

J'aimerais remercier le Réseau Doctoral en Santé Publique et plus particulièrement Emmanuelle Denieul et Karine Laboux pour leur disponibilité et leur accompagnement logistique.

Je voudrais remercier les personnes qui ont jalonné mon parcours académique et m'ont amenée à me lancer dans l'incroyable expérience de la thèse : merci à mes professeurs du Lycée Sainte-Geneviève pour m'avoir aidée à développer mon esprit critique et ma rigueur scientifique ; merci à mes professeurs de l'Agro Jean-François Huneau et François Mariotti ainsi qu'Emmanuelle Kesse-Guyot de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle pour m'avoir fait découvrir la santé publique et l'épidémiologie.

Une pensée amicale pour Iris Cervenka et Vincent Schegel, mes compagnons de SID, Samuel Thomas, mon compère de Conseil Scientifique et Anne-Claire Binter et Noriane Cognez pour nos soirées raclette et nos apéros rennais.

Last but not least, je voudrais remercier l'incroyable Team de la fête : Mathilde Lefort, Alice Guilleux et Jonathan Roux. Un grand merci à toi Mathilde, ma collègue de galère (we did it !), mon acolyte d'afterwork comme de nocturnes au bureau, mon binôme de piscine. Ta bonne humeur, ta gentillesse et ton écoute attentive ont été précieuses dans les bons comme dans les moins bons moments. Alice, ma première co de bureau, merci de m'avoir accueillie dans notre « bureau-frigo ». Tes bons plans restos pour me faire découvrir la gastronomie rennais, les pauses tisanes au soleil et les bonnes soirées de rigolade ont été autant de bouffées d'oxygène pendant ces trois années. Jonathan, merci d'avoir veillé à ce que je ne parte pas trop tard. Nos missions courses pré-BBQ dans ton supermarché préféré et nos virées lyonnaise et tout bientôt marseillaise auront égayé ces années rennaises.

Je ne serais certainement pas arrivée au bout de cette course sans mes supporters mais surtout amis de longue date. Un énorme merci à la Team Ginette, en particulier à Thérèse, Camille, Pierre, Coline, Sixte, Antoinette, Béatrice, et à la Team Agro, en particulier Alix, Pierre, Mathilde et Anaïs. Mon expatriation bretonne n'a pas empêché nos petits weekends de décompression et nos apéros parisiens du samedi soir. Mais bonne nouvelle, je suis de nouveau pleinement dispo !

Merci à mes beaux-parents Frank et Fabienne pour leur accueil chaleureux lors de nos séjours souvent très courts. Merci à Elise et Caroline pour nos virées parisiennes, provençales ou suisses, nos weekends de grande gastronomie et les soirées d'hiver nostalgiques d'Harry Potter.

Mes derniers remerciements vont à ma famille. Une infinie gratitude à mes merveilleux parents, Christine et Christophe, pour m'avoir fait confiance et laissée partir encore toute jeune à 10 000 km de la maison. Merci de m'avoir toujours guidée et soutenue dans mes choix, et de m'avoir aidée à trouver les clés pour franchir chacun des obstacles qui se sont présentés sur ma route. Merci à mes frères de choc Léo et Mario pour leur présence, leur soutien et leurs encouragements. Enfin, merci à Antoine de m'avoir accompagnée dans cette expérience folle. Le même jour à la même heure, nous passerons ensemble cette dernière étape.

Un grand merci à l'ensemble des volontaires des cohortes CONSTANCES et HRS sans qui ce travail n'aurait pas été possible !

Financement

Cette thèse a été financée pour moitié par une allocation de recherche doctorale (ARED) de la Région Bretagne et pour moitié par une allocation de la Direction Générale de la Santé.

Valorisations scientifiques

PUBLICATIONS

Publications en lien avec le travail doctoral

Articles publiés

Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Paillard F, Zins M, Grimaud O. Geographical variations in the prevalence of hypertension in France: Cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(12):1242-1251. doi: 10.1177/2047487319842229.

Articles acceptés

Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Zins M, Grimaud O. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France: a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *PLoS One*. 2020 (*In press*).

Articles en préparation

Neufcourt L, Zins M, Berkman L, Grimaud O. Socioeconomic disparities and risk of hypertension among older Americans: The Health and Retirement Study.

Autres

Neufcourt L, Grimaud O. Response to invited editorial ‘What can be learnt from an atypical population’. *Eur J Prev Cardiol*. 2019:2047487319864189. doi: 10.1177/2047487319864189.

Neufcourt L. L’importance d’être Constances : l’hypertension artérielle. *Journal CONSTANCES n°6*, mai 2018.

Neufcourt L. Coup de projecteur sur l’hypertension. *Newsletter CONSTANCES*, décembre 2017.

Neufcourt L, Grimaud O, Zins M. Les facteurs de risque cardiovasculaire en France, à partir de l’étude des données de CONSTANCES. Rapport de mission pour la Direction générale de la santé, 2018.

Autres publications

Articles publiés

Lefort M*, **Neufcourt L***, Pannier B, Vaïsse B, Bayat S, Grimaud O, Girerd X. Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS). *J Clin Hypertens*. 2018;20(10):1496-1503. doi: 10.1111/jch.13387.

* authors equally contributed

Articles soumis

Grimaud O, **Neufcourt L**, Istvan M, Ecochard R, Bayat S. Estimating absolute impact of health care innovations a method using real life data.

COMMUNICATIONS ORALES

Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Zins M, Grimaud O. Education and hypertension in the CONSTANCES cohort: which factors mediate this association? *12th European Public Health Conference*. November 20-23th 2019, Marseille, France.

Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Zins M, Grimaud O. Individual and neighborhood socioeconomic disparities in hypertension in France. *Journées Scientifiques ED BS UBL*. 12-13 décembre 2018, Rennes, France.

Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Paillard F, Zins M, Grimaud O. Disparités socioéconomiques individuelles et contextuelles de l'hypertension artérielle en France. *38^{èmes} Journées de l'Hypertension Artérielle*. 13-14 décembre 2018, Paris, France.

Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Zins M, Grimaud O. Individual and neighborhood socioeconomic disparities in high blood pressure in France. *11th European Public Health Conference*. November 28th – December 1st 2018, Ljubljana, Slovenia.

Neufcourt L, Bayat S, Paillard F, Goldberg M, Zins M, Grimaud O. Variations territoriales de la prévalence de l'hypertension artérielle en France entre 2012 et 2015. *Journée Annuelle des Centres d'examen de santé de la Cohorte Constances*. 9 octobre 2018, Paris, France.

Neufcourt L, Bayat S, Paillard F, Goldberg M, Zins M, Grimaud O. Variations territoriales de la prévalence de l'hypertension artérielle en France en 2013-2014, estimations d'une étude transversale des données de la cohorte CONSTANCES. *Santé : équité ou égalité ?* 23-25 mai 2018, Toulouse, France.

Neufcourt L, Grimaud O. Inégalités sociales et facteurs de risque cardiovasculaire : l'exemple de l'hypertension artérielle. *Colloque Inégalités Sociales de Santé (DREES)*, 9-10 novembre 2017, Paris, France.

COMMUNICATIONS AFFICHEES

Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Zins M, Grimaud O. Sex differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France. *SSM & IEA Joint Annual Scientific meeting*. September 4-6th 2019, Cork, Ireland.

Neufcourt L, Bayat S, Paillard F, Goldberg M, Zins M, Grimaud O. Individual and neighborhood socioeconomic disparities and high blood pressure in France: results from a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *European Congress of Epidemiology*. July 4-6th 2018, Lyon, France.

Neufcourt L, Bayat S, Paillard F, Goldberg M, Zins M, Grimaud O. Prevalence of high blood pressure differs across regions in France: estimations from a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *European Congress of Epidemiology*. July 4-6th 2018, Lyon, France.

Neufcourt L, Bayat S, Paillard F, Goldberg M, Zins M, Grimaud O. Disparités socioéconomiques individuelles, contextuelles et hypertension artérielle en France : résultats d'une analyse transversale des données de la cohorte CONSTANCES. *Journées Scientifiques du Réseau Doctoral en Santé Publique*. 13-14 mars 2018, Bordeaux, France.

Neufcourt L, Bayat S, Paillard F, Zins M, Grimaud O. Variations territoriales de la prévalence de l'hypertension artérielle en France en 2013-2014, estimations à partir de la cohorte CONSTANCES. *37^{èmes} Journées de l'Hypertension Artérielle*. 14-15 décembre 2017, Paris, France.

Activités réalisées dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique

Formations et séminaires interdisciplinaires

Formations

- Introduction à l'épidémiologie sociale, IPLESP – Pierre Chauvin, Paris, France. Février 2019
- Chronic disease, ageing and long term care, EHESP – Martine Bellanger, Paris, France. Janvier 2019
- Environnement et fonctionnement des établissements de santé, EHESP – Philippe Marin, Rennes, France. Avril 2018.
- Multilevel analysis, EHESP – Jay Kaufman, Paris, France. Décembre 2017.
- Management in health services and systems, EHESP – Teresa Duraes, Paris, France. Novembre 2017.

Séminaires

La démocratie sanitaire : l'utilisateur au cœur du système de santé. Doctorants membres du Réseau Doctoral en Santé Publique. 20 avril 2017.

Organisation d'événements scientifiques

Organisation d'un séminaire interdisciplinaire portant sur « La trajectoire des perturbateurs endocriniens, du laboratoire à l'espace public : identification, (non-)politisation et réponses », Paris, France, 18 septembre 2018.

Représentation

- Secrétaire de l'association Ph'Doc, association des doctorants et des docteurs du Réseau Doctoral en Santé Publique en 2018-2019
- Représentante des doctorants au Conseil Scientifique de l'EHESP en 2017-2018

Mobilité de recherche

Séjour de 2 mois dans l'équipe du Dr. Lisa Berkman au Harvard Center for Population and Development Studies (Boston, Etats-Unis) financé par le Réseau Doctoral en Santé Publique – bourse complémentaire de l'équipe d'accueil REPERES 7449.

Sommaire

Remerciements	i
Financement	v
Valorisations scientifiques	vii
Activités réalisées dans le cadre du Réseau Doctoral en Santé Publique.....	xi
Sommaire	xiii
Liste des tableaux	xvii
Liste des figures	xix
Liste des abréviations	xxi

CHAPITRE 1 : CONTEXTE 1

I. L'hypertension artérielle	3
1. Physiopathologie de l'HTA.....	3
2. Définition, mesure et diagnostic de l'HTA	5
3. Une affection silencieuse aux conséquences sévères	7
4. Traitement de l'HTA	10
5. Données épidémiologiques de l'HTA	18
6. Déterminants de l'HTA	26
II. Les inégalités de santé.....	31
1. Les inégalités de santé en France et dans le monde	31
2. Comment expliquer les inégalités de santé ?.....	33
3. Mesurer la situation sociale.....	35
III. Inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle.....	39
1. Etat de l'art	39
2. Hypothèses étiologiques.....	41
IV. Problématique du travail de thèse	44
V. Objectifs	45
Références – Chapitre 1.....	46

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES 63

I. La cohorte CONSTANCES	65
1. Présentation de la cohorte.....	65
2. Définition de l'hypertension artérielle dans CONSTANCES	67

3. Les indicateurs du statut socioéconomique	68
4. Les variables comportementales et anthropométriques	69
II. L'étude HRS	72
1. Présentation de l'étude ^{6,7}	72
2. Définition de l'hypertension artérielle dans HRS	73
3. Les indicateurs du statut socioéconomique	74
4. Les variables comportementales et anthropométriques	75
III. Modélisation statistique	76
1. Mesurer les variations géographiques de santé	76
2. Mesurer les inégalités sociales de santé	79
3. Mesurer l'incidence de l'HTA ³⁵	82
4. Causalité et modèles de médiation	87
Références – Chapitre 2	94

CHAPITRE 3 : DESCRIPTION DE LA POPULATION CONSTANCES

I. Sélection de la population d'étude	101
II. Caractéristiques sociodémographiques et mode de vie	102
III. Niveaux de pression artérielle et HTA	107
1. Niveaux de pression artérielle	107
2. Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA	108
3. Traitements antihypertenseurs à l'inclusion	111
IV. Rapport DGS : étude des facteurs de risque cardiovasculaire en France	113
Références – Chapitre 3	115

CHAPITRE 4 : INEGALITES TERRITORIALES DE PREVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN FRANCE

I. Résumé de l'article 1	119
1. Contexte et objectifs	119
2. Matériels et méthodes	119
3. Résultats	120
4. Conclusion	120
II. Article 1: "Geographical variations in the prevalence of hypertension in France: Cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort"	120

CHAPITRE 5 : INEGALITES SOCIALES DE PREVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN FRANCE 139

I. Différences entre hommes et femmes dans l'association entre statut socioéconomique et HTA en France	141
1. Résumé de l'article 2	141
2. Article 2: "Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France: a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort"	142
3. Analyses complémentaires	166
II. Niveau d'éducation et HTA : quels sont les facteurs médiateurs de cette association ?... ..	168
1. Contexte.....	168
2. Justification méthodologique.....	168
3. Matériels et méthodes.....	169
4. Résultats	173
5. Discussion et conclusion	178
Références – Chapitre 5.....	180

CHAPITRE 6 : INEGALITES SOCIALES D'INCIDENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AUX ETATS-UNIS..... 183

I. Résumé de l'article 3	185
1. Contexte et objectifs.....	185
2. Matériels et méthodes.....	185
3. Résultats	186
4. Conclusion.....	186
II. Article 3: "Socioeconomic disparities and risk of hypertension among older Americans: The Health and Retirement Study"	186

CHAPITRE 7 : DISCUSSION GENERALE 219

I. Réflexion méthodologique	221
1. Bases de données.....	221
2. Mesures	223
3. Méthodes	226
II. Déterminants de l'HTA	227
1. Les déterminants connus et mesurés de l'HTA	228
2. Les déterminants connus et non mesurés de l'HTA	230
3. Les déterminants inconnus de l'HTA.....	231

III. Les différences entre hommes et femmes	233
IV. Perspectives	235
V. Conclusion générale	236
Références – Chapitre 7.....	237
Bibliographie générale	241
Annexes.....	265

Liste des tableaux^a

Tableau 1 : Classification des niveaux de PA en cabinet et définition des grades d'HTA (D'après ⁹)....5	
Tableau 2 : Incidence de l'HTA dans le monde21	
Tableau 3 : Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA en France25	
Tableau 4 : Mode de recueil des variables utilisées71	
Tableau 5 : Description de la population des participants inclus entre 2012 et 2015 disposant de données de mode de vie, de trois mesures de pression artérielle, et appariés au SNDS (n=62 247).....104	
Tableau 6 : Pression artérielle moyenne par sexe et âge107	
Tableau 7 : Distribution des niveaux de pression artérielle mesurés à l'inclusion par sexe et âge109	
Tableau 8 : Prévalence brute, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA.....110	
Tableau 9 : Fréquence et proportion de données manquantes173	
Tableau 10 : Caractéristiques de la population par niveau d'éducation et par sexe174	
Tableau 11 : Analyse de médiation de l'association entre niveau d'éducation et prévalence de l'HTA chez les hommes et les femmes.....177	

^a Les tableaux présentés dans les articles ne sont pas pris en compte dans cette liste

Liste des figures^b

Figure 1 : Principaux mécanismes de régulation de la pression artérielle.....	4
Figure 2 : Evaluation du risque cardiovasculaire en fonction des niveaux de pression artérielle et de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de comorbidités (d'après ⁹).....	9
Figure 3 : Recommandations de prise en charge de l'HTA en fonction du niveau de pression artérielle (d'après ⁹).....	12
Figure 4 : Combinaisons possibles entre classes de traitements antihypertenseurs	14
Figure 5 : Prévalence de l'HTA standardisée sur l'âge et le sexe chez les adultes de plus de 20 ans et par pays ⁶⁶	19
Figure 6 : Déterminants modifiables et non modifiables identifiés de l'HTA	29
Figure 7 : Principaux facteurs contribuant au développement de l'HTA et de ses complications (d'après ⁷).....	30
Figure 8 : Cadre conceptuel établi par la Commission sur les Déterminants Sociaux de la Santé de l'OMS ¹⁵⁵	34
Figure 9 : Schéma conceptuel des mécanismes reliant le statut socioéconomique individuel et contextuel avec la survenue de l'HTA.....	43
Figure 10 : Répartition des CES partenaires sur le territoire national.....	66
Figure 11 : Chronogramme de la mesure de la pression artérielle	67
Figure 12 : Vagues et périodes de recrutement de la cohorte HRS.....	72
Figure 13 : Structure des données collectées dans la cohorte CONSTANCES	79
Figure 14 : Modèles correspondant à l'approche traditionnelle de l'analyse de médiation	87
Figure 15 : Définition de la causalité et de l'association dans une étude observationnelle.....	88
Figure 16 : Exemples de diagrammes causaux.....	91
Figure 17 : Diagramme acyclique causal potentiel de la relation entre le niveau d'éducation et l'HTA.....	93
Figure 18 : Diagramme de sélection de la population d'étude CONSTANCES.....	102

^b Les figures présentées dans les articles ne sont pas prises en compte dans cette liste

Figure 19 : Nombre de classes pharmacologiques consommées à l'inclusion en fonction de l'âge et du sexe.....	111
Figure 20 : Répartition des familles pharmacologiques d'antihypertenseurs chez les participants traités à l'inclusion.....	112
Figure 21 : Inégalités absolues de prévalence de l'HTA chez les hommes et les femmes par classe d'âges.....	167
Figure 22 : Diagramme causal simplifié de l'association entre le niveau d'éducation et la prévalence de l'HTA.....	171

Liste des abréviations

En français

AMT AutoMesure Tensionnelle

APL Accessibilité Potentielle Localisée

ARA2 Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

ATC Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

AVC Accident Vasculaire Cérébral

BEP Brevet d'Etudes Professionnelles

CAP Certificat d'Aptitude Professionnelle

CDSS Commission sur les Déterminants Sociaux de la Santé

CES Centre d'Examen de Santé

CNAMTS Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNAV Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse

CNIL Commission Nationale Informatique et Libertés

CONSTANCES cohorte des CONSulTANTs des Centres d'Examens de Santé

CSP Catégorie SocioProfessionnelle

DGS Direction Générale de la Santé

DREES Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EDEN Etude des Déterminants pré et postnatals du développement de la santé de l'ENfant

EHESP Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

ELFE Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance

ENNS Etude Nationale Nutrition Santé

FDep Indice de défaveur sociale

HAS Haute Autorité de Santé

HTA HyperTension Artérielle

IC-95% Intervalle de Confiance ou de Crédibilité à 95%

ICa Inhibiteurs Calciques

- IEC** Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- IHPAF** Incidence de l'Hypertension artérielle dans une Population Active Française
- IMC** Indice de Masse Corporelle
- INSEE** Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques
- INSERM** Institut National de la santé et de la recherche médicale
- ISS** Inégalités Sociales de Santé
- ITS** Inégalités Territoriales de Santé
- mmHg** millimètres de mercure
- MAPA** Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
- MONA LISA** MOntoring NationaL du rISque Artériel
- OMS** Organisation Mondiale de la Santé
- PA** Pression Artérielle
- PAD** Pression Artérielle Diastolique
- PAS** Pression artérielle Systolique
- POS** Protocole Opératoire Standardisé
- PMSI** Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- PNNS** Plan National Nutrition Santé
- SNDS** Système National des Données de Santé
- SPF** Santé Publique France
- SRAA** Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
- SSE** Statut Socio-Economique
- SU.VI.MAX** SUplémentation en VIamines et Minéraux Anti-oXydants
- UC** Unité de Consommation

En anglais

AUDIT Alcohol Use Disorders Identification Test

DAG Directed Acyclic Graphs

DALY Disability Adjusted Life-Years

EDI European Deprivation Index

EU-SILC European Union – Statistics on Income and Living Conditions

FLAHS French League Against Hypertension Survey

GED General Educational Development

HR Hazard Ratio

HRS Health and Retirement Study

MOR Median Odds Ratio

OR Odds-Ratio

PCV Proportional Change in Variance

PURE Prospective Urban Rural Epidemiology

RII Relative Index of Inequality

RR Rate Ratio

SES SocioEconomic Status

SII Slope Index of Inequality

SPRINT Systolic Blood Pressure Intervention Trial

CHAPITRE 1 : CONTEXTE

Dans ce premier chapitre, nous présentons d'abord quelques éléments physiologiques et épidémiologiques de l'événement de santé d'intérêt dans ce travail : l'hypertension artérielle (HTA). Nous introduisons ensuite la question des inégalités sociales et territoriales de santé. Enfin, nous dressons un état de l'art plus spécifique sur les inégalités sociales et territoriales dans l'HTA.

I. L'hypertension artérielle

Ce premier sous-chapitre introduit les principaux éléments de la physiopathologie de l'HTA et rappelle sa définition ainsi que ses conséquences sur la santé cardiovasculaire. Nous exposons ensuite les contextes épidémiologiques mondial puis français illustrés par les chiffres de prévalence de l'HTA ainsi que les évolutions observées au cours des dernières décennies. Nous présentons enfin les principaux déterminants de l'HTA.

1. Physiopathologie de l'HTA

La pression artérielle (PA) est la résultante physique de l'éjection du sang par le cœur dans les vaisseaux sanguins. Elle s'exerce sur les parois vasculaires. Elle est caractérisée par deux valeurs extrêmes, qui s'expriment en millimètres de mercure (mmHg) :

- La pression artérielle systolique (PAS) correspond à la valeur haute mesurée lors de la contraction du cœur (systole) qui permet de propulser le sang par l'aorte vers les artères périphériques.
- La pression artérielle diastolique (PAD) correspond à la valeur basse mesurée lors de la relaxation du cœur (diastole), qui permet aux ventricules cardiaques de recevoir le sang arrivant dans les oreillettes par les veines caves et les veines pulmonaires.

La pression artérielle dépend du débit cardiaque et de la résistance vasculaire périphérique. Le débit cardiaque correspond au volume de sang expulsé par le ventricule gauche pendant une minute et représente le produit entre le volume d'éjection systolique et la fréquence cardiaque. La résistance vasculaire périphérique correspond à la force qui s'oppose au flux sanguin dans les vaisseaux et varie en fonction de la viscosité du sang, du rayon et de la longueur du vaisseau¹.

La régulation de la PA repose sur trois mécanismes principaux : nerveux, hormonal et rénal. Les mécanismes nerveux reposent sur l'activité de barorécepteurs, des réflexes dépresseurs déclenchés par l'augmentation de la PA qui stimulent le système parasympathique, et de chimiorécepteurs, des réflexes presseurs déclenchés par la diminution de la pression en oxygène artériel, l'augmentation de la

pression en dioxyde de carbone artériel et la diminution du pH artériel qui stimulent le système sympathique. Les mécanismes hormonaux font intervenir le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) d'une part et les peptides natriurétiques d'autre part. Brièvement, le SRAA est responsable, sous l'action de la rénine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la production de l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur qui stimule également la production d'aldostérone et d'hormone antidiurétique, deux hormones favorisant la rétention hydro-sodée et l'augmentation de la PA. Les peptides natriurétiques et en particulier le peptide natriurétique atrial sont quant à eux les principaux facteurs qui contrecarrent les effets du SRAA par leur action vasodilatatrice. Enfin, le rein est impliqué dans la régulation à long terme de la PA en contrôlant le volume de liquide extracellulaire via le débit urinaire et les apports en sel et en eau^{2,3} (Figure 1).

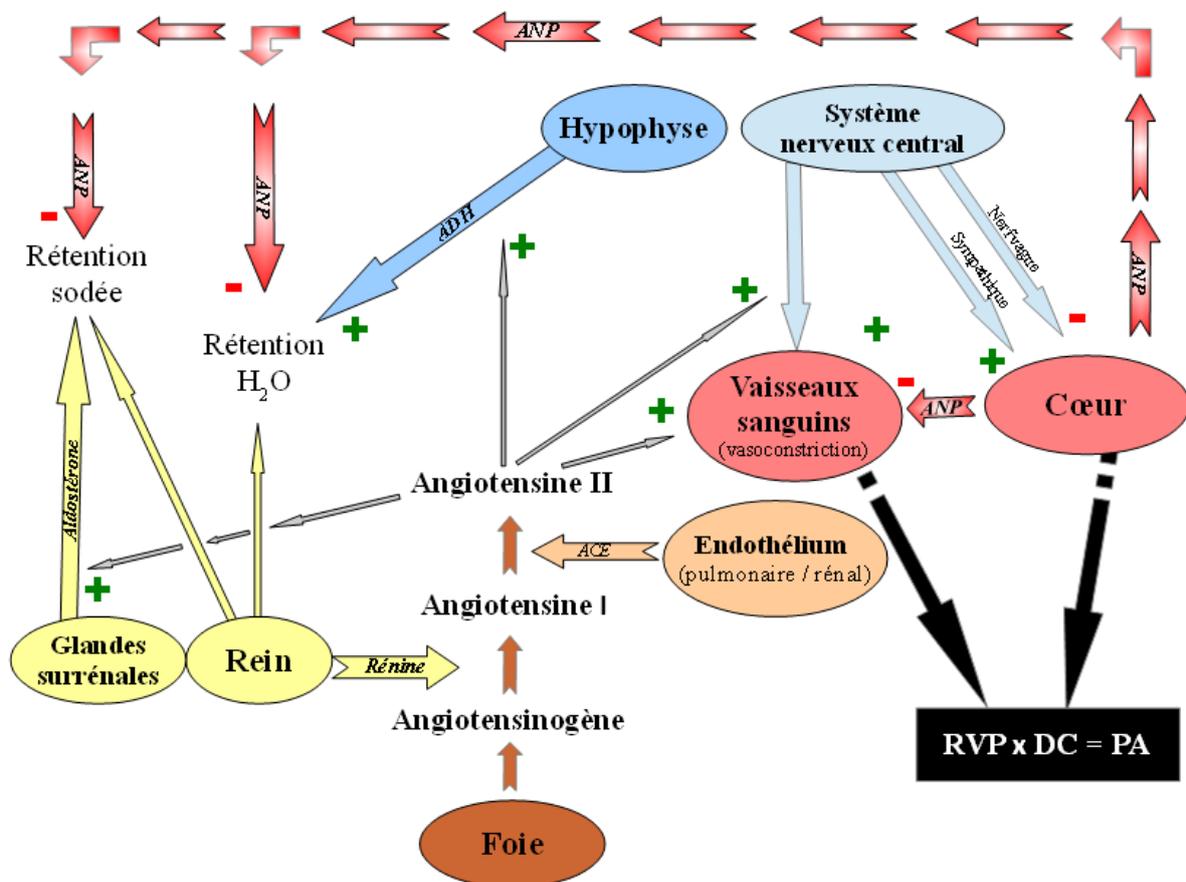


Figure 1 : Principaux mécanismes de régulation de la pression artérielle

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine I ; ADH : hormone antidiurétique ; ANP : peptide natriurétique atrial ; DC : débit cardiaque ; PA : pression artérielle ; RVP : résistance vasculaire périphérique.

2. Définition, mesure et diagnostic de l'HTA

a. Définition de l'HTA

L'HTA est le résultat de l'augmentation du volume d'éjection, de la fréquence cardiaque et/ ou de la résistance vasculaire périphérique. Les études épidémiologiques montrent que la relation entre l'élévation de la PA et le risque de complications cardiovasculaires et rénales est linéaire^{4,5}. Par ailleurs la courbe de distribution des valeurs de PA au niveau populationnel est continue sans rupture franche. En l'absence de valeur seuil évidente, les chiffres de PA définissant une HTA ont donc été déterminés sur la base d'études montrant un effet bénéfique et significatif sur le risque cardiovasculaire lorsque la PA est inférieure à ces valeurs. Ainsi, bien que les définitions cliniques de l'HTA varient considérablement d'une étude à l'autre dans la littérature, elle est définie de manière consensuelle par les agences internationales et françaises comme une élévation persistante de la PA au-dessus de 140 mmHg de PAS et / ou 90 mmHg de PAD au repos^{6,7}. De récents essais randomisés, comme l'essai américain SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) en 2015, ont démontré des effets bénéfiques de stratégies intensives de diminution de la PA (en-dessous de 120 mmHg pour la PAS) et ont amené certaines institutions comme l'*American College of Cardiology* à modifier ses recommandations en 2017, abaissant le seuil à 130/80 mmHg aux Etats-Unis⁸. Toutefois, les récentes recommandations européennes publiées en 2018 maintiennent le seuil de 140/90 mmHg⁹.

Dans le cadre de la surveillance et dans les études épidémiologiques, la définition la plus couramment utilisée est la suivante : présenter des chiffres de PA supérieurs à 140/90 mmHg et / ou de consommer des médicaments antihypertenseurs.

Le Tableau 1 présente la classification des niveaux de PA :

Tableau 1 : Classification des niveaux de PA en cabinet et définition des grades d'HTA (d'après ⁹)

Niveaux de PA	PA optimale	PA normale	PA normale-haute	HTA stade 1 - légère	HTA stade 2 - modérée	HTA stade 3 - sévère
PAS, mmHg	<120	120-129	130-139	140-159	160-179	≥180
	et	et / ou	et / ou	et / ou	et / ou	et / ou
PAD, mmHg	<80	80-84	85-89	90-99	100-109	≥110

L'HTA peut également être appelée HTA systolique isolée lorsque la PAS est supérieure à 140 mmHg mais que la PAD est strictement inférieure à 90 mmHg.

b. Un diagnostic essentiellement ambulatoire

L'HTA est principalement prise en charge par les médecins généralistes et cela n'a pas changé au cours des dernières années. Ainsi, entre 2000 et 2006, le taux de patients hypertendus ayant consulté un cardiologue libéral est resté stable (8 à 9%)¹⁰.

Il existe deux méthodes de mesure de la PA: la méthode auscultatoire qui consiste à écouter les bruits liés aux flux sanguins pour mesurer la pression artérielle à l'aide d'un stéthoscope et d'un sphygmomanomètre à mercure ou anéroïde ; et la méthode oscillométrique, avec un tensiomètre électronique semi-automatique (à déclenchement manuel pour chacune des mesures) ou automatique (un déclenchement entraîne plusieurs mesures)⁹. Cependant, les appareils à mercure, de moins en moins utilisés, sont appelés à disparaître en raison de la toxicité de la molécule au profit de la méthode oscillométrique. Les sphygmomanomètres anéroïdes sont quant à eux moins utilisés en raison du risque de dérèglement progressif si l'étalonnage n'est pas réalisé très régulièrement. D'autre part, la méthode oscillométrique permet de limiter les erreurs de manipulation et les biais liés à l'observateur⁶.

D'après les recommandations européennes et françaises, le médecin réalise plusieurs mesures de la PA à plusieurs minutes d'intervalle au cours d'une même consultation, à l'aide d'un appareil validé (Conformité Européenne) et d'un brassard huméral ajusté à la circonférence du bras et placé à hauteur du cœur chez le patient couché ou assis, après au moins 5 minutes de repos^{6,9,11}. Lors de la première consultation, il est recommandé de mesurer la PA aux deux bras, car une différence de PA supérieure à 15 mmHg entre ceux-ci suggère une maladie athéromateuse et est associée à un risque cardiovasculaire accru. De plus, toutes les mesures de PA devront être réalisées sur le bras ayant les valeurs les plus élevées, qui est considéré comme le bras de référence. La variabilité de la PA étant importante¹², le diagnostic d'HTA est évoqué par le médecin en cas de PAS supérieure à 140 et/ou de PAD supérieure à 90 mmHg mesurée au cours de plusieurs consultations différentes, séparées de quelques jours ou quelques semaines selon les chiffres de PA mesurés. Chez les plus âgés et les personnes diabétiques, il est important de détecter la présence d'hypotension orthostatique (réduction de la PAS ≥ 20 mmHg ou de la PAD ≥ 10 mmHg dans les trois minutes qui suivent la mise en position debout) qui est associée à un risque cardiovasculaire plus élevé¹³. La PA du patient est généralement définie par la moyenne de ses deux dernières mesures de PA. Toutefois, ces valeurs sont uniquement indicatrices car, outre la variabilité de la PA, l'appréhension des patients vis-à-vis de l'examen ou de l'environnement médicalisé peut faire augmenter artificiellement leur PA : c'est ce que l'on appelle l'effet « blouse blanche » ou HTA isolée de consultation. C'est pourquoi il est recommandé que le diagnostic soit confirmé après plusieurs consultations voire par des mesures effectuées en dehors du cabinet médical, par automesure tensionnelle (AMT) ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) après éducation préalable du patient. L'AMT repose sur l'utilisation d'un auto-tensiomètre à domicile. Le patient doit

mesurer sa PA chez lui assis au calme, après 5 minutes de repos en reproduisant trois fois la mesure le matin et trois fois le soir, durant au minimum trois jours consécutifs (règle des trois). Le diagnostic est posé face à des valeurs de PAS/PAD supérieures à 135/85 mmHg. La MAPA consiste à porter un brassard relié à un appareil électrique porté à la ceinture. Le tensiomètre mesure et enregistre les valeurs de PA tous les quarts d'heure durant 24 heures. Le diagnostic est posé face à des valeurs de PAS/PAD moyennes supérieures à 130/80 mmHg. Le recours à la MAPA est recommandé dans certaines situations (mesure de la PA nocturne, suspicion d'hypotension, HTA résistante). L'AMT et la MAPA permettent de dépister une HTA permanente chez des individus présentant une HTA « blouse blanche » en consultation, mais également de diagnostiquer les cas d'HTA masquée, c'est-à-dire des patients non traités qui ont des chiffres de PA normaux en consultation mais qui ont des chiffres élevés de PA par AMT ou MAPA. Environ 15% des patients normo-tendus en consultation sont concernés¹⁴.

La mesure de la PA doit être répétée au moins tous les cinq ans si la PA est dite optimale, tous les trois ans si la PA est normale et tous les ans si la PA est normale-haute. Chez les patients de plus de 50 ans, un dépistage plus fréquent de la pression artérielle au cabinet doit être envisagé⁹.

3. Une affection silencieuse aux conséquences sévères

L'HTA est souvent diagnostiquée de manière fortuite et tardivement, en raison de l'absence de symptômes révélateurs. Même s'ils sont rares, il existe néanmoins certains motifs d'alerte : maux de tête, vertiges, difficultés de concentration, troubles visuels, douleurs dans la poitrine, palpitations cardiaques, suees, saignements de nez. Des poussées hypertensives brutales peuvent aussi entraîner des malaises, de violents maux de tête ou des difficultés à respirer.

Si elle n'est pas traitée, l'HTA peut à terme entraîner des complications graves¹⁵. En effet, l'HTA est liée à l'épaississement et à la rigidification progressive de la paroi des artères et de la paroi ventriculaire¹⁶ ainsi qu'à l'aggravation de plaques d'athérome au niveau de certaines artères clés (artère carotide, coronaire, rénale, fémorale...) sous l'impact constant de la trop forte pression sanguine¹⁷. Ceci peut conduire à des manifestations cliniques au niveau cardiovasculaire ou cérébrovasculaire⁴ dont les principales sont les cardiopathies ischémiques – en particulier l'infarctus du myocarde – qui représentaient 16% du total des décès dans le monde en 2017, et l'accident vasculaire cérébral (AVC) (11% des décès)¹⁸. En effet, l'analyse de données observationnelles de plus d'un million d'individus a montré que le risque de mortalité par cardiopathie ischémique et AVC augment linéairement avec la pression artérielle dès 115/75 mmHg⁴. D'autre part, une méta-analyse de 123 essais de réduction de la PA a mis en évidence qu'une diminution de 10 mmHg de PAS était associée à une réduction de 17% du risque de cardiopathie ischémique, de 27% du risque d'AVC et de 28% du risque d'insuffisance cardiaque¹⁹. L'HTA non traitée peut également être à l'origine d'artériopathie des membres inférieurs,

de fibrillation auriculaire²⁰ (près de 70% des patients ont un antécédent d'HTA²¹), d'insuffisance cardiaque (75% des patients ont un antécédent d'HTA²²) et de démence vasculaire²³. Enfin, elle peut également conduire à des manifestations cliniques au niveau de certains organes cibles comme le rein ou la rétine (insuffisance rénale chronique²⁴, rétinopathie hypertensive²⁵).

Pour illustrer par quelques chiffres, l'HTA est le facteur de risque de maladie cardiovasculaire le plus fréquent et représente 143 [intervalle de confiance à 95% (IC-95%) 130-157] millions d'années de vie en bonne santé perdues (5,8%) dans le monde en 2015²⁶. En mortalité globale, l'HTA apparaît comme étant un facteur de risque majeur (14%)²⁶, derrière l'ensemble des facteurs alimentaires (22%) mais devant la consommation de tabac (13%), l'hyperglycémie (9%), l'hypercholestérolémie (8%), le surpoids et l'obésité (7%) et la consommation d'alcool (5%)^{27,28}. Sur les 17 millions de décès par maladie cardiovasculaire dans le monde en 2015, 7,8 [IC-95% 7,0-8,7] millions (46%) sont imputables aux complications de l'HTA²⁶. Elle est responsable de 45% des décès par cardiopathies ischémiques et plus de la moitié des décès par AVC⁷.

Il est à noter que l'évolution vers ces complications est généralement lente, mais peut être accélérée si d'autres facteurs de risque (hypercholestérolémie, diabète de type 2, consommation tabagique, maladie rénale...) coexistent et ne sont pas traités et contrôlés. En effet, l'HTA est un facteur de risque rarement isolé : d'après le rapport FLAHS 2009 (*French League Against Hypertension Survey*), 46% des hypertendus traités sont également traités pour un excès de cholestérol, 17% sont diabétiques et 12% sont fumeurs²⁹. Il est donc important de considérer le profil cardiovasculaire global de l'individu lors de la prise en charge de l'HTA. Pour quantifier cet effet multiplicateur du cumul de facteurs sur le risque cardiovasculaire, des outils de mesure du risque ont été développés et leur utilisation est recommandée dans la pratique clinique pour la prévention des maladies cardiovasculaires³⁰. Le SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation system*) par exemple est un outil européen validé qui estime le risque à 10 ans de survenue du décès par cause cardiovasculaire en prenant en compte l'âge, le sexe, le statut tabagique, le niveau de cholestérol total et la PAS³¹. Il existe d'autres outils, dont la plupart ont été développés sur des populations américaines. Les plus utilisés sont sans doute les outils graphiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui permettent d'estimer le risque à 10 ans de survenue d'infarctus du myocarde ou d'AVC fatal ou non pour 14 régions du monde^{32,33} et le score de Framingham, qui estime le risque à 10 ans de survenue d'un évènement cardiovasculaire (fatal ou non)³⁴. Une adaptation de ce score à la population française a également été validée³⁵. Des informations plus détaillées sur les forces et limites des différents scores existent dans la littérature³⁶⁻³⁹. Ces systèmes permettent de classer les individus à très haut, haut, modéré et faible risque cardiovasculaire (par exemple pour le SCORE : supérieur à 10%, compris entre 5 et 10%, compris entre 1 et 5%, et strictement inférieur à 1%, respectivement). Une estimation du niveau de risque cardiovasculaire de ce type est conseillée pour les patients hypertendus qui ne sont pas déjà à haut risque du fait d'une autre pathologie

cardiovasculaire établie, d'une maladie rénale ou d'un diabète⁹. Cette estimation doit s'accompagner de la mesure de l'atteinte structurale et/ou fonctionnelle des organes (cœur, cerveau, rétine, rein et système vasculaire) éventuellement induite par l'HTA, réalisée lors d'un examen clinique ou par des tests de dépistage⁹. La Figure 2 illustre le grade de l'HTA selon les différents critères évoqués ci-dessus :

Autres facteurs de risque, atteinte d'organes cibles ou maladie	Niveau de PA (mmHg)			
	Normale haute PAS 130-139 et PAD 85-89	HTA Grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA Grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA Grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre facteur de risque	Risque faible	Risque faible	Risque modéré	Haut risque
1 ou 2 facteurs de risque	Risque faible	Risque modéré	Risque modéré à fort	Haut risque
≥ 3 facteurs de risque	Risque faible à modéré	Risque modéré à fort	Haut risque	Haut risque
Atteinte d'organes, maladie rénale chronique de grade 3 ou diabète sans atteinte d'organes.	Risque modéré à fort	Haut risque	Haut risque	Haut à très haut risque
Maladie cardiovasculaire, maladie rénale chronique de grade 4 ou diabète avec atteinte d'organes.	Très haut risque	Très haut risque	Très haut risque	Très haut risque

Figure 2 : Evaluation du risque cardiovasculaire en fonction des niveaux de pression artérielle et de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de comorbidités (d'après ⁹)

HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique. Le risque cardiovasculaire présenté dans le tableau correspond à celui d'un homme adulte.

La mortalité cardiovasculaire ne cesse d'augmenter. Elle représente aujourd'hui l'une des premières causes de décès dans le monde et près d'un tiers de la mortalité totale²⁷. En France, les maladies de l'appareil circulatoire occupent le deuxième rang des causes médicales de décès après les cancers, soit 25,1% du total des décès en 2013. Chez les femmes elles représentent la première cause de décès (27,2%)⁴⁰. En termes de morbidité, les maladies cardiovasculaires représentent 14,6% du nombre total d'années de vie en bonne santé perdues en 2015 en France, soit l'équivalent de 2,5 millions d'années⁴¹.

L'impact économique de ces pathologies est également très important. Ainsi, en 2009, les coûts liés aux maladies cardiovasculaires pour les systèmes de santé atteignaient 106 milliards d'euros pour l'Union Européenne, soit 9% des dépenses totales annuelles de santé⁴². En France, le montant total des dépenses de l'Assurance Maladie pour les maladies cardiovasculaires en 2013 s'élevait à 15,1 milliards d'euros, soit 10% du total des dépenses remboursées toutes maladies confondues. Ces dépenses concernaient pour 50% les soins hospitaliers et pour 43% les soins ambulatoires (dont 15% pour les médicaments et 12% pour les soins infirmiers et de kinésithérapie). Les maladies coronariennes représentaient 4 milliards d'euros, les AVC, 3,5 milliards d'euros et l'insuffisance cardiaque, 2,5 milliards d'euros⁴³.

Les maladies cardiovasculaires représentent un important fardeau à la fois en termes de santé mais aussi d'un point de vue économique, en France comme dans le monde. Agir de manière efficace sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire, et en particulier l'HTA, est nécessaire pour diminuer ce fardeau et ainsi améliorer la santé de la population. Ainsi lorsque l'HTA est diagnostiquée, la mise en place d'un traitement adapté permettant d'atteindre le contrôle de la PA est essentielle pour réduire le risque de complications cardiovasculaires.

4. Traitement de l'HTA

a. Mesures hygiéno-diététiques et HTA

Le traitement de l'HTA vise à ramener les chiffres tensionnels sous les valeurs normales (PAS/PAD 140/90 mmHg) afin de réduire au maximum le risque de complication à long terme. Toutefois, la première action de prise en charge ne passe pas systématiquement par la prescription de médicaments antihypertenseurs, mais par des mesures visant à améliorer l'hygiène de vie en luttant contre les facteurs comportementaux favorisant l'HTA. Ces mesures sont recommandées pour tous les individus ayant une PA dite normale-haute⁹:

- La perte et la stabilisation de poids en cas de surcharge pondérale
- La pratique d'une activité physique régulière adaptée à l'état de santé
- La réduction de la consommation excessive en sel (moins de 5 g/jour)
- La réduction de la consommation excessive d'alcool (moins de 2 verres par jour)
- Une alimentation riche en légumes et en fruits et pauvre en graisses d'origine animale
- L'arrêt du tabac

Si ces nouvelles habitudes de vie ne permettent pas d'atteindre des valeurs tensionnelles normales après trois mois, la prescription de médicaments antihypertenseurs est alors envisagée. Il est à noter que

peu d'interventions ont démontré des réductions à long terme de ces facteurs comportementaux, aussi le traitement médicamenteux reste-t-il le seul outil disponible et efficace pour réduire le poids des complications de l'HTA à long-terme⁴⁴.

b. Traitements médicamenteux de l'HTA

Cinq classes médicamenteuses ayant démontré leur capacité à réduire la PA ainsi qu'un bénéfice en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire sont recommandées dans le traitement de l'HTA^{6,9}:

- Les diurétiques thiazidiques, qui favorisent l'élimination de l'eau et du sel par les reins entraînant ainsi une baisse du volume sanguin et une diminution de la PA ;
- Les inhibiteurs calciques (ICa), qui favorisent la vasodilatation en bloquant l'entrée de calcium dans les cellules musculaires des artères ;
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2 ou sartans), qui contrent à différents niveaux le système rénine-angiotensine-aldostérone. Spécifiquement, les IEC inhibent spécifiquement l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, limitant ainsi la production de cette molécule vasoconstrictrice et atténuant la rigidité artérielle. Les ARA2 bloquent les récepteurs de l'angiotensine II, empêchant ainsi l'action de cette substance hypertensive.
- Les bêtabloquants, qui diminuent la fréquence cardiaque

c. Initiation et choix du traitement médicamenteux

Les recommandations internationales s'accordent sur le fait qu'un traitement médicamenteux devrait être initié chez tous les patients hypertendus de grade 2 et 3, de même que les hypertendus de grade 1 avec un risque cardiovasculaire élevé ou une atteinte d'organe en plus des mesures hygiéno-diététiques. Cependant, elles sont moins unanimes concernant l'initiation d'un traitement antihypertenseur chez les hypertendus de grade 1 avec un risque cardiovasculaire faible ou modéré, les hypertendus de grade 1 âgés de plus de 60 ans et les patients ayant des valeurs de PA normales-hautes. Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, le traitement antihypertenseur est recommandé lorsque la PAS dépasse 160 mmHg. La Figure 3 ci-dessous résume les recommandations européennes concernant l'initiation d'un traitement antihypertenseur en prenant en compte à la fois le niveau tensionnel et les facteurs de risque ou atteintes d'organes cibles concomitants.

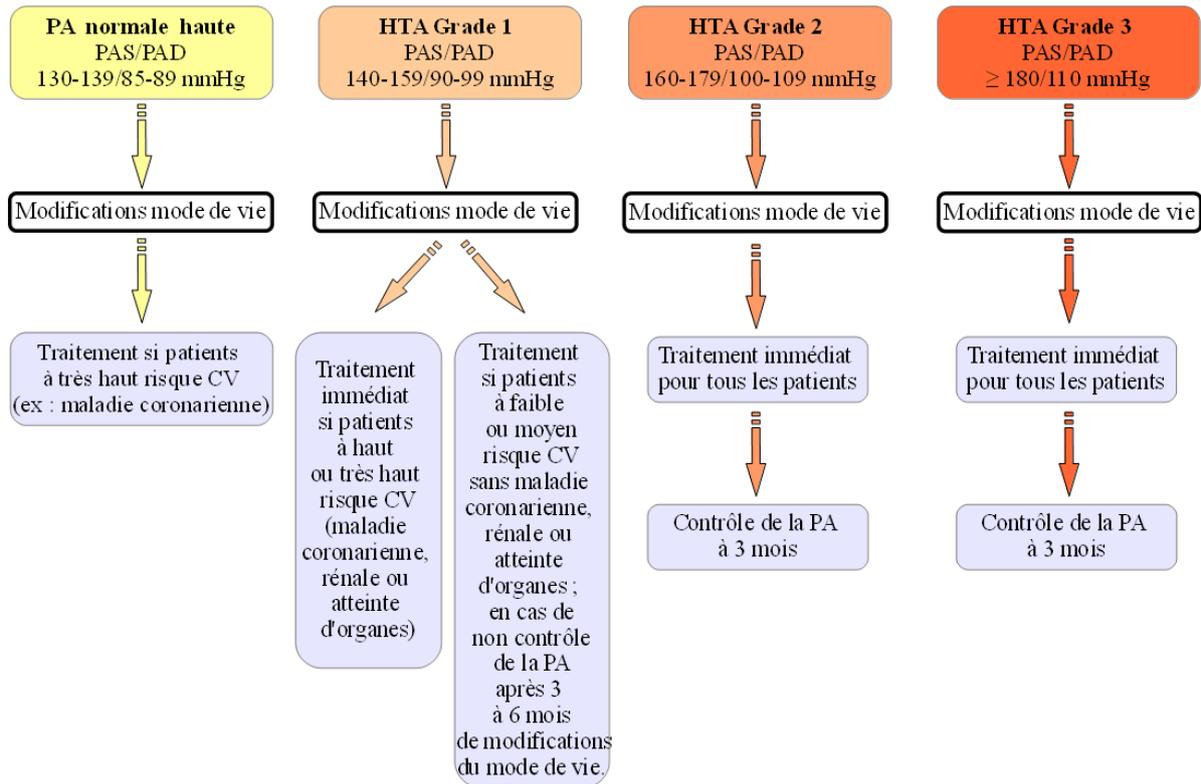


Figure 3 : Recommandations de prise en charge de l’HTA en fonction du niveau de pression artérielle (d’après ⁹⁾

CV : cardiovasculaire ; HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

Le choix de la/des classes thérapeutiques à prescrire est fait en fonction du mécanisme d'action le plus adapté au profil du patient et selon ses antécédents médicaux (patient très âgé, PAS élevée avec PAD normale, insuffisance rénale, angor...) au regard des contraindications associées à chaque classe de traitement. Les bêtabloquants et, a fortiori, les inhibiteurs d'action centrale ne sont pas prescrits en première intention en France⁶. En pratique, les deux classes les plus prescrites en instauration de traitement par les médecins généralistes en 2010 étaient les ARA2 (38%) et les diurétiques thiazidiques (26%)⁴⁵. Si l'on considère l'ensemble des prescriptions toutefois, ce sont les bêtabloquants et les ARA2 qui sont les antihypertenseurs les plus prescrits depuis 2012^{46,47}.

Les traitements peuvent être prescrits en monothérapie (une seule classe d'antihypertenseur) ou directement en association (plusieurs classes) selon le profil du patient. Ils pourront être adaptés en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance (changement de monothérapie ou d'association, adaptation de la posologie, ajout d'un nouveau traitement en trithérapie...), l'objectif étant d'obtenir un contrôle de la PA (PAS/PAD <140/90 mmHg voire <130/80 si le traitement est bien toléré chez les moins de 65 ans) dans les six mois suivant la visite d'instauration de traitement. Les récentes recommandations européennes préconisent l'initiation du traitement en bithérapie dans la plupart des cas d'HTA (sauf les hypertendus de grade 1 à faible risque cardiovasculaire et les plus de 80 ans) afin de favoriser l'observance thérapeutique et d'améliorer l'efficacité et la vitesse du contrôle de la PA. En France en 2015, 46% des hypertendus traités de 55 ans et plus suivaient une monothérapie, 36%, une bithérapie et 14%, une trithérapie⁴⁶. L'une des associations les plus courantes en bithérapie est celle d'un IEC ou d'un ARA2 avec un ICa ou un diurétique thiazidique. En particulier, ce type d'association est largement disponible en bithérapie fixe (un seul comprimé) et pour plusieurs posologies. Toutefois, les combinaisons peuvent varier en fonction des complications présentées par l'individu. Il est à noter que les IEC et les ARA2 ne doivent pas être prescrits en association pour le traitement de l'HTA en raison d'un sur-risque associé de maladie rénale⁴⁸. D'autre part, l'association bêtabloquant–diurétique augmente le risque de diabète. Enfin, l'association d'un bloqueur du système rénine angiotensine (ARA2 ou IEC), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique est indiquée dans la plupart des recommandations en troisième intention.

La Figure 4 ci-dessous résume les différentes combinaisons possibles entre classes de médicaments antihypertenseurs.

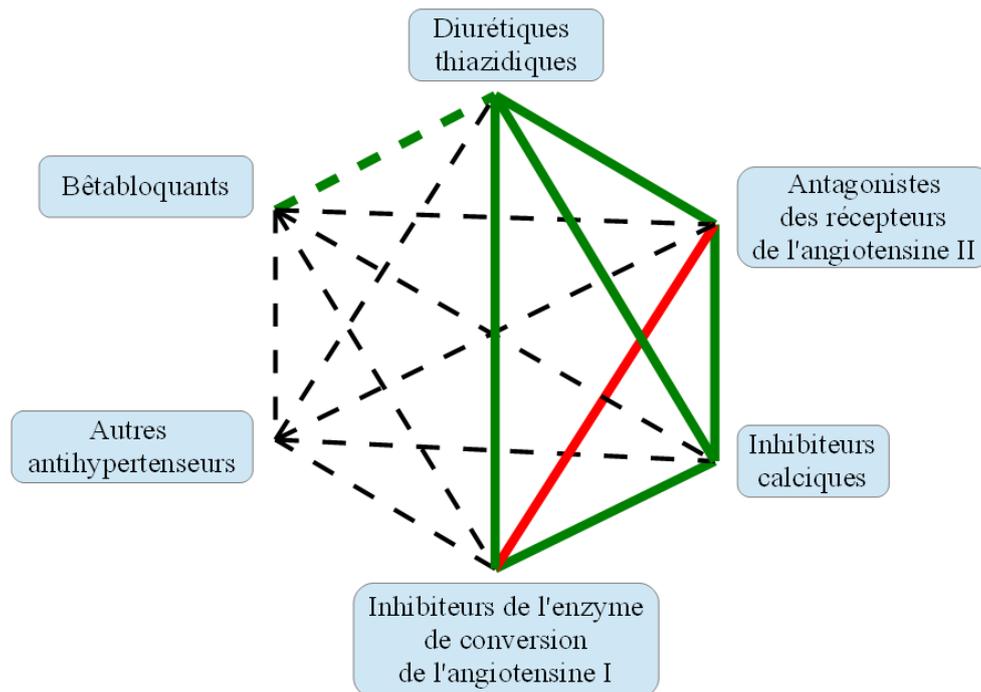


Figure 4 : Combinaisons possibles entre classes de traitements antihypertenseurs

Les lignes vertes représentent les combinaisons les plus courantes ; les pointillés verts, les combinaisons possibles malgré quelques limites ; les pointillés noirs, les combinaisons envisageables mais pas moins testées ; en rouge, les combinaisons non recommandées

Le traitement pharmacologique de l'HTA représente un important coût économique. En 2006, la prise en charge du traitement médicamenteux de l'HTA et des facteurs de risque associés atteignait 4,4 milliards d'euros dont 2,3 pour les antihypertenseurs en France¹⁰. A noter que l'ALD 12 pour l'HTA sévère a pris fin en juin 2011 (décret n° 2011-726 du 24 juin 2011) et avec elle la prise en charge à 100% des individus hypertendus.

d. Evaluation médico-économique des traitements antihypertenseurs

En 2013, une évaluation économique menée par la Haute Autorité de Santé (HAS) a comparé les cinq classes principales d'antihypertenseurs en fonction de trois critères cliniques : l'efficacité en termes de réduction de la mortalité et de prévention des événements cérébro et cardiovasculaires, la tolérance, la persistance au traitement ; et sur le critère d'efficacité, qui permet de rapporter les différences attendues entre plusieurs options de prise en charge en termes de bénéfice clinique et les différences attendues en termes de coût⁴⁵.

En termes d'efficacité, sur une population non sélectionnée sur un profil de risque spécifique, les cinq classes semblent avoir le même effet sur la prévention de risque cérébro-cardio-vasculaire à niveau de réduction de PA donné, à l'exclusion d'un effet bénéfique légèrement supérieur des ICa et d'une moindre efficacité des bêtabloquants sur la prévention des AVC⁴⁵. Cependant, toutes les familles sont équivalentes pour la prévention de la maladie coronaire⁴⁹. D'autre part, toutes les classes thérapeutiques ne sont pas aussi efficaces à toutes les périodes de la vie : les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les bêtabloquants par exemple sont tous deux moins efficaces dans les tranches d'âge plus élevées, du fait de modifications hormonales⁵⁰.

Si l'on considère la tolérance, les cinq classes d'antihypertenseurs étudiées sont globalement bien tolérées et bien que les effets indésirables soient assez fréquents quelle que soit la classe étudiée, ils sont le plus souvent peu sévères et réversibles à l'arrêt du traitement⁴⁵.

La persistance thérapeutique est définie comme la capacité du patient à suivre son traitement sur une période donnée. Elle est liée à l'observance thérapeutique, c'est-à-dire la capacité du patient à respecter toutes les conditions de la prescription (dose, fréquence de prise, délai entre prises)⁴⁵. Ces deux concepts d'observance et de persistance, qui sont plus généralement englobés dans le terme d'adhérence, sont des éléments clés du maintien de la PA en-dessous des valeurs seuils et de la réduction des complications cardiovasculaires. En effet, l'HTA est une condition silencieuse généralement asymptomatique et la prise régulière d'antihypertenseurs, qui s'accompagne d'effets secondaires fréquents, est souvent difficile à instaurer mais surtout à pérenniser. Ainsi, de plus en plus d'études montrent que la non-adhérence, elle-même corrélée à un sur-risque d'évènements cardiovasculaire^{51,52}, est la principale cause de l'absence de contrôle de la PA⁵³.

Dans les faits, la persistance au traitement antihypertenseur est faible : dans une étude menée en Belgique entre 1989 et 2006 sur une population de patients adultes nouvellement traités par antihypertenseurs, la moitié avait arrêté tout traitement après 12 mois de suivi⁵⁴. D'autre part, la persistance dépend de la classe prescrite lors de l'instauration du traitement. Le risque d'arrêt de tout traitement antihypertenseur à 12 mois est significativement plus faible lorsque la classe prescrite en instauration de traitement est un ARAII ou un IEC par rapport aux diurétiques thiazidiques ou aux bêtabloquants. Les ICa sont en position intermédiaire. Un certain nombre de déterminants de la persistance ont été mis en évidence (l'âge, la présence d'un diabète, le nombre réduit de médicaments ou de prises par jour et la présence d'antécédents cardiovasculaires) cependant ces études sont limitées par la nature administrative des bases de données mobilisées⁴⁵.

L'observance thérapeutique dans l'HTA est elle aussi faible. Elle est particulièrement associée au nombre de comprimés. De plus, les hypertendus présentent souvent d'autres facteurs de risque dont le traitement médicamenteux s'ajoute à celui pour l'HTA (des statines par exemple). Des mesures visant à améliorer l'observance du patient (via une meilleure compréhension de la maladie, son adhésion au

traitement) et à renforcer la prise en charge thérapeutique (utilisation des nouvelles méthodes de mesure tensionnelle, ajustement thérapeutique) peuvent permettre d'atteindre le contrôle des chiffres de PA chez l'individu hypertendu. En particulier, la diminution du nombre de prises (en favorisant les médicaments à longue durée d'action) et du nombre de comprimés (bithérapie fixe par exemple, c'est-à-dire un unique comprimé contenant deux classes d'antihypertenseurs⁵⁵) ont été associés à une meilleure observance.

Les coûts attribuables à la non-adhérence thérapeutique sont à la fois humains et économiques. En effet, la non-adhérence coûterait près de 125 milliards d'euros par an à l'ensemble des gouvernements européens⁵⁶. D'autre part, l'analyse probabiliste de l'impact économique d'une hausse de l'adhérence aux traitements antihypertenseurs dans 5 pays européens (Italie, Allemagne, France, Espagne et Angleterre) montre qu'il serait possible de réaliser 332 million d'euros d'économies si l'adhérence atteignait 70% (niveau d'adhérence initial différent pour les 5 pays, de 39% pour la France à 67% pour l'Allemagne)⁵⁷.

Enfin, il est globalement efficient de traiter l'HTA en prévention primaire, le coût des traitements étant inférieur au coût de la prise en charge des complications. Evaluée par le critère de bénéfice net moyen (différence moyenne entre le bénéfice clinique apporté par la stratégie et le coût total associé), trois des classes étudiées (ICa, IEC, DIUth) permettent une maximisation de l'efficacité en instauration de traitement et sont à considérer en priorité⁴⁵.

Toutefois, il arrive que la PA se maintienne de façon persistante au-dessus des objectifs tensionnels malgré un traitement associant au moins trois classes thérapeutiques différentes. C'est ce que l'on appelle une HTA résistante. Dix à 30 % des sujets hypertendus traités seraient concernés. Avant de conclure sur la résistance de l'HTA, il convient cependant d'avoir écarté les causes de l'HTA pseudo-résistante dont les principales sont une mauvaise observance thérapeutique, un effet blouse blanche, une mauvaise technique de mesure de la PA en consultation (taille de brassard inadaptée) ou encore une inertie thérapeutique conduisant à des combinaisons ou des dosages médicamenteux inadéquats⁹.

L'HTA mal contrôlée expose les patients à un risque majeur de complications. La recherche se focalise donc largement sur le développement de nouveaux traitements, qu'ils soient pharmacologiques ou chirurgicaux.

e. Recherche et développement de nouvelles alternatives de traitement de l'HTA

Dans le domaine pharmacologique, l'exploration et le développement de nouvelles classes thérapeutiques pourraient prochainement aboutir. Par exemple, une nouvelle voie d'action visant à inhiber la dégradation des peptides natriurétiques, qui stimulent habituellement l'élimination urinaire du sodium et la vasodilatation, a récemment été identifiée. Le sacubitril constitue actuellement le seul représentant de cette classe thérapeutique, indiquée dans l'insuffisance cardiaque⁵⁸. Une autre classe thérapeutique pourrait également être développée : celle des inhibiteurs de l'aminopeptidase A cérébrale, l'enzyme qui permet la formation de l'angiotensine III cérébrale. Ces molécules ciblent donc l'activité du système rénine-angiotensine cérébral, anormalement élevée chez les patients hypertendus et permettraient de mieux contrôler la PA par une action centrale. Enfin, des données suggérant que le système immunitaire est impliqué dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires comme l'HTA s'accumulent. En effet, l'inflammation chronique associée à certaines conditions (surpoids, tabagisme) engendrerait une inflammation vasculaire chronique à bas bruit, dans laquelle certains médiateurs de l'immunité sont surexprimés (cytokines). Des travaux préliminaires cherchent à cibler les médiateurs de l'immunité réduisant l'inflammation vasculaire, et secondairement la PA⁵⁹.

Parallèlement, les progrès technologiques et la meilleure connaissance de la physiopathologie de l'HTA ont permis d'envisager des approches interventionnelles pour combattre les formes résistantes. Parmi les techniques en cours de développement, la dénervation rénale est la plus avancée : elle consiste à détruire - par radiofréquence ou par ultrasons - les fibres nerveuses sympathiques innervant les artères rénales, impliquées dans la régulation nerveuse de la PA. Des essais cliniques sont aujourd'hui menés pour déterminer quels sont les patients les plus aptes à répondre à ce traitement, les modalités opératoires optimales garantissant le meilleur résultat et l'efficacité à long terme de la technique. Elle est d'ores et déjà proposée dans certains cas d'HTA sévère et résistante, à risque pour le patient⁵⁹.

La stimulation électrique des barorécepteurs de la carotide et de la crosse de l'aorte est une autre approche en développement. En effet, les barorécepteurs des patients hypertendus deviennent progressivement moins sensibles et perdent leur capacité à réguler la PA. L'implantation d'un stimulateur délivrant un faible courant électrique est aujourd'hui étudiée pour stimuler les barorécepteurs et rétablir cette capacité de régulation de la PA. Elle fait l'objet d'études cliniques au cours desquelles la sécurité, l'efficacité à court et long terme et la tolérance de l'approche invasive doivent être mieux étudiées⁵⁹. Des études associant les deux techniques d'interventions permettront également de déterminer s'il est possible d'obtenir un meilleur contrôle de l'HTA.

5. Données épidémiologiques de l'HTA

a. Prévalence et incidence de l'HTA dans le monde

L'HTA est le principal facteur de risque cardiovasculaire modifiable. Il occupait la quatrième place en 1990 en termes de nombres d'années de vie en bonne santé perdues (ou DALYs, *Disability Adjusted Life-Years*) pour les deux sexes et se trouve désormais à la première place chez les femmes et la deuxième place derrière le tabagisme chez les hommes (données de 2016)⁶⁰. L'HTA représente d'ailleurs l'affection chronique la plus fréquente dans le monde⁶¹. En France, il s'agit du diagnostic le plus souvent signalé en médecine générale (17% des consultations)⁶².

Le nombre de cas d'HTA ne cesse d'augmenter. En effet, alors que le nombre d'individus âgés de 18 ans et plus et ayant des chiffres de PA supérieurs à 140/90 mmHg était d'environ 600 millions en 1975, il était estimé à 1,13 milliards (597 millions d'hommes et 529 millions de femmes) en 2015 dont 150 millions en Europe centrale et de l'est. Ainsi la prévalence globale standardisée sur l'âge de l'HTA mesurée était de 24,1% [IC-95% 21,4–27,1] chez les hommes et 20,1% [IC-95% 17,8–22,5] chez les femmes en 2015⁶³. Une augmentation de 40%, soit 1,6 milliards de cas au total, est prédite pour 2025⁶⁴. Une autre méta-analyse de données mondiales chez les adultes de 25 ans et plus rapporte une prévalence de l'HTA mesurée de 29% chez les hommes et 25% chez les femmes en 2008⁶⁵.

Si l'on intègre la prise de médicaments antihypertenseurs à la définition, la prévalence mondiale de l'HTA s'établit à 31,1% [IC-95% 30,0–32,2] des individus de plus de 20 ans en 2010, ce qui représente 1,39 [IC-95% 1,34–1,44] milliards d'individus⁶⁶. La prévalence est légèrement plus élevée dans les pays à niveau de revenu faible ou modéré (31,5% [IC-95% 30,2–32,9], soit 1,04 [IC-95% 0,99–1,09] milliards d'individus) que dans les pays à haut niveau de revenu (28,5% [IC-95% 27,3–29,7], soit 349 [IC-95% 337–361] millions d'individus). Il est important de souligner qu'entre 2000 et 2010, la prévalence de l'HTA a légèrement diminué dans les pays à haut niveau de revenu (-2,6%) mais largement augmenté dans les pays à niveau de revenu faible ou modéré (+7,7%) (Figure 5).

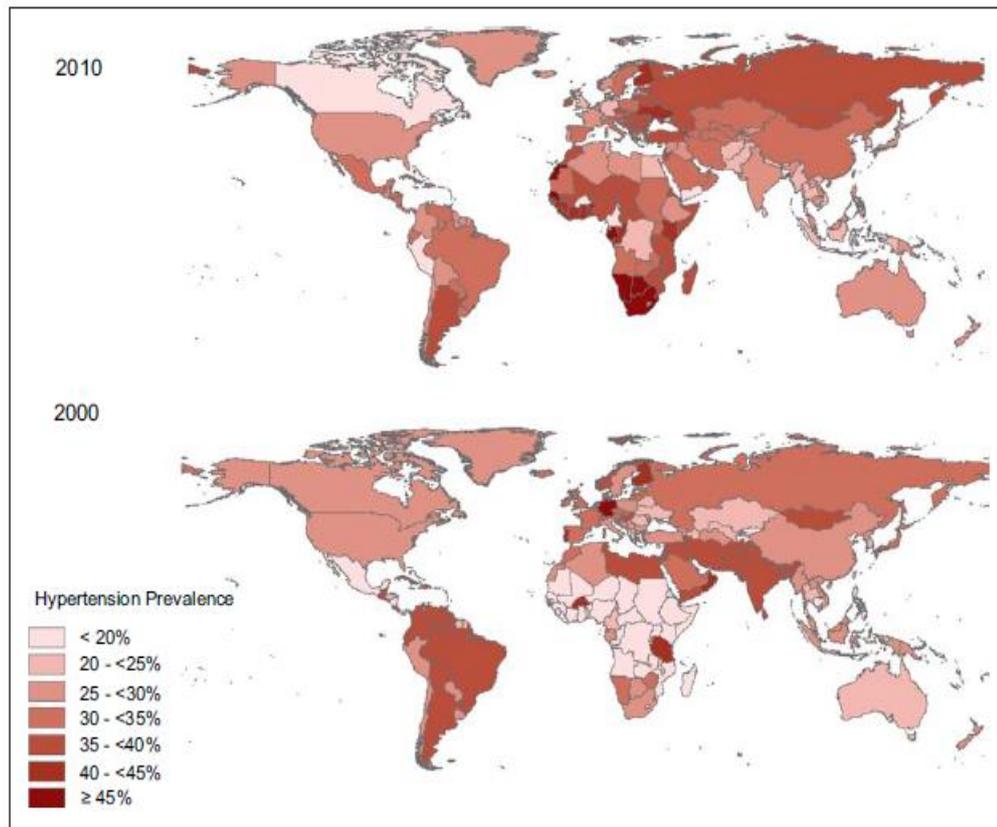


Figure 5 : Prévalence de l’HTA standardisée sur l’âge et le sexe chez les adultes de plus de 20 ans et par pays⁶⁶

Des variations de prévalence de l’HTA sont également observées entre pays de même niveau de développement, que ce soit dans les pays à haut niveau de revenu (par exemple entre la Finlande (52% chez les femmes et 59% chez les hommes) et l’Australie (33% et 39% respectivement)⁶⁷), dans les pays à niveau de revenu modéré (par exemple l’Egypte (26,3%) et le Soudan (<10%)⁶⁸) ou dans les pays à faible niveau de revenu (par exemple le Mozambique (33,1%) et le Népal (<20%)⁶⁸).

Des variations entre zones rurales et urbaines ont aussi été rapportées. Ainsi dans l’étude PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*)⁶⁹ qui regroupe près de 160 000 adultes de 17 pays différents, la prévalence de l’HTA dans les quatre pays à plus haut niveau de revenu est de 40% en milieu rural contre 36% en milieu urbain ($P < 0,001$). La tendance est la même dans les pays à niveau de revenu plus modéré (35% en zone urbaine et 39% en zone rurale) mais s’inverse dans les pays à faible niveau de revenu (44% en zone urbaine et 32% en zone rurale)⁶⁹. Ceci est encore observé dans une revue de la littérature publiée entre 2001 et 2012 qui examine la prévalence de l’HTA dans les pays à niveau de revenu faible ou modéré⁶⁸.

Par ailleurs, la prévalence de l'HTA diffère entre les hommes et les femmes. Tous pays confondus, elle était légèrement plus élevée chez les hommes (31,9% [IC-95% 30,3–33,5]) que chez les femmes (30,1% [IC-95% 28,5–31,6]) en 2010⁶⁶. Cependant, des différences existent en fonction de la situation socioéconomique des pays : dans les pays à haut niveau de revenu, cette différence est plus marquée⁶⁶ (31,6% [IC-95% 29,6%–33,6%] chez les hommes et 25,3% [IC-95% 23,9%–26,7%] chez les femmes) tandis que dans les pays à faible niveau de revenu, la prévalence de l'HTA est plus élevée chez les femmes⁶⁹.

Les données d'incidence de l'HTA sont beaucoup plus restreintes et plus anciennes que celles de prévalence. Le Tableau 2 ci-dessous présente les principales caractéristiques des études d'incidence de l'HTA dans le monde. L'incidence de l'HTA augmente avec l'âge à la fois chez les hommes et chez les femmes^{70–73}. Elle apparaît plus élevée chez les individus d'origine africaine que chez les individus de type caucasien^{71,74,75} et parmi les caucasiens, chez les hommes que chez les femmes. La relation tend à s'inverser parmi les individus afro-américains, notamment chez les plus âgés^{71,74,75}. Toutefois les périodes de suivi, les définitions et les structures d'âge diffèrent entre les études, ce qui limite la validité des comparaisons.

b. Prévalence et incidence de l'HTA en France

Quatre principales études en population générale conduites chez des adultes en France métropolitaine ont permis d'estimer la prévalence de l'HTA sur le territoire. D'autres études de prévalence de l'HTA existent mais elles s'intéressent à des populations spécifiques comme les personnes en emploi⁷⁶, les personnes âgées (plus de 65 ans⁷⁷ ou plus de 80 ans⁷⁸) ou les populations d'origine africaine des départements d'outre-mer (Antilles)^{79,80} et ne font pas l'objet de la présente revue de littérature.

L'étude la plus ancienne, **MONICA** (*MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*), est une étude multicentrique initiée en 1985 ayant pour objectif de mesurer les évolutions et les déterminants des maladies cardiovasculaires⁸¹. Trois des 39 centres collaborateurs se trouvent en France : la communauté urbaine de Lille dans le nord, le département du Bas-Rhin dans l'est et le département de la Haute-Garonne dans le sud. Plusieurs travaux ont utilisé une définition de l'HTA se basant sur les seuils des anciennes recommandations, à savoir 160 mmHg pour la PAS et 95 mmHg pour la PAD^{82,83}. En considérant un seuil aujourd'hui plus classique de PAS/PAD à 140/90 mmHg ou la prise de médicament antihypertenseur, la prévalence de l'HTA était de 45% chez les hommes et 34% chez les femmes chez les 35-64 ans en 1995-1997⁶.

Tableau 2 : Incidence de l'HTA dans le monde

Etude/pays	Période d'étude	Phénotype	Taille d'échantillon	Tranches d'âge à l'inclusion	Définition hypertension	Durée de suivi	Taux d'incidence
Framingham Heart Study (Etats-Unis) <small>70</small>	1948-1981	Caucasien	5209 individus (2236 hommes, 2873 femmes)	30-79 ans	PAS \geq 160 mmHg et/ou PAD \geq 95 mmHg et/ou prise antihypertenseurs	30 ans	Incidence annuelle Hommes 30-39 ans: 17/1000 70-79 ans: 31/1000 Femmes 30-39 ans: 8/1000 70-79 ans: 43/1000
NHEFS – National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) Epidemiologic Follow-up Study (Etats-Unis) <small>71</small>	Inclusion entre 1971 et 1975 Suivi entre 1982 et 1984	Caucasien	4938 individus (1715 hommes, 3223 femmes)	25-74 ans	PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg et/ou prise antihypertenseurs	Suivi moyen 9,5 ans (entre 6 et 12 ans)	Incidence cumulée à 9,5 ans Hommes : 26% Femmes: 20%
		Afro-américain	559 individus (172 hommes, 387 femmes)				Incidence cumulée à 9,5 ans Hommes : 38% Femmes: 33%
ARIC - Atherosclerosis Risk In Communities Study (Etats-Unis) <small>74</small>	Inclusion entre 1987 et 1989	Caucasien	6843 individus (3137 hommes, 3706 femmes)	45-64 ans	PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg et/ou prise antihypertenseurs	9 ans	Incidence ajustée sur l'âge en personne-années Hommes : 40/1000 Femmes: 37/1000
		Afro-américain	1344 individus (510 hommes, 834 femmes)				Incidence ajustée sur l'âge en personne-années Hommes : 67/1000 Femmes: 77/1000

CARDIA - Coronary Artery Risk Development in Young Adults (Etats-Unis) <small>75</small>	1985-2005	Caucasien	1854 individus (856 hommes, 998 femmes)	18-30 ans	PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg et/ou prise antihypertenseurs	20 ans	Incidence cumulée à 10 ans Hommes : 7% Femmes: 3%
		Afro-américain	1582 individus (617 hommes, 965 femmes)				Incidence cumulée à 20 ans Hommes : 21% Femmes: 12%
							Incidence cumulée à 10 ans Hommes : 14% Femmes: 11%
							Incidence cumulée à 20 ans Hommes : 35% Femmes: 38%
EPIPorto (Portugal) <small>72</small>	Inclusion entre 1999 et 2003 Suivi entre 2005 et 2008	Non spécifié	796 individus (298 hommes, 498 femmes)	18 ans et plus	PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg et/ou prise antihypertenseurs	Médiane de 3,8 ans	Incidence en personnes-années Hommes : 53/1000 Femmes : 43/1000
KoGES – Korean Genome and Epidemiology Study <small>84</small>	Inclusion entre 2001 et 2003	Non spécifié	5282 individus (2596 hommes, 2686 femmes)	40-69 ans	PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg et/ou prise antihypertenseurs	4 ans	Incidence cumulée à 4 ans 18%
CARRS – Center for cArdio-metabolic Risk Reduction in South Asia <small>73</small>	Inclusion en 2010-11 Suivi en 2013-14	Non spécifié	8146 individus (4627 hommes, 3519 femmes)	20 ans et plus	PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg et/ou prise antihypertenseurs	2 ans	Incidence en personnes-années Hommes : 93/1000 Femmes : 71/1000

L'étude **MONA LISA** s'est déroulée dans les trois centres français qui avaient participé au projet MONICA et a évalué la prévalence et les modalités de prise en charge de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire dont l'HTA entre 2005 et 2007 en France. Au total, 4825 adultes de 35 à 74 ans ont été inclus dans cette étude transversale (âge moyen 55,5 ans). Les participants étaient considérés comme hypertendus si la PAS/PAD était supérieure ou égale à 140/90 mm Hg (moyenne des deux mesures effectuées par un appareil électronique validé à 30 minutes d'intervalle après 10 minutes de repos initial) et/ou s'ils déclaraient avoir suivi un régime ou un traitement antihypertenseur au cours des douze derniers mois. La prévalence de l'HTA était plus élevée chez les hommes (47,3% [IC-95% 45,4-49,2]) que chez les femmes (34,6% [IC-95% 33,0-36,3]) et augmentait avec l'âge, passant de 23,9% et 8,4% parmi les 35-44 ans à 79,7% et 71,2% parmi les 65-74 ans, chez les hommes et les femmes respectivement. Les chiffres de prévalence étaient de 41,8% [IC-95% 39,7-44,0] et 27,4% [IC-95% 25,5-29,2] chez les hommes et les femmes de 35 à 64 ans⁸⁵.

En 2006-2007, l'Etude Nationale Nutrition Santé (**ENNS**), dont les objectifs principaux étaient d'évaluer les apports nutritionnels, l'activité physique ainsi que d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, a été conduite en France sur un échantillon de 2266 adultes âgés de 18 à 74 ans. L'HTA était définie par une PAS/PAD supérieure à 140/90 mmHg (moyenne des deux dernières mesures sur trois effectuées par un appareil électronique validé) ou la prise d'un médicament antihypertenseur recueillie par auto-questionnaire. La prévalence chez les 18-74 ans était de 31,0% [IC-95% 28,3-33,6] (34,1% chez les hommes et 27,8% chez les femmes, $p=0,02$). Elle augmentait avec l'âge atteignant 67,3% des 65-74 ans. Ces chiffres ont été les chiffres les plus récents en France jusqu'en 2018⁸⁶.

L'étude **ESTEBAN** (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) enfin, a été réalisée en France entre 2014 et 2016 sur un échantillon national de 3021 adultes de 18 à 74 ans, représentatif de la population française. La prévalence de l'HTA en France était de 30,6% (36,5% pour les hommes et 25,1% chez les femmes, $p=0,0001$) et augmentait significativement avec l'âge passant de 6,3% chez les 18-34 ans à 67,8% chez les sujets de 65-74 ans⁸⁷. L'étude ESTEBAN reprend exactement la méthodologie utilisée pour ENNS et permet en particulier d'étudier l'évolution des chiffres de prévalence de l'HTA. Ainsi, la prévalence de l'HTA en France est restée stable autour de 30% entre 2006 et 2016.

Depuis 2012, la cohorte **CONSTANCES** s'est progressivement mise en place. Cette cohorte en population générale regroupe aujourd'hui plus de 200 000 individus âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion et constitue la plus grande cohorte en population française. Elle fera l'objet d'une description plus complète dans le Chapitre 2.

L'incidence de l'HTA a été bien moins étudiée et il n'y a pas d'estimation récente en France. L'incidence de l'HTA à un an dans une population de travailleurs français âgés de 15 à 69 ans en 1997-98 (étude IHPAF, Incidence de l'Hypertension artérielle dans une Population Active Française) était de 6,2% chez les hommes et 3,1% chez les femmes sur la base d'une seule visite médicale et était diminuée de moitié lorsque deux visites médicales étaient réalisées (3,0% et 1,3% respectivement). Elle augmentait avec l'âge, passant de 0,7% chez les hommes moins de 30 ans à 5,9% chez les hommes de plus de 50 ans, une tendance similaire étant aussi observée chez les femmes (chiffres établis sur la base de deux visites médicales)⁸⁸. L'étude SU.VI.MAX (SUplémentation en VIamines et Minéraux Anti-oXydants) rapporte quant à elle une incidence annuelle de 6,5% [IC-95% 6,0-7,0] pour les hommes et 4,9% [IC-95% 4,5-5,3] pour les femmes sur la période 1996-2001 (groupe de volontaires sains âgés de 45 à 64 ans)⁸⁹. Une autre étude française menée sur 4941 participants âgés de 60 ans ou plus ayant bénéficié de deux examens de santé au centre IPC, Paris, entre 1992 et 2007 rapporte une incidence à six ans de l'ordre de 40% (41,5% chez les hommes et 37,8% chez les femmes)⁹⁰. Enfin, la HAS estime une incidence annuelle à environ 1,1 millions de nouveaux cas grâce au nombre de patients adultes recevant un premier diagnostic d'hypertension en médecine générale sans prescription antérieure d'antihypertenseur⁴⁵.

c. Connaissance, traitement, contrôle

Au-delà de la prévalence, les études épidémiologiques qui décrivent l'HTA s'intéressent aussi à la connaissance du statut hypertendu par les individus et à la prise de médicament antihypertenseur en vue d'atteindre le contrôle l'HTA, c'est-à-dire le maintien des chiffres de PAS/PAD en-dessous du seuil de 140/90 mmHg. Ces chiffres permettent de bien comprendre l'ampleur de l'enjeu de santé publique que représente l'HTA, son diagnostic et son traitement.

Dans le monde, des estimations globales regroupant les données de 90 pays montrent qu'en 2010, 46,5% des hypertendus avaient connaissance de leur HTA. Ce chiffre était plus élevé chez les femmes (53%) que chez les hommes (40%) et dans les pays à haut niveau de revenu (67%) par rapport aux pays à niveau de revenu modéré ou faible (38%). Près de 37% des individus hypertendus, soit environ 80% des hypertendus connus, recevaient un traitement antihypertenseur (44% chez les femmes contre 30% chez les hommes et 56% dans les pays à haut niveau de revenu contre 29% dans les pays à niveau de revenu modéré ou faible). Cependant, parmi les hypertendus traités, seuls 37% des individus présentait une HTA contrôlée (38% chez les femmes contre 36% chez les hommes et 50% dans les pays à haut niveau de revenu contre 26% dans les pays à niveau de revenu modéré ou faible)⁶⁶. D'autre part, la connaissance, le traitement et le contrôle de l'HTA sont plus fréquents dans les zones urbaines que dans les zones rurales⁶⁹. La connaissance et le traitement de l'HTA sont par ailleurs plus élevés chez les plus âgés par rapport aux plus jeunes⁶⁷. En termes d'évolution, la connaissance, le traitement et le

contrôle de l’HTA ont progressé entre les années 1980 et 2000 mais cette amélioration semble stagner depuis 2005 dans plusieurs pays⁶⁷.

En France, les quatre études décrites plus haut ont analysé ces aspects de connaissance, traitement et contrôle de l’HTA. Le Tableau 3 ci-dessous présente les chiffres correspondants :

Tableau 3 : Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l’HTA en France

%	Tranches d’âge	Période d’étude	Prévalence de l’HTA	HTA connue	HTA connue traitée	HTA traitée	HTA traitée contrôlée
Hommes							
MONICA ⁶	35-64 ans	1995-97	45,4	42,5	64,6		17,8
MONA LISA ⁸⁵	35-64 ans	2005-07	41,8	49,7	67,1		26,5
MONA LISA ⁸⁵	35-74 ans	2005-07	47,3	54,2	74,8		24,1
ENNS ^{86,91}	18-74 ans	2006-07	34,1	46,9	77,4	41,0	41,8
ESTEBAN ⁸⁷	18-74 ans	2014-16	36,5	50,1	74,5	45,9	41,4
Femmes							
MONICA ⁶	35-64 ans	1995-97	34,4	60,5	72,4		30,9
MONA LISA ⁸⁵	35-64 ans	2005-07	27,4	62,8	74,9		45,8
MONA LISA ⁸⁵	35-74 ans	2005-07	34,6	65,6	83,3		38,9
ENNS ^{86,91}	18-74 ans	2006-07	27,8	58,8	86,6	62,0	58,5
ESTEBAN ⁸⁷	18-74 ans	2014-16	25,1	62,9	70,6	49,1	60,1

HTA : PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg ou traitement antihypertenseur

HTA connue : proportion d’hypertendus ayant déclaré avoir connaissance de leur hypertension

HTA connue traitée : proportion d’hypertendus traités parmi ceux ayant déclaré avoir connaissance de leur condition

HTA traitée : proportion d’hypertendus traités parmi les hypertendus

HTA traitée contrôlée : proportion d’hypertendus contrôlés parmi les hypertendus traités

La connaissance, le traitement et le contrôle de l’HTA sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes dans toutes les études. D’autre part, la connaissance de l’HTA augmente avec l’âge (par exemple, de 21% chez les 18-34 ans à 62% chez les 65-74 ans dans ESTEBAN), de même que le traitement de l’HTA (par exemple, de 20% des hypertendus connus chez les 18-34 ans à 80% chez les 65-74 ans dans ESTEBAN). Quant au contrôle de l’HTA parmi les individus traités, il a tendance à diminuer avec l’âge (par exemple, de 50% chez les 35-44 ans à 42% chez les 65-74 ans dans ESTEBAN). Il est intéressant de noter que dans l’étude ESTEBAN, près de 15% des personnes traitées par un médicament antihypertenseur ne déclaraient pas d’HTA connue⁸⁷.

En termes d’évolution, si l’on compare ENNS et ESTEBAN qui utilisent exactement la même méthodologie, on peut voir que le niveau de connaissance de l’HTA est resté globalement stable (52,2% en 2006 (ENNS) et 55,5% en 2015 (ESTEBAN)). Malgré une tendance globale à la hausse depuis

MONICA, la proportion de personnes avec une HTA connue traitée a diminué de manière significative entre les deux études de près de 10%, une diminution imputable aux femmes pour lesquelles les chiffres sont passés de 86,6% en 2006 à 70,6% en 2015 tandis que cette proportion n'a pas vraiment évolué chez les hommes. Indépendamment de la connaissance de la pathologie, la proportion de femmes avec une HTA traitée a diminué de manière significative, notamment chez les plus âgées (65-74 ans) (de 72,3% en 2006 à 53,2% en 2015). Quant au contrôle de l'HTA, aucune amélioration n'est observée entre 2006 et 2015^{86,87,91}.

A ces études nationales en population générale viennent s'ajouter d'autres études qui ne reposent pas sur des données cliniques mais utilisent d'autres outils pour estimer la prévalence des individus traités par médicament antihypertenseur. Elles peuvent s'appuyer sur des questionnaires, comme les études FLAHS⁹², réalisées par le Comité Français de Lutte contre l'HTA à intervalles réguliers depuis 2011 et dont les résultats sont disponibles en ligne, ou sur des données de remboursement de médicament comme celles produites par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)¹⁰ ou Santé Publique France (SPF). Selon le dernier rapport sur l'état de la population française (DREES – Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques – et SPF), la prévalence des personnes traitées par médicament antihypertenseur en 2014 en France est de 18,6 %, ce qui représente plus de 12,2 millions de patients⁴⁰. Cette estimation est assez proche de celle trouvée dans l'étude ESTEBAN (14,5%).

6. Déterminants de l'HTA

Pour plusieurs pathologies cardiovasculaires, un certain nombre de facteurs de risque, dont l'HTA, ont été identifiés comme expliquant la quasi-totalité des cas de maladie. Ainsi pour l'infarctus du myocarde par exemple, neuf facteurs (dyslipidémie, statut tabagique, antécédent d'HTA, antécédent de diabète, obésité abdominale, facteurs psychosociaux, consommation de fruits et légumes, consommation d'alcool, activité physique) expliquent 90% des cas⁹³. De la même manière, 90% des cas d'AVC sont attribuables à dix facteurs (antécédent d'HTA, statut tabagique, ratio tour de taille / tour de hanche, régime alimentaire, activité physique, antécédent de diabète, consommation d'alcool, stress et dépression, antécédents d'événements cardiaques, dyslipidémie)⁹⁴. Cependant, bien que certains de ces facteurs de risque, comme l'HTA par exemple, soient eux-mêmes multifactoriels, rien de tel n'a été mis en évidence.

Dans la très grande majorité des cas, l'HTA est dite « essentielle », parce qu'aucune cause identifiée ne peut expliquer son apparition. Le trouble apparaît progressivement et silencieusement, d'autant plus précocement que le sujet est exposé à certains facteurs : le vieillissement, qui favorise la perte d'élasticité des artères, constitue le premier facteur de risque non modifiable. La prédisposition

héréditaire, c'est-à-dire l'existence d'un risque plus élevé chez les sujets avec des antécédents familiaux d'HTA ou de maladie cardiovasculaire prématurée (avant 55 ans chez les hommes et avant 65 ans chez les femmes), est également un déterminant non modifiable de l'HTA. Ainsi, environ 30% de la variation interindividuelle de la PA serait liée à des facteurs génétiques⁹⁵. Cependant, bien que les avancées technologiques aient permis l'identification de 120 loci associés à la régulation de la PA, ils n'expliquent ensemble que 3,5% de la variance de PA⁹⁶. Par ailleurs, le faible poids de naissance est associé à un surrisque de développer une HTA à l'âge adulte⁹⁷. Enfin, l'origine ethnique africaine et le sexe masculin sont deux autres déterminants non modifiables de l'HTA.

Toutefois, d'autres facteurs dépendent des habitudes ou d'une hygiène de vie qu'il est possible de modifier : le surpoids et l'obésité, la sédentarité, une consommation élevée de sel et plus globalement une mauvaise alimentation, ou encore l'alcool^{9,95,98,99}.

Surpoids et obésité

De nombreuses études ont rapporté une association entre le surpoids et l'HTA. De plus, surpoids et obésité sont tous deux associés à une plus forte mortalité cardiovasculaire et totale. Inversement, la perte de poids favorise une diminution de la PA. En effet, une méta-analyse suggère qu'en moyenne, une diminution de 5,1 kg est associée à une diminution de 4,4 et 3,6 mmHg de PAS et PAD, respectivement¹⁰⁰.

Activité physique

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que la pratique régulière d'activité physique aérobie serait bénéfique à la fois pour la prévention et le traitement de l'HTA ainsi que pour la diminution de la mortalité et du risque cardiovasculaire. Une méta-analyse de 93 essais contrôlés randomisés de 2013 a montré que l'activité physique d'endurance réduisait la PAS et la PAD de 3,5 [IC-95% 2,3-4,6] et 2,5 [IC-95% 1,7-3,2] mmHg en population générale. La diminution était encore plus prononcée chez les hypertendus (8,3 [IC-95% 6,0-10,7] et 5,2 [IC-95% 3,4-6,8] mmHg respectivement)¹⁰¹.

Sodium

Il existe une relation causale entre la consommation de sodium et la PA, et il a été démontré qu'une consommation excessive de sel au-delà de 5g de sodium par jour est associée à une plus forte prévalence de l'HTA¹⁰²⁻¹⁰⁴. Inversement, la restriction sodée s'accompagne d'une diminution de la PA. Une méta-analyse de 2013 suggère qu'une diminution d'environ 1,75 g sodium par jour (soit 4,4 g sel par jour) est associée à une diminution moyenne de 4,2/2,1 mmHg de PAS/PAD, avec un effet plus prononcé chez les hypertendus (-5,4/-2,8 mmHg)¹⁰⁵. La sensibilité au sel semble ainsi plus fréquente chez les hypertendus¹⁰⁶. Il est important de préciser que la consommation mondiale moyenne de sodium est comprise entre 3,5 et 5,5g par jour (soit l'équivalent de 9 à 12g de sel par jour) tandis que l'OMS

préconise une dose maximale de 2g de sodium par jour (soit 5g de sel par jour)¹⁰⁷. Il a été montré que l'effet de la restriction sodée est plus efficace chez les plus âgés, les personnes d'origine africaine, les individus présentant un diabète, une maladie rénale chronique ou un syndrome métabolique¹⁰⁸. La diminution des apports en sodium reste un enjeu important de santé publique et nécessite les efforts combinés de plusieurs acteurs (gouvernement, industries et citoyens).

Alimentation

L'adoption d'un régime équilibré de type méditerranéen, c'est-à-dire riche en fruits et légumes, fruits à coques, céréales complètes, poissons, et acides gras insaturés et pauvre en acides gras saturés et viande rouge est associée à une réduction de la PA ambulatoire, de la glycémie et des constantes lipidiques¹⁰⁹. De plus, l'augmentation des apports en potassium est associée à une réduction de la PA¹¹⁰.

Consommation d'alcool

Une association linéaire entre la consommation d'alcool, la PA, la prévalence de l'HTA et le risque cardiovasculaire bien établie dans la littérature⁹. Une méta-analyse de 56 études suggère que la réduction de la consommation d'alcool, même chez les consommateurs modérés d'alcool, peut avoir des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire¹¹¹. En France, les recommandations de janvier 2019 appellent à ne pas dépasser deux unités d'alcool par jour et dix unités d'alcool par semaine et à ne pas consommer de l'alcool quotidiennement¹¹².

Consommation de tabac

Le lien entre la consommation de tabac et la PA n'a pas été clairement établi. En particulier, l'arrêt de la consommation de tabac n'est pas associé à une diminution de la PA¹¹³. Cependant, elle reste un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires et de cancer, en particulier chez les hommes et l'arrêt du tabac est probablement la mesure la plus efficace de prévention du risque cardiovasculaire^{9,114}.

Diabète

Le diabète de type 2 n'est pas à proprement parler un déterminant de l'HTA, toutefois ces deux conditions coexistent fréquemment chez un même individu : sept patients diabétiques de type 2 sur dix (71%) présentent aussi une HTA¹¹⁵. Les études épidémiologiques ont montré que le diabète de type 2 augmente le risque d'incidence de l'HTA et inversement que l'HTA augmente le risque de développer un diabète de type 2^{115,116}. En effet, ces deux conditions partagent plusieurs déterminants, en particulier le surpoids et l'obésité, ainsi que certains mécanismes physiopathologiques sous-jacents, dont les plus importants sont sans doute l'activation inappropriée du système rénine-angiotensine-aldostérone et la résistance à l'insuline. La coexistence du diabète et de l'HTA confère aux patients concernés un risque

accru d'évènements cardiovasculaires, d'autant plus élevé si la PA n'est pas bien contrôlée. Le contrôle de la PA occupe ainsi une part essentielle dans la prise en charge des diabétiques de type 2 et représente l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir les complications cardiovasculaires¹¹⁵⁻¹¹⁷.

D'autres facteurs tels que le stress ou le statut socioéconomique sont aussi des déterminants de l'HTA^{9,95,98,99}. En effet, certaines caractéristiques socioéconomiques comme le niveau de revenu, le niveau d'éducation, la catégorie socioprofessionnelle (CSP) peuvent influencer le développement de l'HTA¹¹⁸. Les conditions de vie et de travail, le chômage peuvent avoir un impact sur le niveau de stress et ainsi moduler les niveaux de PA^{7,119} ou retarder le diagnostic et le traitement de l'HTA et ainsi empêcher la prévention d'éventuelles complications à cause du manque d'accès aux structures de soins et aux traitements. A l'échelle des quartiers ou des villes, l'urbanisation tend également à promouvoir le développement de l'HTA à cause de l'établissement d'environnements non sains et propices à une mauvaise alimentation (restauration rapide, plats préparés), à la sédentarité et à la consommation d'alcool. Le rôle de ces déterminants socioéconomiques sera développé plus largement dans la section II de ce chapitre.

Par ailleurs, d'autres facteurs ont été associés à un risque plus élevé d'HTA à long terme, comme la pré-éclampsie chez les femmes enceintes¹²⁰.

Il est important de mentionner que tous ces facteurs sont aussi associés aux autres principales maladies non-transmissibles telles que les cancers et les maladies chroniques respiratoires. La Figure 6 rappelle l'ensemble des déterminants majeurs de l'HTA identifiés à ce jour.

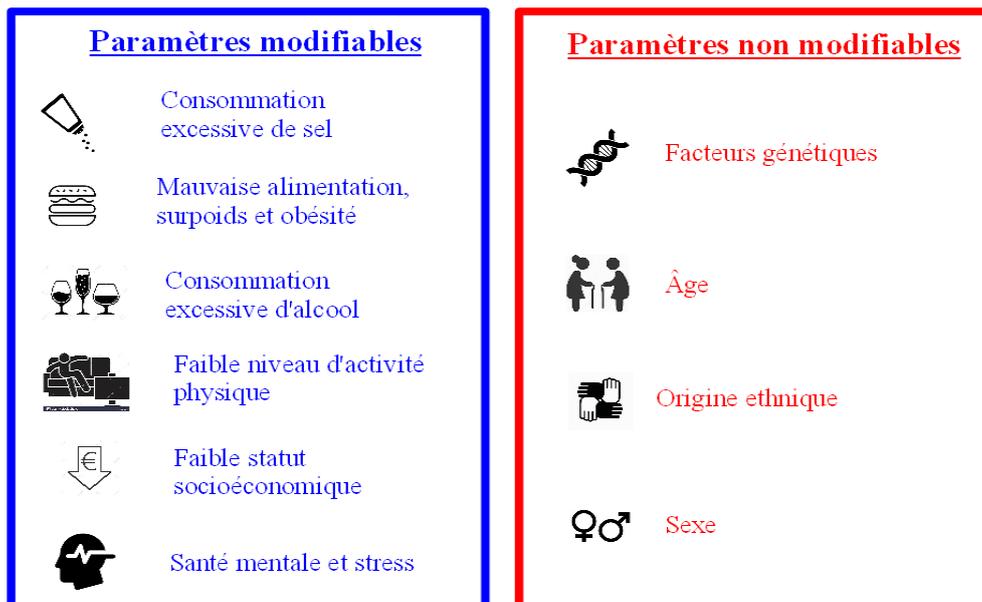


Figure 6 : Déterminants modifiables et non modifiables identifiés de l'HTA

Dans 10 % des cas environ, l'HTA est la conséquence d'une maladie sous-jacente, les principales causes de l'HTA alors appelée secondaire étant l'hyperaldostérionisme primaire (surproduction par les glandes surrénales d'aldostérone, hormone aux propriétés hypertensives), le phéochromocytome (tumeur issue des cellules chromaffines), le syndrome de Cushing (hypersécrétion de cortisol aux propriétés hypertensives), la sténose de l'aorte ou de l'artère rénale, la maladie parenchymateuse rénale chronique (lésions irréversibles du parenchyme rénal associées à une diminution de la filtration glomérulaire), l'apnée obstructive du sommeil, ou certains traitements (contraceptifs œstrogéniques^{121,122}, traitements immunosuppresseurs, érythropoïétine, anti-inflammatoires non stéroïdien)^{2,9}.

Enfin, l'hypertension artérielle peut exceptionnellement avoir une origine entièrement génétique⁹ (syndrome de Liddle – 80 cas rapportés –, hypertension hyperkaliémique de Gordon – 10 cas confirmés par analyse génétique – ou hyperaldostérionisme familial type I – 0,05% des cas – par exemple).

Un schéma global regroupant l'ensemble des facteurs qui contribuent au développement de l'HTA est présenté sur la Figure 7 :

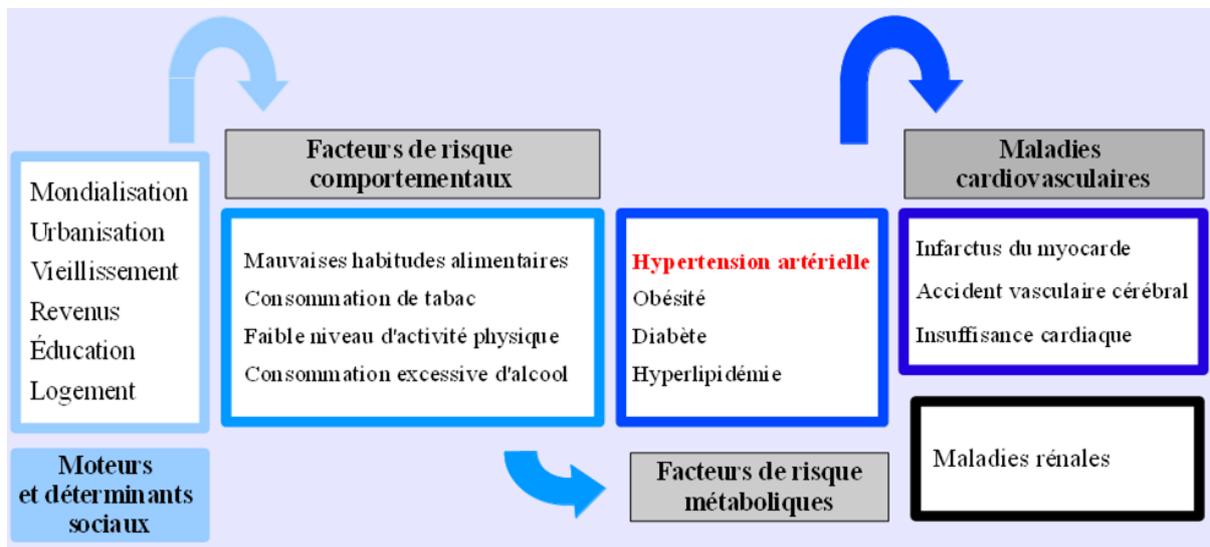


Figure 7 : Principaux facteurs contribuant au développement de l'HTA et de ses complications (d'après⁷)

II. Les inégalités de santé

Les inégalités de santé sont largement observées en France et dans le monde. Pourtant elles sont complexes à expliquer tant elles découlent de déterminants multifactoriels qui s'accumulent tout au long de la vie. Ce sous-chapitre dresse un rapide constat des inégalités de sociales et territoriales de santé en France et à l'international. Il décrit les différents déterminants socioéconomiques individuels et contextuels des inégalités de santé et la façon de les mesurer dans les études épidémiologiques.

1. Les inégalités de santé en France et dans le monde

a. Les inégalités sociales de santé (ISS)

Les ISS font référence à la relation étroite entre la santé et l'appartenance à une catégorie sociale et peuvent être définies comme des différences systématiques et observables d'état de santé entre individus de différents groupes sociaux. Cette notion renvoie au constat que les différences d'état de santé au sein d'une population ne sont pas le produit du hasard: elles s'expliquent en partie par la catégorie sociale à laquelle appartiennent les individus¹²³. Ainsi les ISS, bien que sous-tendues par des processus biologiques et physiologiques, relèvent de déterminants socialement construits et donc modifiables et injustes¹²⁴.

Les premiers travaux sur les inégalités de santé remontent au milieu du XVII^{ème} siècle avec le constat de John Graunt de l'existence de variations sociales de mortalité et de morbidité en Angleterre¹²⁵. Les travaux de Villermé sur la relation entre pauvreté et mortalité dans les arrondissements de Paris au XIX^{ème} siècle constituent l'une des premières preuves de l'existence d'inégalités socioéconomiques de mortalité en France^{126,127}. Par la suite, le rapport Black¹²⁸ publié en 1982 en Grande-Bretagne et les nombreux travaux de recherche publiés dans le monde ont amené les gouvernements et les instances de santé à intégrer cette question de santé publique à leur agenda politique. En France, la prise en compte politique de la question des ISS apparaît dans la loi de santé publique de 2004 (loi n°2004-806 du 9 août 2004). Plus récemment, la lutte contre les inégalités sociales de santé et contre les inégalités territoriales d'accès à la santé constitue l'un des quatre thèmes choisis par la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022¹²⁹.

En pratique cependant, en dépit de l'amélioration de l'état de santé moyen de la population au cours des dernières décennies notamment marqué par l'allongement de l'espérance de vie, les ISS n'ont pas diminué et se sont même accentuées dans de nombreux pays, dont la France¹³⁰⁻¹³⁷. De plus, des différences entre hommes et femmes en termes d'ISS ont été identifiées, celles-ci étant globalement plus

marquées chez les hommes que chez les femmes même si cela peut varier au cours de la vie, entre les pays, selon la période étudiée, ou encore selon l'indicateur de santé ou socioéconomique utilisé.

La France, malgré un état de santé moyen parmi les meilleurs en Europe et un système de santé considéré comme l'un des plus performants au monde, fait partie des pays où les ISS sont les plus élevées, en particulier pour les hommes¹³⁸. Pour illustration, les hommes les plus aisés vivent en moyenne 13 ans de plus que les plus modestes pour la période 2012-2016. Chez les femmes, 8 ans d'espérance de vie séparent les plus aisées des plus modestes¹³⁹. Si l'on s'intéresse à la profession, un homme cadre de 35 ans peut espérer vivre encore 47 ans dont 34 indemne de toute incapacité tandis qu'un ouvrier peut espérer vivre encore 41 ans dont 24 ans sans incapacité, alors même que ces deux catégories bénéficient d'un emploi, d'un logement et d'une insertion sociale. Ainsi, les catégories sociales les moins favorisées font face à une « double peine » mêlant à la fois durée et qualité de vie¹⁴⁰.

Les ISS concernent l'ensemble des pathologies, des facteurs de risque et des états de santé, déficiences, handicaps ou encore la santé perçue¹³⁸. Ainsi, si les décès par cancer du poumon et des voies aéro-digestives supérieures sont la première cause de surmortalité des hommes sans diplôme, chez les femmes, ce sont les inégalités de mortalité par maladie cardiovasculaire qui sont les plus importantes¹³⁸. Pour la première fois, les recommandations américaines pour la prévention des maladies cardiovasculaires publiées en 2019 insistent sur la nécessité pour les cliniciens de tenir compte des risques sociaux dans l'évaluation clinique du risque cardiovasculaire¹⁴¹.

On constate d'ailleurs que les ISS ne concernent pas seulement les plus précaires mais bien la population dans son ensemble. Le terme « gradient social » illustre justement l'existence des ISS dans toutes les couches sociales, c'est-à-dire que quel que soit le type d'indicateur socioéconomique, appartenir à une catégorie plus favorisée socialement est associé à une meilleure santé, depuis le bas de l'échelle sociale jusqu'au sommet^{133,140}.

b. Les inégalités territoriales de santé (ITS)

L'approche géographique des questions de santé a permis de montrer que les ITS sont importantes. Même si les unes et les autres se recouvrent partiellement du fait de la distribution spatiale des classes sociales, les ITS ne sont pas réductibles aux ISS car s'y ajoute l'effet de la distance, géographique comme dans les zones rurales ou sociale comme dans les banlieues des grandes villes¹⁴².

Au niveau mondial, de fortes inégalités existent en termes d'espérance de vie entre pays (47 ans au Malawi contre 83 ans au Japon en 2009¹⁴³) mais également entre régions d'un même pays (20 années d'espérance de vie d'écart entre les comtés les plus extrêmes aux Etats-Unis en 2014¹⁴⁴). Autre indicateur de l'état de santé de la population, la mortalité cardiovasculaire en 2011 varie du simple au double entre l'état d'Alabama et le Minnesota¹⁴⁵ ; quant au taux de mortalité par AVC dans le monde,

il varie de 27 cas pour 100 000 personnes-années en France à 264 cas pour 100 000 personnes-années en Afghanistan en 2010¹⁴⁶.

En France, les ITS sont marquées et se sont accentuées au fil du temps. Si l'on regarde la mortalité prématurée (avant 65 ans), on retrouve une zone de surmortalité de la Bretagne au Grand Est en passant par les Hauts-de-France. A l'inverse, la sous-mortalité est affirmée en Ile-de-France et dans la partie méridionale du pays (Rhône-Alpes et Occitanie). Entre les périodes 1991-1997 et 2001-2007, la mortalité prématurée a globalement baissé (de 2,66‰ à 2,15‰) mais plus de 60 % des cantons, regroupant plus de la moitié de la population métropolitaine ont connu une évolution moins favorable que la moyenne du pays¹⁴⁷. L'analyse de données plus récentes de mortalité entre 2012 et 2016 montre qu'à âge, sexe, niveau de vie et catégorie sociale fixés, la probabilité de décéder est la plus forte dans les Hauts-de-France, la Normandie et le Grand Est tandis qu'elle est plus faible en Occitanie¹³⁹.

La réduction des inégalités de santé est aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique qui nécessite de bien comprendre la relation complexe entre l'état de santé d'un individu et les caractéristiques de l'environnement (social, économique, géographique) dans lequel il évolue ainsi que les mécanismes à l'origine des inégalités de santé afin de déterminer des modèles d'action efficaces. Mais par-delà la santé publique, il s'agit aussi d'une responsabilité collective à engager pour respecter les principes fondamentaux d'égalité et de justice sociale. Ainsi le principe d'universalisme proportionné formulée par Marmot, qui vise à « offrir des interventions universelles destinées à l'ensemble des personnes mais avec des modalités ou une intensité qui varient selon les besoins »¹⁴⁸ pourrait permettre d'atteindre l'équité en santé, c'est-à-dire l'absence de différences injustes ou évitables en santé parmi les groupes sociaux¹⁴⁹.

2. Comment expliquer les inégalités de santé ?

Au-delà des causes génétiques et physiologiques déterminantes de l'état de santé d'une population, les facteurs socioéconomiques, individuels ou à l'échelle communautaire, ont été identifiés comme des déterminants sociaux structurels des inégalités de santé dans le rapport de la Commission sur les déterminants sociaux de la santé (CDSS) de l'OMS¹⁴⁹, encore appelés « causes fondamentales » ou « causes des causes »¹⁵⁰⁻¹⁵². Dans cette approche éco-sociale¹⁵³ qui s'inspire des travaux de Diderichsen¹⁵⁴, les déterminants structurels, qui génèrent ou renforcent la stratification sociale définissant la position socioéconomique individuelle au sein des hiérarchies de pouvoir, de prestige et d'accès aux ressources, opèrent à travers plusieurs déterminants intermédiaires (circonstances matérielles, circonstances psychosociales, facteurs comportementaux et biologiques, système de santé) pour définir l'état de santé des individus¹⁵⁵. Tous ces facteurs ne sont pas indépendants les uns des autres mais forment de véritables chaînes de causalité, depuis les causes les plus fondamentales jusqu'aux causes les plus proximales, comme l'illustre la Figure 8.

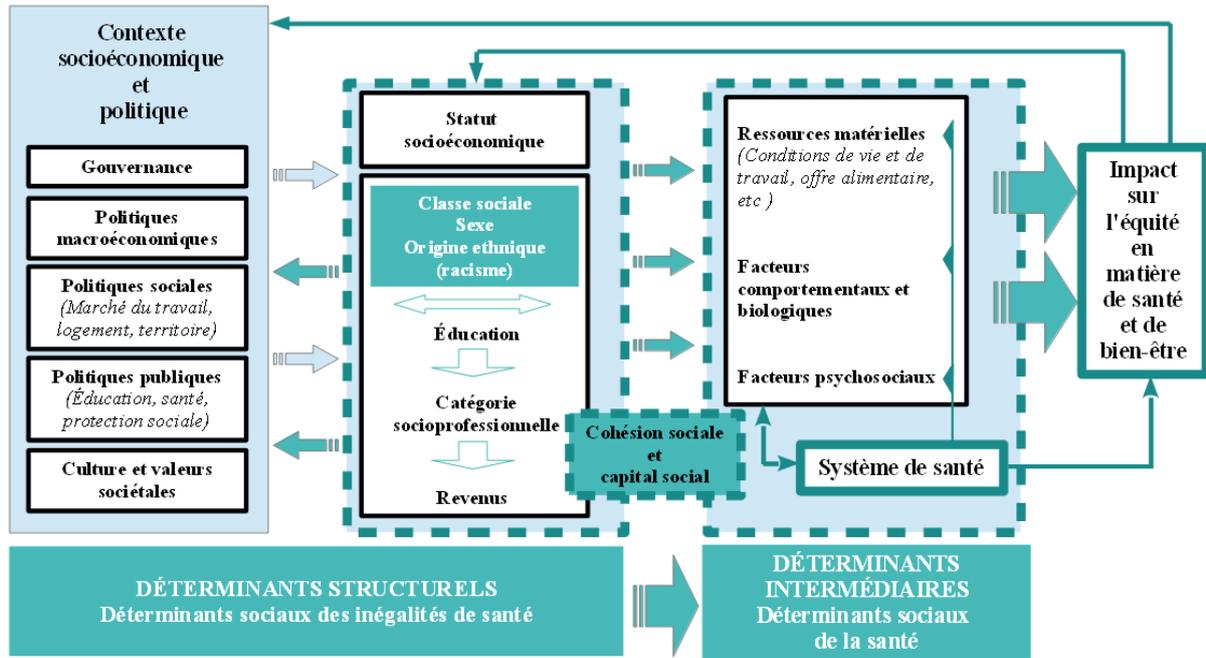


Figure 8 : Cadre conceptuel établi par la Commission sur les Déterminants Sociaux de la Santé de l'OMS¹⁵⁵

Les caractéristiques socioéconomiques individuelles comme le niveau d'éducation peuvent jouer sur le niveau de compréhension des messages de prévention et des recommandations de santé publique, le niveau de maîtrise de sa vie et de ses comportements de santé dans un environnement contraint, le niveau d'utilisation du système de soins primaires (consultations), l'utilisation et la compréhension du système de soins préventifs et cliniques (dépistage, hospitalisations), mais également sur l'observance thérapeutique^{156,157}. Les ressources financières, en partie corrélées au niveau d'éducation, conditionnent l'accès aux biens et aux services dont de nombreux ont une implication sur la santé (alimentation, logement, loisirs, accès à l'information et aux médias, biens et services de santé tels que la complémentaire santé par exemple). La profession peut être directement liée à la santé par les expositions professionnelles (physiques, chimiques ou psychosociales) ou indirectement par les ressources financières ou sociales (cohésion sociale) qu'elle procure^{157,158}.

Le contexte socioéconomique d'une zone géographique intervient également en jouant de manière complexe sur la répartition des équipements et des services de soins sur le territoire ainsi que sur l'exposition aux nuisances environnementales des résidents. Ces déterminants socioéconomiques contextuels peuvent également moduler les comportements individuels (le régime alimentaire via la disponibilité relative de structures de restauration rapide par exemple), le mode de vie des individus (sédentarité) et les risques psychosociaux (violences, criminalité) : autant de facteurs socialement distribués et reconnus à risque pour la santé.

Si aucun de ces facteurs socioéconomiques individuels et contextuels (ni individuellement, ni pris ensemble) ne semble déterminer complètement un comportement de santé, ni a fortiori une maladie ou un événement de santé, chacun d'entre eux peut avoir des effets propres mais peut aussi interagir avec d'autres facteurs dès les premiers âges et se cumuler tout au long de la vie^{157,159,160}, ce qu'illustre le concept d'« approche vie entière » ou *lifecourse approach*¹⁶¹. En effet, une action synergique de ces facteurs socioéconomiques semble au cœur du constat des ISS, et plusieurs études ont permis de démontrer l'importance de la prise en compte du statut socioéconomique (SSE) tout au long de la vie c'est-à-dire l'influence de l'enchaînement et de l'accumulation des facteurs mais également le rôle des trajectoires socioprofessionnelles dans les ISS¹⁶²⁻¹⁶⁴.

La prise en compte de ces déterminants est un enjeu nécessaire pour la mise en place d'interventions efficaces de santé publique visant à réduire les inégalités de santé. Le paragraphe suivant s'intéresse à la mesure des inégalités de santé et aux principaux indicateurs utilisés en épidémiologie pour caractériser le SSE des individus et des zones géographiques.

3. Mesurer la situation sociale

Le SSE d'un individu est un concept multidimensionnel et il n'en existe pas de définition officielle. Les différentes mesures du SSE tentent de classer les individus dans des groupes de statut, prestige, connaissances, pouvoir ou ressources similaires¹⁶⁵. Cependant, bien qu'en partie corrélés entre eux, les indicateurs ne sont pas interchangeables et chaque indicateur reflète une des dimensions du SSE. C'est pourquoi l'utilisation de différents indicateurs est nécessaire pour caractériser le SSE avec plus de précision¹⁶⁶. Le SSE est également une notion dynamique, même si elle ne peut être caractérisée qu'à des moments donnés.

La partie suivante dresse un panorama des indicateurs individuels et contextuels les plus utilisés^{157,167}. En pratique, les indicateurs socioéconomiques individuels sont majoritairement recueillis par questionnaire. Les indicateurs contextuels sont quant à eux souvent issus des bases de données administratives.

a. Statut socioéconomique individuel

De nombreux indicateurs socioéconomiques individuels ont été explorés dans la littérature^{157,167,168}. Parmi eux, trois sont classiquement utilisés : le niveau de revenu, le niveau d'éducation et la profession. Un quatrième est aussi largement utilisé dans les pays anglo-saxons : le niveau de richesse.

Le niveau de revenu est certainement l'indicateur socioéconomique individuel le plus utilisé¹⁶⁷. Il peut être considéré comme une mesure des conditions matérielles d'un individu, telles que l'accès à un logement, aux biens de consommation, aux transports, aux services ou encore l'accès aux soins. C'est une dimension très importante de la situation socioéconomique. Cependant, cet indicateur présente des limites. En effet, c'est une donnée sensible largement sujette au biais de déclaration, notamment en France où les informations d'ordre financier restent taboues. Les revenus peuvent également fluctuer considérablement au fil des années et sont fortement associés à l'âge : les plus jeunes qui entrent dans le monde du travail ont en moyenne des salaires moins élevés. Enfin, le niveau de revenu est sujet à une causalité inverse, l'état de santé lui-même pouvant affecter le revenu.

Tandis que les revenus représentent un flux de ressources matérielles, la richesse (*wealth*) représente un stock de ressources matérielles, c'est-à-dire l'ensemble des biens d'un individu, souvent accumulés au cours de la vie. Très utilisé dans les pays anglo-saxons, cet indicateur reste cependant peu utilisé en France. En théorie, c'est un excellent indicateur car il permet de capturer l'ensemble des ressources financières accumulées tout au long de la vie d'un individu mais en pratique c'est un indicateur complexe à mesurer et à utiliser dans la mesure où il est marqué par des effets de seuil (par exemple disposer d'un logement) et où il dépend largement du contexte géographique.

Le niveau d'éducation est un autre indicateur largement utilisé comme une approximation et un reflet des ressources cognitives et intellectuelles d'un individu, de sa capacité à penser de façon abstraite, à prendre des décisions et à interagir avec son réseau social. Au niveau populationnel, c'est un bon prédicteur de morbidité et mortalité. S'intéresser au niveau d'éducation présente plusieurs avantages : d'abord il est, dans la grande majorité des cas, fixé dès l'âge de 25 ans et reste bien souvent constant au cours de la vie. C'est un indicateur facile à recueillir et qui souffre peu du biais de déclaration contrairement aux revenus par exemple. De plus, il ne dépend pas de la situation actuelle sur le marché du travail et permet donc d'apprécier le statut socioéconomique des personnes inactives. Il n'est en outre pas affecté par l'état de santé ultérieur et il est assez facilement comparable dans les études internationales. Toutefois, les bénéfices liés au niveau d'éducation ne sont pas les mêmes selon le sexe et la race à niveau d'éducation égal, les hommes et les individus d'origine caucasienne bénéficiant plus d'un niveau plus élevé d'éducation que les femmes et les individus d'autres origines ethniques¹⁶⁷. D'autre part, l'effet cohorte peut être important et ainsi le bénéfice lié au niveau d'éducation peut ne pas être équivalent pour toutes les générations, ce qui peut rendre les résultats d'études transversales difficiles à interpréter.

Enfin, la profession ou la CSP reflète la position sociale qu'occupe un individu dans la société à un moment donné. En France, la classification de référence est, depuis 1982, celle des « professions et catégories sociales » de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques). Bien que fortement corrélée aux revenus, la CSP peut également être un indicateur du capital social d'un individu (réseaux sociaux et relations au travail). Facilement disponible dans les données de recensement ou les certificats de décès, cet indicateur n'est cependant utilisable que pour les personnes en emploi ou

les retraités – à qui on peut attribuer leur ancienne CSP ou celle la plus longtemps occupée – mais exclut les étudiants et les personnes sans emploi. Pour pallier ce problème, un autre indicateur parfois utilisé en complément de la CSP est la situation vis-à-vis de l'emploi. De plus, les groupes sociaux classés selon leur CSP sont très hétérogènes. Enfin, la CSP est un indicateur dépendant du contexte géographique et de l'époque, ce qui peut limiter son utilisation dans des études comparatives.

D'autres indicateurs existent, tels que le patrimoine, les conditions et la qualité de l'habitat ou les indicateurs subjectifs de SSE, mais sont moins fréquemment utilisés dans la littérature.

b. Statut socioéconomique contextuel

La prise en compte de l'espace en épidémiologie permet d'intégrer les contextes de vie des individus dans leurs dimensions sociales, économiques et culturelles¹⁶⁹.

Les déterminants socioéconomiques contextuels ont d'abord été utilisés dans les études écologiques pour approximer le SSE des individus grâce aux caractéristiques socioéconomiques de leur zone géographique de résidence, comme par exemple le revenu moyen ou le pourcentage de chômeurs. Dans les années 80, des indicateurs composites de désavantage social (*deprivation index* en anglais) ont été développés, en combinant plusieurs indicateurs unidimensionnels mesurés à une échelle géographique donnée^{166,170,171}. Ces indicateurs sont souvent eux-mêmes corrélés à d'autres indicateurs non mesurés et présente l'avantage d'affecter l'ensemble des individus de l'unité géographique indépendamment du niveau socioéconomique individuel. L'inclusion de ces déterminants dans des analyses multiniveaux a ainsi permis de distinguer dans les disparités des états de santé, les éléments propres à la situation socioéconomique de l'individu d'une part et à celle de son environnement collectif d'autre part.

Le concept de désavantage social a été initialement défini par Townsend en 1987 comme un « état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté locale ou à l'ensemble de la société à laquelle appartient l'individu, la famille ou le groupe ». Plusieurs indices de désavantage social ont été développés et diffèrent par le type et le nombre de variables combinées et par la méthodologie employée. Les plus anciens, comme l'indice de Townsend¹⁷² et l'indice de Carstairs¹⁷³ utilisent un petit nombre de variables et un modèle additif tandis que les indices plus récents incluent plus de variables et ont recours à des méthodes basées sur l'analyse en composante principale.

En France, trois indicateurs composites d'indicateurs individuels sont majoritairement utilisés.

L'indice FDep (*French Deprivation*) a été développé dans le contexte français¹⁷⁴. Construit à partir des données du recensement de la population de l'INSEE et des déclarations d'impôts, le FDep est défini comme la première composante d'une analyse en composantes principales de quatre variables : le revenu fiscal médian par unité de consommation, le pourcentage de bacheliers dans la population de plus de 15 ans, le pourcentage d'ouvriers et le taux de chômage dans la population active (15-64 ans). L'indicateur

de FDep a été calculé à l'échelle communale. Le plus récent utilise les données de 2009. Il peut être catégorisé classiquement en quantiles.

Un indicateur à visée européenne, l'EDI ou *European Deprivation Index*, a été proposé en 2012¹⁷⁵. Construit à partir de données de l'enquête EU-SILC (*European Union – Statistics on Income and Living Conditions*), il prend en compte une combinaison de variables disponibles à la fois au niveau individuel et au niveau géographique et associées aux indicateurs de pauvreté individuelle objective et subjective. La méthodologie utilisée pour construire l'EDI est reproductible dans les 26 pays européens concernés par l'enquête EU-SILC. L'EDI est disponible pour l'ensemble des IRIS, à partir des données INSEE de 2007.

Enfin l'indice « métropoles », inspiré d'un autre indice développé dans la métropole de Strasbourg¹⁷⁶, a été proposé en 2013 pour trois métropoles régionales (Lille, Lyon et Marseille) à partir des données du recensement et des revenus fiscaux¹⁷⁷. Il représente la combinaison linéaire des variables sélectionnées par analyse en composantes principales. La catégorisation de cet indicateur en quantiles n'est pas toujours appropriée et le recours à une classification hiérarchique est recommandé pour obtenir des classes les plus homogènes possibles.

Les principales limites des indicateurs de désavantage social utilisés aujourd'hui sont le biais écologique qui persiste même à une échelle géographique fine, l'absence de prise en compte du contexte du milieu de vie (rural ou urbain par exemple) et de l'évolution des caractéristiques des territoires au cours du temps (l'indicateur est calculé à un moment donné). De plus, la pertinence de la zone de résidence comme zone géographique est remise en question du fait de la mobilité accrue des individus dans les sociétés d'aujourd'hui. Enfin, l'unité géographique peut varier d'un pays à l'autre ou d'une étude à l'autre et ainsi limiter la validité des comparaisons.

D'une autre nature, les indicateurs mesurés directement à l'échelle du territoire et caractéristiques de l'environnement de vie peuvent également être utilisés pour mesurer la situation socioéconomique contextuelle. Parmi eux, on peut citer des marqueurs de l'environnement physique comme la densité des espaces verts, la densité du bâti ou la présence d'équipements (sportifs, récréatifs, voies piétonnes, transports), mais également des marqueurs de l'environnement social tels que le niveau d'insécurité, de violence ou encore la cohésion sociale.

III. Inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle

Les inégalités touchent tous les domaines de la santé, et en particulier le domaine cardiovasculaire. Cette section présente un état de l'art sur la question des inégalités sociales et territoriales dans l'HTA dans le contexte mondial et plus spécifiquement français. Elle décrit également les différents mécanismes étiologiques qui ont été proposés dans la littérature.

1. Etat de l'art

a. Inégalités sociales et HTA

Au cours des dernières années, plusieurs revues de la littérature sur la relation entre SSE à l'échelle individuelle et HTA ont été publiées^{118,178,179}. Les associations observées dans une récente méta-analyse de 51 études¹¹⁸ tendent à confirmer l'augmentation du risque d'HTA chez les individus ayant un faible SSE pour les trois indicateurs classiques que sont le niveau de revenu (Odds-ratio (OR) poolé 1,19 [IC-95% 0,96–1,48]), la CSP (OR poolé 1,31 [IC-95% 1,04–1,64]) et le niveau d'éducation pour lequel l'association est la plus forte (OR poolé 2,02 [IC-95% 1,55–2,63]). Ces associations sont significatives dans les pays à haut niveau de revenu tels que les Etats-Unis, le Canada et les pays européens. D'autre part, les gradients socioéconomiques semblent plus marqués chez les femmes. Cependant, les auteurs soulignent l'hétérogénéité des résultats entre les études ($I^2=96,6\%$ pour les revenus, $86,7\%$ pour la CSP, $98,1\%$ pour l'éducation). Toutefois, ces résultats ont été corroborés par d'autres études publiées depuis 2015, notamment dans les pays à haut niveau de revenu^{137,180,181}. Dans les pays à niveau de revenu faible ou modéré, les effets décrits sont plus hétérogènes^{182–184}.

Les études d'incidence de l'HTA sont beaucoup plus rares et à ce jour, très peu se sont intéressées à l'association entre SSE et incidence de l'HTA. Parmi elles, certaines ont montré qu'un plus haut niveau socioéconomique était associé à une plus forte incidence de l'HTA^{74,185–189}. D'autres ont montré l'existence d'une association avec seulement certains marqueurs du SSE^{190–192} ou seulement chez les femmes^{84,193,194} et d'autres encore, une absence d'association entre SSE et incidence de l'HTA^{195–198}. Les conclusions sont donc hétérogènes, d'autant plus que la variété des indicateurs et des pays concernés – et donc des contextes socioéconomiques – est importante.

En France plus spécifiquement, les seules données en population générale proviennent des études ENNS et MONA LISA. Conduite en 2006-07, ENNS a montré que la prévalence de l'HTA était inversement reliée au niveau d'éducation chez les 18-74 ans. En effet, 52% des hommes ayant un niveau

d'études primaire présentaient une HTA contre seulement 24% des individus avec un niveau Bac+3 ou plus ($p < 0,0001$). Chez les femmes, les chiffres étaient respectivement 46% contre 11%. Toutefois, cette relation disparaissait après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et la consommation excessive d'alcool chez les hommes mais restait significative chez les femmes (OR études primaires versus Bac+3 et plus = 2,07 [IC-95% 1,18–3,62])⁹¹. D'autre part, MONA LISA (2005-07) a montré que le niveau d'éducation était inversement associé à la prévalence de l'HTA chez les 35-74 ans et que l'association persistait après ajustement sur les facteurs comportementaux (activité physique, consommation d'alcool et de tabac) et l'IMC (OR diplôme universitaire versus études primaires = 0,67 [IC-95% 0,54–0,82])⁸⁵.

Par ailleurs, l'incidence de l'HTA a très peu été étudiée en France. Seules deux études ont analysé la relation entre SSE et incidence de l'HTA : la première date de la fin des années 90 (étude IHPAF) et rapporte une association entre le niveau d'éducation et l'incidence de l'HTA uniquement chez les femmes (7800 femmes dont 114 cas incidents), dans une population d'individus actifs⁸⁸. La seconde porte sur les participants de GAZEL, une cohorte d'employés fonctionnaires de la société Gaz et Electricité de France, suivis pendant 25 ans et pour lesquels un bas niveau social et de mauvaises conditions de travail sont fortement associés à une incidence plus élevée de l'HTA¹⁹⁹.

D'autre part, depuis le début des années 2000, un certain nombre d'études ont démontré une association entre niveau de défaveur du lieu de résidence et morbi-mortalité cardiovasculaire²⁰⁰ et bien qu'aucune méta-analyse n'ait été faite à ce jour, la relation entre le niveau de défaveur du lieu de résidence et le niveau de pression artérielle^{201,202}, la prévalence de l'HTA^{203,204} ou le risque d'HTA^{188,205,206} a également été rapportée en France et dans le monde.

b. Inégalités territoriales et HTA

Le constat de l'existence de variations spatiales de la pression artérielle et de la distribution de l'HTA est solidement établi. En effet, que ce soit grâce aux données du *Global Burden of Diseases*^{60,207} ou à d'autres travaux et revues de la littérature^{64–66,68,208,209}, il a été démontré que la prévalence de l'HTA différait entre les pays du monde, avec des prévalences aujourd'hui légèrement plus élevées dans les pays à niveau de revenu faible ou modéré que dans les pays à haut niveau de revenu⁶⁶, reflet d'une tendance qui s'est inversée depuis les années 70²¹⁰.

La prévalence de l'HTA ne varie pas seulement entre les pays mais également entre les régions d'un même pays. L'étude de ces variations infranationales a fait l'objet d'un nombre croissant de publications au cours des dernières années en Europe et particulièrement en Allemagne^{211–213}, au Royaume-Uni²¹⁴, en Afrique du Sud²¹⁵, en Afrique de l'Ouest^{216,217}, aux Etats-Unis^{75,218,219}, en Inde²²⁰, en Chine^{221,222} et entre milieux urbains et ruraux⁶⁹.

En France, seules trois études ont été menées (GAZEL et MONICA dans les années 90 puis MONA LISA en 2005-07) et ont démontré l'existence de disparités territoriales et d'un gradient nord-sud de prévalence de l'HTA. Dans GAZEL, les prévalences les plus élevées sont observées dans le nord et l'est de la France, et les plus faibles dans le sud-est et en Bretagne²²³. MONICA et MONA LISA, qui intègrent seulement trois villes françaises, trouvent une prévalence de l'HTA plus faible dans le sud (Toulouse) et plus élevée dans le nord (Lille) et l'est (Strasbourg) du pays^{82,85}. Des inégalités de prévalence de personnes traitées par médicaments antihypertenseurs ont également été décrites dans le rapport de la DREES sur l'état de santé de la population. Ainsi en 2014, les taux les plus élevés sont observés dans les régions Hauts-de-France (22,3%) et Grand Est (20,9%) ainsi qu'en Guadeloupe (20,4%) et en Normandie (20,0%). Les régions Corse (16,8%), Guyane (16,9%), Occitanie (17,5%), Provence-Alpes-Côte d'Azur (17,5%) et Bretagne (17,6%) affichent, au contraire, les taux de prévalence les plus bas⁴⁰.

D'autre part, des inégalités régionales ont aussi été relevées en France pour certains déterminants socioéconomiques de l'HTA comme le taux de pauvreté ou le taux de chômage, tous deux plus élevés dans la région Hauts-de-France⁴⁰.

Enfin, des disparités régionales ont été retrouvées pour certaines pathologies cardiovasculaires dont l'HTA est l'un des principaux facteurs de risque. Ainsi en 2011-2013, tous âges confondus, les taux standardisés de mortalité par AVC les plus élevés étaient observés dans les régions ultramarines, (La Réunion, Guadeloupe et Guyane avec respectivement 78,7 70,9 et 67,8/100 000) et, pour la métropole, dans les régions Hauts-de-France et Bretagne (respectivement 53,4 et 52,6/100 000). L'Île-de-France présentait le taux de mortalité le plus faible (37,5/100 000), plus de deux fois plus bas que celui observé à La Réunion²²⁴. Des disparités régionales similaires ont été observées pour les taux d'hospitalisation pour AVC ischémique²²⁵. L'étude MONICA a montré que la mortalité par maladie coronarienne était plus élevée à Lille et à Strasbourg qu'à Toulouse²²⁶. Enfin, le taux d'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée varie largement en France, les régions du nord et de l'est ainsi que l'Île-de-France ayant des taux de 10 à 40% plus élevés que le taux national²²⁷.

2. Hypothèses étiologiques

Le contexte social (système éducatif, institutions politiques, valeurs culturelles et sociétales) est à l'origine d'une stratification qui assigne les individus dans différents groupes sociaux¹⁵⁵. La catégorie sociale des individus les expose à une combinaison variable de contraintes et de ressources : à chaque position sociale correspond une exposition à un certain nombre de facteurs de risque et un niveau spécifique de ressources – matérielles, comportementales ou encore psychosociales. Ces différentiels d'exposition et de vulnérabilité agissent indépendamment ou de manière combinée et engendrent des différences sociales de santé²²⁸.

Plusieurs mécanismes interconnectés par lesquels l'environnement socioéconomique et géographique influence la survenue de l'HTA ont été décrits²²⁹.

D'abord, un cadre de vie et une situation personnelle socioéconomiquement défavorables peuvent influencer les comportements individuels identifiés à risque pour la santé cardiovasculaire. En effet, l'une des explications avancées à la question des mécanismes des ISS est celle de l'existence d'un gradient social des comportements de santé, c'est-à-dire une plus grande fréquence de comportements de santé néfastes pour la santé chez les personnes les moins socialement favorisées. Cela a été démontré pour certains facteurs comme l'obésité ou l'activité physique²³⁰. Plus largement, un SSE favorable et notamment un niveau d'éducation plus élevé permet d'être plus réceptif aux messages de prévention, d'intégrer plus facilement les normes médicales et d'avoir un accès plus facile aux services de santé. On considère également que l'éducation apporte les ressources nécessaires pour être en capacité de pouvoir maîtriser, au moins partiellement, sa vie dans un environnement présentant des contraintes, ce qui constitue la base de comportements ultérieurs, notamment dans le domaine de la santé¹⁵⁷. Toutefois les ISS persistent même après la prise en compte des facteurs de risque comportementaux classiques.

Ensuite, ces contraintes socioéconomiques individuelles ou contextuelles peuvent aussi favoriser l'apparition de certains troubles psychosociaux tels que le déséquilibre entre effort et récompense au travail, la discrimination raciale ou le manque de soutien social, et de certains troubles psychologiques comme l'anxiété, la dépression et le stress^{200,231,232}, via la production d'hormones (cortisol), l'inflammation systémique et l'hyperréactivité vasculaire²³³. L'ensemble de ces facteurs ont antérieurement été reconnus pour être associés à l'HTA^{95,99,202,234-238}.

Enfin, certaines caractéristiques physiques (l'absence d'espaces verts, la distance aux structures de soins, une faible accessibilité piétonnière), sociales (un niveau élevé d'insécurité) et environnementales (pollution atmosphérique, pollution sonore) de la zone géographique de résidence d'une personne, bien qu'en partie liées à son niveau socioéconomique individuel, ont été associées à une augmentation du risque d'HTA²³⁹⁻²⁴⁴.

Toutefois, aucun de ces mécanismes ne permet à lui seul d'expliquer les ISS, qui résultent plutôt de mécanismes combinés (Figure 9). La principale difficulté est de réussir à démêler les rôles et l'enchaînement de chaque facteur individuel ou contextuel car ils interagissent entre eux au cours de la vie. L'existence de périodes critiques en particulier in utero et pendant l'enfance²³³, l'accumulation des risques tout au long de la vie²⁴⁵, l'importance des trajectoires socioéconomiques – le contexte social et matériel des parents pouvant influencer l'état de santé de l'enfant – et la transmission intergénérationnelle des ISS via l'épigénétique sont autant d'éléments décrits dans la littérature qui permettent de progresser dans l'explication des inégalités de santé.

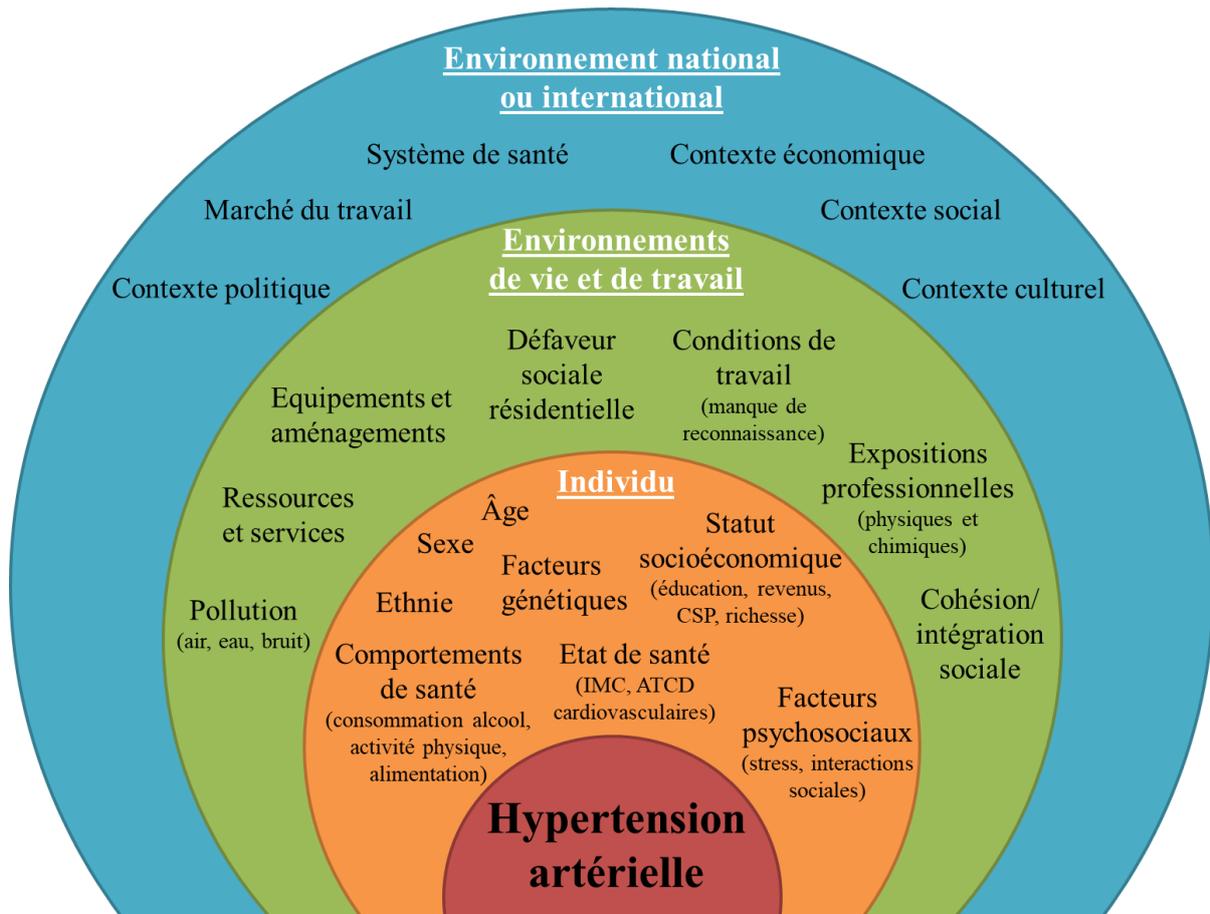


Figure 9 : Schéma conceptuel des mécanismes reliant le statut socioéconomique individuel et contextuel avec la survenue de l'HTA

IV. Problématique du travail de thèse

Les maladies chroniques représentent aujourd'hui un défi mondial. La France comme d'autres pays industrialisés fait face au vieillissement de sa population et le nombre d'individus atteints d'une ou plusieurs maladies chroniques ne cesse d'augmenter. Ces pathologies représentent une charge de plus en plus lourde à la fois pour les malades et pour le système de santé. Diminuer leur impact est devenu un enjeu important pour le pays et ceci passe notamment par la compréhension des facteurs de risque, leur prévention ou leur contrôle. Comme décrit en début de l'introduction, l'HTA est considérée comme le principal facteur de risque cardiovasculaire : elle touche près d'un adulte sur trois dans le monde et a été identifiée comme responsable de plus de 10 millions de décès en 2015^{66,246}. En France, c'est le facteur de risque qui contribue le plus à la charge globale de morbidité¹⁸.

Certains déterminants non modifiables de l'HTA comme le sexe, l'âge ou les antécédents familiaux ont déjà été mis au jour. D'autres déterminants, modifiables cette fois et donc au niveau desquels des actions concrètes de prévention pourraient être mises en place, ont aussi été identifiés comme certains facteurs comportementaux (qualité de l'alimentation, niveau d'activité physique) et anthropométrique (IMC). D'autre part, des associations entre déterminants socioéconomiques individuels (éducation, revenu) et plus récemment contextuels, qui reflètent l'environnement physique et social dans lequel les individus vivent et travaillent, avec le niveau de PA ont été établies et méritent d'être explorées et mieux comprises^{95,202}. Cependant, de fortes inégalités géographiques mais également socioéconomiques ont été décrites dans la littérature pour l'HTA^{64,118} et les mécanismes sous-jacents n'ont pas encore été clairement établis.

La question de la réduction des inégalités de santé et la recherche d'une justice sociale sont des préoccupations importantes dans les sphères politique et sociale françaises, illustrées notamment par l'inscription de la réduction des inégalités sociales et territoriales de santé comme l'un des objectifs majeurs de la Stratégie Nationale de Santé 2018- 2022¹²⁹. Mesurer les inégalités sociales et territoriales qui existent dans la population française, suivre leurs évolutions et comprendre ces inégalités ouvrirait des opportunités pour diminuer le fardeau des maladies chroniques, en particulier celui de l'HTA, et pourrait permettre la mise en place d'interventions ciblées et efficaces de prévention.

V. Objectifs

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'examiner et d'expliquer les inégalités territoriales et sociales dans l'HTA. Ce travail repose sur les données issues de la cohorte française CONSTANCES (2012-2015) et de la cohorte américaine HRS (*Health and Retirement Study*) (1992-2014).

Plus précisément, quatre objectifs spécifiques ont été développés :

- Le premier objectif est de décrire les inégalités territoriales de prévalence de l'HTA en France et de mesurer la contribution des déterminants comportementaux et socioéconomiques à ces variations.
- Le deuxième objectif est d'explorer les patterns d'associations entre statut socioéconomique et prévalence de l'HTA chez les hommes et chez les femmes en France.
- Le troisième objectif est d'examiner le rôle médiateur des déterminants comportementaux dans la relation entre l'éducation, indicateur socioéconomique individuel primordial, et la prévalence de l'HTA en France.
- Le dernier objectif est d'étudier l'incidence de l'HTA. Ne disposant pas encore des données longitudinales dans CONSTANCES, nous avons utilisé les données de la cohorte américaine HRS pour estimer l'influence des facteurs socioéconomiques sur l'incidence de l'HTA chez les plus de 50 ans aux Etats-Unis.

Ce manuscrit comporte sept chapitres. A la suite de ce premier chapitre introductif, le chapitre 2 décrit les cohortes utilisées pour réaliser les études ainsi que les méthodes statistiques mises en œuvre. Le chapitre 3 présente des analyses descriptives préliminaires conduites sur la population d'étude des volontaires de CONSTANCES. Le chapitre 4 s'intéresse aux inégalités territoriales de prévalence de l'HTA (objectif 1). Le chapitre 5 traite de l'impact des inégalités sociales sur la prévalence de l'HTA (objectifs 2 et 3). Le chapitre 6 présente l'étude de l'association entre déterminants socioéconomiques et incidence de l'HTA dans la cohorte HRS (objectif 4). Enfin, le chapitre 7 fait la synthèse des résultats obtenus au cours des différentes études et met ces résultats en perspective au regard des connaissances actuelles, et de leurs enjeux en termes de santé publique.

Références – Chapitre 1

1. Beevers G. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001;**322**(7291):912–916.
2. Waeber B, Brunner H-R, Burnier M, Cohn JN. Hypertension. In: Willerson JT, Wellens HJJ, Cohn JN, Holmes DR (eds) *Cardiovascular Medicine*. Springer, London; 2007. pp. 1833–70.
3. Touyz RM. Blood Pressure Regulation and Pathology. In Willis MS, Homeister JW, Stone JR (eds) *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. Elsevier; 2014.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash 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):1903–1913.
5. Kannel WB, Vasan RS, Levy D. Is the Relation of Systolic Blood Pressure to Risk of Cardiovascular Disease Continuous and Graded, or Are There Critical Values? *Hypertension*. 2003;**42**(4):453–456.
6. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l’hypertension artérielle chez l’adulte. 2016.
7. World Health Organization (WHO). A global brief on Hypertension; silent killer, global public health crisis. Geneva: World Health Organization (WHO); 2013.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2018;**71**(19):2199–2269.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;**39**(33):3021–3104.
10. Samson S, Ricordeau P, Pépin S, Tilly B, Weill A, Allemand H. Hypertension artérielle et facteur de risques associés : évolutions des traitements entre 2000 et 2006. *Points de Repère (CNAMTS)*. 2007;(10).
11. Denolle T, Asmar R, Bobrie G, et al. Recommandation de la Société Française d’HyperTension Artérielle (SFHTA): Mesure de la pression artérielle. 2018.
12. Clark L, Denby L, Pregibon D, et al. A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *J Chronic Dis*. 1987;**40**(7):671–81.
13. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic Hypotension Is a More Robust Predictor of Cardiovascular Events Than Nighttime Reverse Dipping in Elderly. *Hypertension*. 2010;**56**(1):56–61.
14. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;**34**(28):2159–2219.
15. Blacher J, Levy BI, Mourad J-J, Safar ME, Bakris G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet*. 2016;**388**(10043):530–532.
16. Mitchell GF. Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension*. 2014;**64**(1):13–18.

17. Hurtubise J, McLellan K, Durr K, Onasanya O, Nwabuko D, Ndisang JF. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;**18**(12):82.
18. Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare - Vizualisation Hub.
19. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;**387**(10022):957–967.
20. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017; **3**(4):235-250.
21. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;**271**(11):840–4.
22. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2013;**127**(1):e6–e245.
23. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017;**74**(10):1246.
24. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood Pressure and End-Stage Renal Disease in Men. *N Engl J Med.* 1996;**334**(1):13–18.
25. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;**351**:2310–2317.
26. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA.* 2017;**317**(2):165.
27. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. 2018. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ [Accessed July 28, 2019]
28. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015. *Lancet.* 2016;**388**:1659–724.
29. Comité français de lutte contre l’HTA (CFLHTA). FLAHS 2009: Les chiffres de l’hypertension; l’âge des artères; les traitements de l’HTA. 2009.
30. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;**37**(29):2315–2381.
31. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;**24**(11):987–1003.
32. World Health Organization (WHO), editor. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management risk of cardiovascular risk. Geneva; 2007.

33. World Health Organization (WHO), International Society of Hypertension (ISH). WHO/ISH Risk prediction charts for 14 WHO epidemiological sub-regions. 2007.
34. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;**117**(6):743–753.
35. Empana J, Tafflet M, Escolano S, et al. Predicting CHD risk in France: a pooled analysis of the D.E.S.I.R., Three City, PRIME, and SU.VI.MAX studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;**18**(2):175–185.
36. Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *Int J Cardiol*. 2014;**176**(1):211–218.
37. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular Risk Prediction: Basic Concepts, Current Status, and Future Directions. *Circulation*. 2010;**121**(15):1768–1777.
38. Kariuki JK, Stuart-Shor EM, Leveille SG, Hayman LL. Evaluation of the performance of existing non-laboratory based cardiovascular risk assessment algorithms. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;**13**(1):123.
39. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;**54**(14):1209–1227.
40. DREES, Santé Publique France. L'état de santé de la population en France. 2017.
41. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html [Accessed July 30, 2019]
42. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. Brussels, Sophia Antipolis: European Heart Network, European Society of Cardiology; 2012. Available from: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/pressreleases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf [Accessed May 18, 2019]
43. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;**4880**(6):373.
44. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management. *Circ Res*. 2015;**116**(6):925–936.
45. Haute Autorité de Santé. Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. 2013.
46. Girerd X, Hanon O, Pannier B, Mourad JJ, Vaïsse B. Déterminants de l'hypertension artérielle contrôlée chez les sujets traités par antihypertenseurs en France : enquête FLAHS 2015. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016;**65**(3):219–222.
47. Girerd X, Hanon O, Vaïsse B. Évolutions dans la prise en charge de l'HTA et des facteurs de risque cardio-vasculaire en France entre 2007 et 2017. *Bull Acad Natle Méd*. 2018;**202**(7):1541–1548.
48. ONTARGET investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;**358**(15):1547–1559.

49. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;**338**(1):b1665–b1665.
50. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, Lima J de. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int*. 1975;**8**(5):325–333.
51. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk: *J Hypertens*. 2011;**29**(3):610–618.
52. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circulation*. 2009;**120**(16):1598–1605.
53. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of Decline in Medication Adherence: Results From the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults. *Hypertension*. 2011;**58**(5):804–810.
54. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;**336**(7653):1114–1117.
55. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;**55**(2):399–407.
56. EFPIA. Health & Growth - Evidence Compendium. 2013.
57. Mennini FS, Marcellusi A, Schulenburg JMG von der, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ*. 2015;**16**(1):65–72.
58. Rodgers JE. Sacubitril/Valsartan: The Newest Addition to the Toolbox for Guideline-Directed Medical Therapy of Heart Failure. *Am J Med*. 2017;**130**(6):635–639.
59. Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 2015;**116**(6):1074–1095.
60. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;**390**(10100):1345–1422.
61. Blacher J, Halimi J-M, Hanon O, et al. Prise en charge de l’hypertension artérielle de l’adulte. Recommandations 2013 de la Société française d’hypertension artérielle. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2013;**62**(3):132–138.
62. Labarthe G (DREES). Les consultations et visites des médecins généralistes - Un essai de typologie. *Etudes et Résultats n°315*. 2004.
63. NCD Risk Factor Collaboration. 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;**389**(10064):37–55.
64. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;**365**(9455):217–23.

65. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5· 4 million participants. *Lancet*. 2011;**377**(9765):568–577.
66. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;**134**(6):441–450.
67. Zhou B, Danaei G, Stevens GA, et al. 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;**394**(10199):639–651.
68. Ibrahim MM, Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012;**380**(9841):611–619.
69. Chow CK. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;**310**(9):959.
70. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1988;**78**(6):676–679.
71. Cornoni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 1989;**149**(4):780–788.
72. Pereira M, Lunet N, Paulo C, Severo M, Azevedo A, Barros H. Incidence of hypertension in a prospective cohort study of adults from Porto, Portugal. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;**12**(1):114.
73. Prabhakaran D, Jeemon P, Ghosh S, et al. Prevalence and incidence of hypertension: Results from a representative cohort of over 16,000 adults in three cities of South Asia. *Indian Heart J*. 2017;**69**(4):434–441.
74. Diez-Roux AV, Chambless L, Merkin SS, et al. Socioeconomic Disadvantage and Change in Blood Pressure Associated With Aging. *Circulation*. 2002;**106**(6):703–710.
75. Levine DA, Lewis CE, Williams OD, et al. Geographic and Demographic Variability in 20-Year Hypertension Incidence: The CARDIA Study. *Hypertension*. 2011;**57**(1):39–47.
76. Gaudemaris R de, Lang T, Chatellier G, et al. Socioeconomic Inequalities in Hypertension Prevalence and Care: The IHPAF Study. *Hypertension*. 2002;**39**(6):1119–1125.
77. Brindel P, Hanon O, Dartigues J-F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study: *J Hypertens*. 2006;**24**(1):51–58.
78. Ragot S, Sosner P, Dievart F, Herpin D. Prevalence and management of uncontrolled hypertension in French patients aged over 80 years. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;**107**(4):236–244.
79. Atallah A, Kelly-Irving M, Ruidavets J-B, Gaudemaris R de, Inamo J, Lang T. Prévalence et prise en charge de l'hypertension artérielle en Guadeloupe, France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2008;**49–50**:486–89.
80. Inamo J, Atallah A, Ozier-Lafontaine N, et al. Existe-t-il des spécificités dans la prévalence et la prise en charge de l'hypertension artérielle aux Antilles-Guyane par rapport à la France métropolitaine ? *Bull Epidémiol Hebd*. 2008;**49–50**:489–92.

81. WHO MONICA Project Principal Invest. The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988;**41**(2):105–114.
82. Marques-Vidal P, Arveiler D, Amouyel P, Bingham A, Ferrières J. Sex differences in awareness and control of hypertension in France: *J Hypertens*. 1997;**15**(11):1205–1210.
83. Marques-Vidal P, Ruidavets J-B, Amouyel P, et al. Change in cardiovascular risk factors in France, 1985–1997. *Eur J Epidemiol*. 2004;**19**(1):25–32.
84. Baek T-H, Lee H-Y, Lim N-K, Park H-Y. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension incidence: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health*. 2015;**15**(1).
85. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study: *J Hypertens*. 2011;**29**(1):43–50.
86. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, Peretti C de. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;**19**(2):213–220.
87. Perrine A-L, Lecoffre 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.
88. Radi S, Lang T, Lauwers-Cancès V, et al. One-year hypertension incidence and its predictors in a working population: the IHPAF study. *J Hum Hypertens*. 2004;**18**(7):487–494.
89. Meneton P, Heudes D, Bertrais S, et al. High incidence of hypertension in middle-aged French adults in the late 1990s. *J Hum Hypertens*. 2008;**22**(3):211–214.
90. Thomas F, Bean K, London G, Danchin N, Pannier B. Incidence de l’hypertension artérielle dans la population française de plus de 60 ans. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;**61**(3):140–144.
91. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, et al. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l’hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008;**49**:478–483.
92. Girerd X, Hanon O, Pannier B, Vaïsse B, Mourad J-J. Évolution dans l’usage des traitements antihypertenseurs en France entre 2002 et 2012 : enquêtes FLAHS. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2013;**62**(3):210–214.
93. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, 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):937–52.
94. O’Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul;**376**(9735):112–123.
95. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;**386**(9995):801–812.
96. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet*. 2017;**49**(3):403–415.

97. Bruno RM, Faconti L, Taddei S, Ghiadoni L. Birth weight and arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2015;**30**(4):398-402.
98. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension: Part I: Definition and Etiology. *Circulation.* 2000;**101**(3):329–335.
99. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet.* 1994;**344**(8915):101–6.
100. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2003;**42**(5):878–884.
101. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013 **23**;2(1):e004473.
102. He FJ, Burnier M, MacGregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2011;**32**(24):3073–3080.
103. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988;**297**(6644):319–328.
104. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24-hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ.* 1996;**312**(7041):1249–1253.
105. He F, Li J, MacGregor G. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;**4**.
106. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, et al. Individual Blood Pressure Responses to Changes in Salt Intake: Results From the DASH-Sodium Trial. *Hypertension.* 2003;**42**(4):459–467.
107. World Health Organization (WHO). Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2012.
108. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest Salt Reduction Lowers Blood Pressure and Albumin Excretion in Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Trial. *Hypertension.* 2016;**67**(6):1189–1195.
109. Doménech M, Roman P, Lapetra J, et al. Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids: One-Year Randomized, Clinical Trial. *Hypertension.* 2014;**64**(1):69–76.
110. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2014;**371**(7):612–623.
111. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2014;**349**(6):g4164–g4164.
112. Santé Publique France. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes. 2019.
113. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association Between Smoking and Blood Pressure: Evidence From the Health Survey for England. *Hypertension.* 2001;**37**(2):187–193.

114. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;**322**(7):642.
115. Oktay AA, Akturk HK, Jahangir E. Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat. *Curr Opin Cardiol*. 2016;**31**(4):402–409.
116. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res*. 2018;**41**(6):389–393.
117. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet*. 2012;**380**(9841):601–610.
118. Leng B, Jin Y, Li G, Chen L, Jin N. Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;**33**(2):221–229.
119. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. *Am J Public Health*. 2013;**103**(3):e61–e71.
120. Black MH, Zhou H, Sacks DA, et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens*. 2016;**34**(4):728–735.
121. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens*. 1997;**15**(10):1063–8.
122. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective Study of Oral Contraceptives and Hypertension Among Women in the United States. *Circulation*. 1996;**94**(3):483–489.
123. Guichard A, Potvin L. Pourquoi s'intéresser aux inégalités sociales de santé? *Réduire les inégalités sociales en santé*. INPES. Saint-Denis; 2010.
124. Whitehead M, Dahlgren G. Concepts and principles for tackling social inequities in health: Levelling up Part 1. WHO Collaborating Center for policy research on social determinants of health (ed.). WHO Europe; 2006.
125. Graunt J. Natural and Political Observations Made Upon the Bills of Mortality. London; 1662.
126. Villermé L-M. Rapport sur un ouvrage intitulé : 'Recherches statistiques sur la ville de Paris et le département de la Seine (volume In-8)', et considérations sur la mortalité dans la même ville. *Bulletins de la Société Médicale d'Emulation*. 1822;1–41.
127. Villermé L-M. De la mortalité dans les divers quartiers de la ville de Paris, et des causes qui la rendent très différente dans plusieurs d'entre eux, ainsi que dans les divers quartiers de beaucoup de grandes villes. *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*. 1830;**3**:294–341.
128. Black D, Morris J, Smith C, Townsend P. Inequalities in Health: report of a Working Party. London: Department of Health and Social Security; 1980.
129. Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie Nationale de Santé 2018-2022. 2017.
130. Leclerc A, Kaminski M, Lang T. Inégaux face à la santé : Du constat à l'action. La Découverte. Paris; 2008.
131. Mackenbach JP, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med*. 2008;**358**(23):2468–81.

132. Mackenbach JP, Kulhánová I, Menvielle G, et al. Trends in inequalities in premature mortality: a study of 3.2 million deaths in 13 European countries. *J Epidemiol Community Health*. 2015;**69**(3):207–217.
133. Marmot M. Social determinants of health inequalities. *Lancet*. 2005;**365**(9464):1099–104.
134. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling T, Taylor S, on behalf of the Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet*. 2008;**372**(9650):1661–69.
135. Marmot M, Bell R, Goldblatt P. Action on the social determinants of health. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2013;**61**:S127–S132.
136. Marmot M, Bell R. Fair society, healthy lives. *Public Health*. 2012;**126**(Suppl 1):S4–S10.
137. Valero-Elizondo J, Hong JC, Spatz ES, et al. Persistent socioeconomic disparities in cardiovascular risk factors and health in the United States: Medical Expenditure Panel Survey 2002–2013. *Atherosclerosis*. 2018;**269**:301–305.
138. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. 2009.
139. Blanpain N. L'espérance de vie par niveau de vie : chez les hommes, 13 ans d'écart entre les plus aisés et les plus modestes. *Insee première N° 1687*. 2018.
140. Cambois E, Laborde C, Robine J-M. La 'double peine' des ouvriers : plus d'années d'incapacité au sein d'une vie plus courte. *Population & Sociétés*. 2008;**441**.
141. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;**140**(11):e596–e646.
142. Vigneron E. Distance et santé : la question de la proximité des soins. Paris: Presses Universitaires de France; 2001.
143. World Health Organization (WHO). World health statistics 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
144. Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, et al. Inequalities in Life Expectancy Among US Counties, 1980 to 2014: Temporal Trends and Key Drivers. *JAMA Intern Med*. 2017;**177**(7):1003.
145. Singh GK, Azuine R, Siahpush M, Williams S. Widening Geographical Disparities in Cardiovascular Disease Mortality in the United States, 1969-2011. *Int J MCH AIDS*. 2015;**3**(2):134–149.
146. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;**383**(9913):245–255.
147. Vigneron E. Inégalités de santé, inégalités de soins dans les territoires français. *Bull Acad Natl Med*. 2012;**196**(4–5):939–952.
148. Marmot M, Allen J, Goldblatt P, et al. Fair society, healthy lives: the Marmot Review. London: Institute of Health Equity; 2010.

149. Commission on Social Determinants of Health (CSDH). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva: World Health Organization; 2008.
150. Mackenbach JP, Kulhánová I, Bopp M, et al. Variations in the relation between education and cause-specific mortality in 19 European populations: A test of the “fundamental causes” theory of social inequalities in health. *Soc Sci Med*. 2015;**127**:51–62.
151. Link B, Phelan J. Social Conditions as Fundamental Causes of Disease. *J Health Soc Behav*. 1995;**Spec No**:80–94.
152. Phelan JC, Link BG, Tehranifar P. Social Conditions as Fundamental Causes of Health Inequalities: Theory, Evidence, and Policy Implications. *J Health Soc Behav*. 2010;**51**(1_suppl):S28–S40.
153. Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol*. 2001;**30**(4):668–677.
154. Diderichsen F, Evans T, Whitehead M. The social basis of disparities in health. In *Challenging Inequities in Health - from ethics to action*. New York: Oxford University Press; 2001; pp. 37-43.
155. Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Social Determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and Practice). Geneva: World Health Organization; 2010.
156. Chaix B, Boëlle P-Y, Guilbert P, Chauvin P. Area-level determinants of specialty care utilization in France: a multilevel analysis. *Public Health*. 2005;**119**(2):97–104.
157. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Indicateurs de suivi de l'évolution des inégalités sociales de santé dans les systèmes d'information en santé. 2013.
158. Lang T. Les inégalités sociales de santé. *Actualité et dossier en santé publique (ADSP)*. 2010;(73):7–57.
159. Irwin L, Siddiqi A, Hertzman C. Early child development: a powerful equalizer. Final report for the World Health Organization's Commission on the Social Determinants of Health. Vancouver: Human Early Learning Partnership; 2007.
160. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002;**31**(2):285–293.
161. Graham H. Building an inter-disciplinary science of health inequalities: the example of lifecourse research. *Soc Sci Med*. 2002;**55**(11):2005–2016.
162. Karimi M, Geoffroy-Perez B, Fouquet A, Latouche A, Rey G. Socioprofessional trajectories and mortality in France, 1976–2002: a longitudinal follow-up of administrative data. *J Epidemiol Community Health*. 2015;**69**(4):339–346.
163. Lang T, Kelly-Irving M, Delpierre C. Inégalités sociales de santé : du modèle épidémiologique à l'intervention. Enchaînements et accumulations au cours de la vie. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2009;**57**(6):429–435.
164. Singh-Manoux A, Clarke P, Marmot M. Multiple measures of socio-economic position and psychosocial health: proximal and distal measures. *Int J Epidemiol*. 2002;**31**(6):1192–1199.

165. Galobardes B, Morabia A, Bernstein MS. Diet and socioeconomic position: does the use of different indicators matter? *Int J Epidemiol*. 2001;**30**(2):334–340.
166. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring Social Class in US Public Health Research: Concepts, Methodologies, and Guidelines. *Annu Rev Public Health*. 1997;**18**(1):341–378.
167. Oakes J, Andrade K. The Measurement of Socioeconomic Status. In *Oakes JM, Kaufman JS (Eds), Methods in Social Epidemiology*. 2nd edition. USA: Jossey-Bass; 2017.
168. Galobardes B. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health*. 2006;**60**(1):7–12.
169. Kawachi I, Berkman LF. *Neighborhoods and Health*. New York: Oxford University Press; 2003.
170. Diez-Roux AV. Investigating Neighborhood and Area Effects on Health. *Am J Public Health*. 2001;**91**(11):1783–1789.
171. Diez-Roux AV, Kiefe CI, Jacobs DR, et al. Area Characteristics and Individual-Level Socioeconomic Position Indicators in Three Population-Based Epidemiologic Studies. *Ann Epidemiol*. 2001;**11**(6):395–405.
172. Townsend P. Deprivation. *J Soc Policy*. 1987;**16**(2):125–146.
173. Carstairs V. Deprivation indices: their interpretation and use in relation to health. *J Epidemiol Community Health*. 1995;**49**(Suppl 2):S3-8.
174. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;**9**:33.
175. Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. 2012;**66**(11):982–989.
176. Havard S, Deguen S, Bodin J, Louis K, Laurent O, Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc Sci Med*. 2008;**67**(12):2007–2016.
177. Lalloué B, Monnez J-M, Padilla C, et al. A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health*. 2013;**12**(1):21.
178. Colhoun H, Hemingway H, Poulter N. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens*. 1998;**12**(2):91–110.
179. Grotto I, Huerta M, Sharabi Y. Hypertension and socioeconomic status. *Curr Opin Cardiol*. 2008;**23**(4):335–339.
180. Palafox B, McKee M, Balabanova D, et al. Wealth and cardiovascular health: a cross-sectional study of wealth-related inequalities in the awareness, treatment and control of hypertension in high-, middle- and low-income countries. *Int J Equity Health*. 2016;**15**(1):199.
181. Tang KL, Rashid R, Godley J, Ghali WA. Association between subjective social status and cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2016;**6**(3):e010137.
182. Busingye D, Arabshahi S, Subasinghe AK, Evans RG, Riddell MA, Thrift AG. Do the socioeconomic and hypertension gradients in rural populations of low- and middle-income

- countries differ by geographical region? A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;**43**(5):1563–1577.
183. Ali MK, Bhaskarapillai B, Shivashankar R, et al. Socioeconomic status and cardiovascular risk in urban South Asia: The CARRS Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;**23**(4):408–419.
 184. Stringhini S, Forrester TE, Plange-Rhule J, et al. The social patterning of risk factors for noncommunicable diseases in five countries: evidence from the modeling the epidemiologic transition study (METS). *BMC Public Health.* 2016;**16**(1):956.
 185. Clougherty JE, Eisen EA, Slade MD, Kawachi I, Cullen MR. Workplace status and risk of hypertension among hourly and salaried aluminum manufacturing employees. *Soc Sci Med.* 2009;**68**(2):304–313.
 186. Leigh JP, Du J. Are low wages risk factors for hypertension? *Eur J Public Health.* 2012;**22**(6):854–859.
 187. Park CS, Ha KH, Kim HC, Park S, Ihm SH, Lee H-Y. The Association between Parameters of Socioeconomic Status and Hypertension in Korea: the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Korean Med Sci.* 2016;**31**(12):1922–1928.
 188. McDoom MM, Palta P, Vart P, et al. Late life socioeconomic status and hypertension in an aging cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Hypertens.* 2018;**36**(6):1382–1390.
 189. Glover LM, Cain-Shields LR, Wyatt SB, Gebreab SY, Diez-Roux AV, Sims M. Life Course Socioeconomic Status and Hypertension in African American Adults: The Jackson Heart Study. *American Journal of Hypertension.* 2020;**33**(1):84-91.
 190. Matthews KA, Kiefe CI, Lewis CE, Liu K, Sidney S, Yunis C. Socioeconomic Trajectories and Incident Hypertension in a Biracial Cohort of Young Adults. *Hypertension.* 2002;**39**(3):772–776.
 191. Conen D, Glynn RJ, Ridker PM, Buring JE, Albert MA. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. *Eur Heart J.* 2009;**30**(11):1378–1384.
 192. Vathesatogkit P, Woodward M, Tanomsup S, et al. Long-term effects of socioeconomic status on incident hypertension and progression of blood pressure. *J Hypertens.* 2012;**30**(7):1347–1353.
 193. Vijayaraghavan M, Kushel MB, Vittinghoff E, et al. Housing Instability and Incident Hypertension in the CARDIA Cohort. *J Urban Health.* 2013;**90**(3):427–441.
 194. Oshio T, Kan M. Educational level as a predictor of the incidences of non-communicable diseases among middle-aged Japanese: a hazards-model analysis. *BMC Public Health.* 2019;**19**(1):852.
 195. Guimarães JMN, Griep RH, Clarke PJ, et al. Intragenerational Social Mobility and Changes in Blood Pressure: Longitudinal Analysis From the ELSA-Brasil Study. *Am J Hypertens.* 2018;**31**(6):672–678.
 196. Hajat A, Kaufman JS, Rose KM, Siddiqi A, Thomas JC. Do the wealthy have a health advantage? Cardiovascular disease risk factors and wealth. *Soc Sci Med.* 2010;**71**(11):1935–1942.
 197. Thawornchaisit P, Looze F de, Reid CM, Seubsman S, Sleight AC. Health risk factors and the incidence of hypertension: 4-year prospective findings from a national cohort of 60 569 Thai Open University students. *BMJ Open.* 2013;**3**(6):e002826.

198. Rumball-Smith J, Nandi A, Kaufman JS. Working and hypertension: gaps in employment not associated with increased risk in 13 European countries, a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014;**14**(1):536.
199. Meneton P, Hoertel N, Wiernik E, et al. Work environment mediates a large part of social inequalities in the incidence of several common cardiovascular risk factors: Findings from the Gazel cohort. *Soc Sci Med*. 2018;**216**:59–66.
200. Mestral C de, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2017;**19**(11):115.
201. Chaix B, Bean K, Leal C, et al. Individual/Neighborhood Social Factors and Blood Pressure in the RECORD Cohort Study: Which Risk Factors Explain the Associations? *Hypertension*. 2010;**55**(3):769–775.
202. Chaix B, Ducimetière P, Lang T, et al. Residential environment and blood pressure in the PRIME Study: is the association mediated by body mass index and waist circumference? *J Hypertens*. 2008;**26**(6):1078–1084.
203. Fan AZ, Strasser SM, Zhang X, Fang J, Crawford CG. State Socioeconomic Indicators and Self-Reported Hypertension Among US Adults, 2011 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Prev Chronic Dis*. 2015;**12**:E27.
204. Keita AD, Judd SE, Howard VJ, Carson AP, Ard JD, Fernandez JR. Associations of neighborhood area level deprivation with the metabolic syndrome and inflammation among middle- and older- age adults. *BMC Public Health*. 2014;**14**(1):1319.
205. Cozier YC, Palmer JR, Horton NJ, Fredman L, Wise LA, Rosenberg L. Relation Between Neighborhood Median Housing Value and Hypertension Risk Among Black Women in the United States. *Am J Public Health*. 2007;**97**(4):718–724.
206. Claudel SE, Adu-Brimpong J, Banks A, et al. Association between neighborhood-level socioeconomic deprivation and incident hypertension: A longitudinal analysis of data from the Dallas heart study. *Am Heart J*. 2018;**204**:109–118.
207. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;**380**(9859):2224–2260.
208. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;**289**(18):2363–69.
209. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2013;**3**(8):e003423.
210. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, et al. 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;**389**(10064):37–55.
211. Kauhl B, Maier W, Schweikart J, Keste A, Moskwyn M. Exploring the small-scale spatial distribution of hypertension and its association to area deprivation based on health insurance claims in Northeastern Germany. *BMC Public Health*. 2018;**18**(1):121.

212. Diederichs C, Neuhauser H. Regional variations in hypertension prevalence and management in Germany: results from the German Health Interview and Examination Survey (DEGS1). *J Hypertens*. 2014;**32**(7):1405–1414.
213. Meisinger C, Heier M, Völzke H, et al. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany: *J Hypertens*. 2006;**24**(2):293–299.
214. Bruce NG, Cook DG, Shaper AG, Thomson AG. Geographical variations in blood pressure in British men and women. *J Clin Epidemiol*. 1990;**43**(4):385–398.
215. Weimann A, Dai D, Oni T. A cross-sectional and spatial analysis of the prevalence of multimorbidity and its association with socioeconomic disadvantage in South Africa: A comparison between 2008 and 2012. *Soc Sci Med*. 2016;**163**:144–156.
216. Vialard L, Squiban C, Riveau G, et al. Toward a Socio-Territorial Approach to Health: Health Equity in West Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;**14**(1):106.
217. Zeba A, Yaméogo M, Tougouma S, Kassié D, Fournet F. Can Urbanization, Social and Spatial Disparities Help to Understand the Rise of Cardiometabolic Risk Factors in Bobo-Dioulasso? A Study in a Secondary City of Burkina Faso, West Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;**14**(4):378.
218. Liu L, Núñez AE, Yu X, Yin X, Eisen HJ, for Urban Health Research Group. Multilevel and Spatial–Time Trend Analyses of the Prevalence of Hypertension in a Large Urban City in the USA. *J Urban Health*. 2013;**90**(6):1053–1063.
219. Schootman M, Chien L, Yun S, Pruitt SL. Explaining large mortality differences between adjacent counties: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016;**16**(1):681.
220. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Theilmann M, et al. Diabetes and Hypertension in India: A Nationally Representative Study of 1.3 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2018;**178**(3):363–372.
221. Li Y, Wang L, Feng X, et al. Geographical variations in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in China: findings from a nationwide and provincially representative survey. *J Hypertens*. 2018;**36**(1):178–187.
222. Wang X, Bots ML, Yang F, Hoes AW, Vaartjes I. Prevalence of hypertension in China: a systematic review and meta-regression analysis of trends and regional differences. *J Hypertens*. 2014;**32**(10):1919–1927.
223. Dang Tran P, Leclerc A, Chastang JF, Goldberg M. Regional disparities in cardiovascular risk factors in France: a five-year analysis of the GAZEL cohort. *Eur J Epidemiol*. 1998;**14**:535–543.
224. Lecoffre C, Peretti C de, Gabet A, et al. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(5):95–100.
225. Lecoffre C, Peretti C de, Gabet A, et al. L'accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(5):84–94.
226. Lang T. Trends and geographical disparities in coronary heart disease in France: are results concordant when different definitions of events are used? *Int J Epidemiol*. 1999;**28**(6):1050–1058.
227. French biomedicine agency. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) - annual report. 2013.

228. Moleux M, Schaetzel F, Scotton C. Les inégalités sociales de santé : déterminants sociaux et modèles d'action. Paris : Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS); 2011. Report No. RM2011-061P.
229. Lang T, Lepage B, Schieber A-C, Lamy S, Kelly-Irving M. Social Determinants of Cardiovascular Diseases. *Public Health Rev.* 2011;**33**(2):601–622.
230. Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT. Why do poor people behave poorly? Variation in adult health behaviours and psychosocial characteristics by stages of the socioeconomic lifecourse. *Soc Sci Med.* 1997;**44**(6):809–819.
231. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease: Central links between stress and SES. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;**1186**(1):190–222.
232. Seeman T, Epel E, Gruenewald T, Karlamangla A, McEwen BS. Socio-economic differentials in peripheral biology: Cumulative allostatic load: SES peripheral biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;**1186**(1):223–239.
233. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, et al. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;**132**(9):873–898.
234. Oksanen T, Kawachi I, Kouvonen A, et al. Workplace Social Capital and Adherence to Antihypertensive Medication: A Cohort Study. *PLoS ONE.* 2011;**6**(9):e24732.
235. Babu GR, Jotheeswaran A, Mahapatra T, et al. Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med.* 2014;**71**(3):220–227.
236. Brondolo E, Love EE, Pencille M, Schoenthaler A, Ogedegbe G. Racism and Hypertension: A Review of the Empirical Evidence and Implications for Clinical Practice. *Am J Hypertens.* 2011;**24**(5):518–529.
237. Nabi H, Chastang J-F, Lefèvre T, et al. Trajectories of Depressive Episodes and Hypertension Over 24 Years: The Whitehall II Prospective Cohort Study. *Hypertension.* 2011;**57**(4):710–716.
238. Lamy S, De Gaudemaris R, Lepage B, et al. Psychosocial and organizational work factors and incidence of arterial hypertension among female healthcare workers: results of the Organisation des Soins et Santé des Soignants cohort. *J Hypertens.* 2014;**32**(6):1229–1236.
239. Diez-Roux AV, Mujahid MS, Hirsch JA, Moore K, Moore LV. The impact of neighborhoods on cardiovascular risk: the MESA Neighborhood Study. *Glob Heart.* 2016;**11**(3):353–363.
240. Mujahid MS, Diez-Roux AV, Cooper RC, Shea S, Williams DR. Neighborhood Stressors and Race/Ethnic Differences in Hypertension Prevalence (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Hypertens.* 2011;**24**(2):187–193.
241. Alperovitch A, Lacombe J-M, Hanon O, et al. Relationship Between Blood Pressure and Outdoor Temperature in a Large Sample of Elderly Individuals: The Three-City Study. *Arch Intern Med.* 2009;**169**(1):75–80.
242. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. “Environmental Hypertensionology” The Effects of Environmental Factors on Blood Pressure in Clinical Practice and Research: Effects of Environmental Factors on BP. *J Clin Hypertens.* 2011;**13**(11):836–842.

243. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, et al. Hypertension and Exposure to Noise Near Airports: the HYENA Study. *Environ Health Perspect.* 2008;**116**(3):329–333.
244. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H, et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens.* 2017;**11**(11):709–715.
245. Singh-Manoux A. Socioeconomic trajectories across the life course and health outcomes in midlife: evidence for the accumulation hypothesis? *Int J Epidemiol.* 2004;**33**(5):1072–1079.
246. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;**388**(10053):1659-724.

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

Ce chapitre a pour objectif de décrire la cohorte française CONSTANCES et la cohorte américaine HRS sur lesquelles s'appuie cette thèse et de présenter les différentes variables recueillies et exploitées dans ce travail, ainsi que les méthodologies statistiques utilisées pour répondre aux questions de recherche.

I. La cohorte CONSTANCES

1. Présentation de la cohorte

La cohorte CONSTANCES, ou cohorte des CONSulTANts des Centres d'Examen de Santé, est la plus grande cohorte épidémiologique en population générale française et compte également parmi les plus grandes mondiales. Menée dans le cadre d'un partenariat avec la CNAMTS et la CNAV (Caisse nationale d'assurance vieillesse) et labellisée infrastructure nationale en biologie et santé par les Investissements d'Avenir, CONSTANCES est à la fois un instrument scientifique qui vise à faciliter la recherche dans de nombreuses disciplines de santé et un instrument de surveillance et d'évaluation des objectifs nationaux de santé publique utilisable par les autorités de santé. Un intérêt particulier est porté à l'étude des déterminants sociaux de la santé.

L'inclusion des volontaires dans CONSTANCES se fait par tirage au sort. Sont éligibles l'ensemble des personnes âgées de 18 à 69 ans affiliées au régime général de l'Assurance maladie et résidant dans les départements où sont implantés les 21 Centres d'Examens de Santé (CES) de la sécurité sociale partenaires (Figure 10). En particulier, sont exclus les agriculteurs et les entrepreneurs, affiliés à d'autres assurances. Le tirage au sort est effectué par sondage stratifié avec probabilités inégales, en surreprésentant les individus ayant une probabilité de non volontariat plus forte en fonction des variables usuelles que sont l'âge, le sexe et la CSP. Les personnes tirées au sort reçoivent à leur domicile un courrier d'information ainsi qu'un document leur demandant leur accord pour participer à la cohorte. Les participants ayant donné leur accord sont alors convoqués dans le CES le plus proche de leur domicile pour bénéficier d'un examen médical complet (mesures anthropométriques, physiologiques et biologiques). Une biobanque constituée des prélèvements sanguins et d'urine est en construction et compte aujourd'hui près de 12 000 échantillons. Les participants sont également invités à remplir un questionnaire détaillé collectant des informations sur les caractéristiques démographiques, la situation familiale, le SSE, les habitudes de vie (alimentation, consommation de tabac et d'alcool, activité physique...), les facteurs professionnels, ainsi que les antécédents médicaux personnels et familiaux.

L'inclusion a débuté en 2012. Le taux de participation était de 7,4% en 2012-2013¹, du même ordre que ceux des cohortes ayant recours à l'inclusion volontaire (par exemple, 5,5% pour la UK Biobank²). L'objectif ambitieux de recrutement des 200 000 volontaires âgés de 18 à 69 ans a été atteint au premier trimestre 2019.

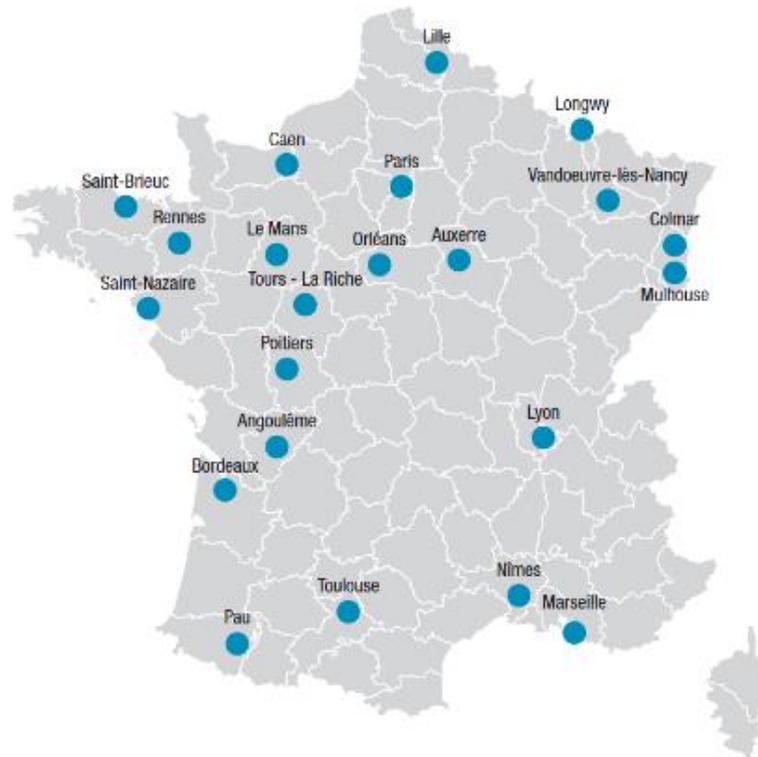


Figure 10 : Répartition des CES partenaires sur le territoire national

Un des atouts majeurs de CONSTANCES est le chaînage des données cliniques et sociodémographiques recueillies à l'inclusion avec celles d'autres bases de données nationales. En effet, les données de chaque participant de CONSTANCES qui a donné son consentement spécifique (98% du total des inclus) sont appariées aux bases de la CNAV pour recueillir ses événements socioprofessionnels, et au SNDS (Système National des Données de Santé), pour recueillir ses données de remboursement de santé (en particuliers les médicaments) et d'hospitalisation. Cet appariement permet donc la collecte d'informations supplémentaires lors de l'inclusion ainsi qu'un suivi des événements socioprofessionnels et de santé dans le temps. Pour compléter le suivi, des questionnaires annuels sont envoyés aux volontaires et ces derniers sont aussi invités à retourner au CES pour un nouveau bilan médical tous les cinq ans.

D'un point de vue réglementaire, CONSTANCES a reçu l'avis favorable du CCTIRS (Comité Consultatif pour le Traitement des Informations Relatives à la Santé – demande n°10.628) ainsi que l'autorisation de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés – demande d'autorisation n°910486). Le Comité d'Evaluation Ethique de l'INSERM (IRB00003888) a également approuvé le projet CONSTANCES.

2. Définition de l'hypertension artérielle dans CONSTANCES

a. Les sources de données à disposition

Trois sources d'information sont disponibles dans CONSTANCES pour déterminer le statut vis-à-vis de l'HTA : la mesure de la PA, les données de remboursement de médicaments antihypertenseurs et la déclaration d'antécédent personnel d'HTA.

La PA est mesurée lors de la visite médicale d'inclusion au CES par des professionnels de santé formés et selon un Protocole Opérateur Standardisé (POS). Les appareils de mesure automatique (OMRON® 705CP-II ou OMRON® 705IT) avec des brassards de taille adaptée à la morphologie du bras sont fournis, calibrés et inspectés annuellement par l'équipe CONSTANCES. La mesure de la PA est réalisée à trois reprises en position allongée après cinq minutes de repos. La première mesure est prise sur le bras droit, la seconde sur le bras gauche, et la troisième sur le bras ayant présenté les plus hauts chiffres lors de la première mesure (bras de référence) à une minute d'intervalle (Figure 11).

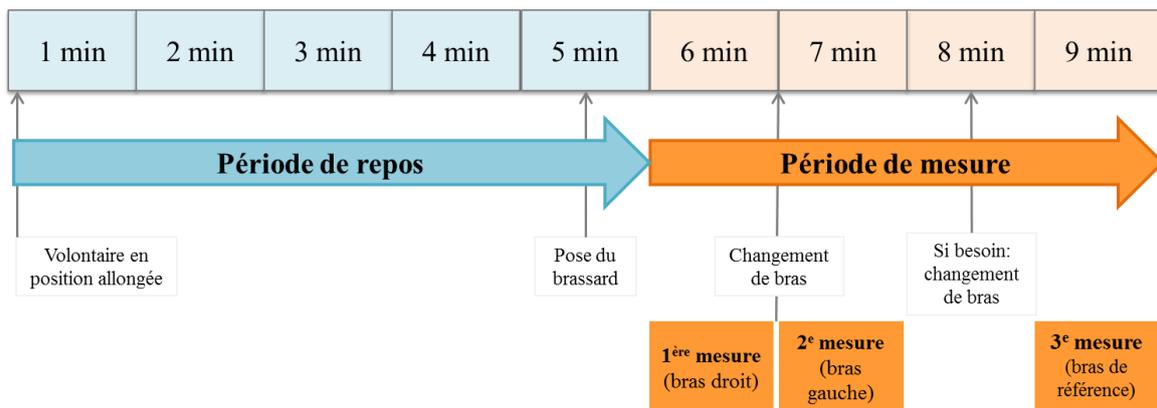


Figure 11 : Chronogramme de la mesure de la pression artérielle

(D'après le POS disponible sur le site internet de CONSTANCES³)

Le chaînage des données de CONSTANCES avec celles du SNDS permet d'obtenir l'historique de tous les remboursements pour chaque participant sur la période 2009-2015. En particulier, il est possible d'identifier les remboursements liés à la délivrance de traitement antihypertenseur, ce qui constitue un proxy valide pour estimer la prise effective de médicaments antihypertenseurs³. La liste des médicaments indiqués dans le traitement de l'HTA qui a été utilisée pour ce travail a été validée par un cardiologue et est présentée en **Annexe 1**.

³ <http://www.constances.fr/espace-scientifique/pos.php>

Enfin, lors de la visite au CES, les participants sont reçus en entretien avec un médecin afin d'évoquer leurs antécédents médicaux personnels et familiaux. En particulier, leur est posée la question d'antécédent personnel d'HTA et si oui, l'âge au diagnostic.

b. Définition du statut hypertendu

Dans un objectif de comparabilité à d'autres études épidémiologiques notamment françaises, nous avons choisi d'utiliser seules deux des trois sources de données : les chiffres de PA et les données de consommation de médicaments antihypertenseurs. Plus précisément, la moyenne des deux mesures de PA sur le bras de référence est calculée pour définir les chiffres de PAS et PAD. D'autre part, les participants sont considérés comme traités s'ils ont eu au moins une délivrance de médicament antihypertenseur dans les six mois qui ont précédé leur visite médicale d'inclusion, qui correspond à la date de la mesure de leur PA. La durée de six mois a été choisie pour pallier l'éventuel oubli du renouvellement de la prescription médicale qui doit se faire habituellement tous les trois mois pour ce type de traitement. Ainsi, l'HTA est définie par des chiffres de PAS/PAD supérieurs à 140/90 mmHg, seuil proposé dans les recommandations françaises et européennes, et/ou la prise de médicaments antihypertenseurs.

La définition choisie peut être discutée, notamment au vu de la mesure de la PA en une unique occasion pour établir la classification des individus. En effet, il est raisonnable de penser que l'on surestime le nombre d'individus effectivement hypertendus dans le groupe de ceux présentant des chiffres élevés de PA mais ne prenant pas de traitement. Toutefois, ce problème est récurrent dans les études épidémiologiques et ne limite pas la comparabilité entre études sur ce plan. Par ailleurs, cela ne limite pas non plus la comparabilité entre groupes socioéconomiques puisque cette erreur (surestimation) est systématique.

3. Les indicateurs du statut socioéconomique

La cohorte CONSTANCES dispose d'un large éventail de caractéristiques socioéconomiques individuelles issues de données déclaratives et d'une variable contextuelle, obtenue grâce au géocodage des adresses de résidence des volontaires à l'échelle de la commune.

Le niveau d'éducation d'un individu est recueilli par la question « quel est le plus haut diplôme que vous ayez obtenu ? ». Huit réponses sont possibles : 'pas de diplôme' ; 'certificat de formation générale, d'études primaires ou brevet' ; 'certificat d'aptitudes professionnelle ou brevet d'études professionnelles' ; 'baccalauréat' ; 'bac+2 à 3' ; 'bac+4' ; 'bac+5 et plus' ; 'autres'.

Les participants déclarent le montant global des revenus mensuels nets de leur ménage en choisissant la fourchette de revenus la plus appropriée. Sept catégories étaient proposées (<450€ ; [450€-1000€] ; [1000€-1500€] ; [1500€-2100€] ; [2100€-2800€] ; [2800€-4200€] ; >4200€). Les participants qui ne souhaitent pas ou ne savent pas répondre ont la possibilité de faire ce choix. Le nombre d'individus vivant habituellement dans le foyer (conjoint, enfants, famille, amis) est également demandé, ce qui permet de calculer le niveau de revenu mensuel par unité de consommation (UC) de la manière suivante : pour chaque individu, la médiane de la fourchette de revenus déclarés est divisée par le nombre d'UC définis par l'INSEE (1 UC pour le premier adulte du ménage, 0,5 pour les autres personnes de plus de 14 ans et 0,3 pour les enfants de moins de 14 ans)⁴. Ne disposant pas de l'âge des enfants qui vivent dans les ménages, nous avons fait l'approximation qu'ils comptent pour des enfants de moins de 14 ans. Une autre méthode utilisée lorsque l'âge est manquant consiste à prendre comme nombre total d'UC la racine carrée du nombre totale d'individus vivant dans le ménage. Dans notre population d'étude, les deux méthodes donnent des résultats tout à fait comparables.

Les volontaires rapportent leur situation professionnelle (en emploi, à la recherche d'emploi, retraité, en formation, ne travaille pas pour raison de santé, sans activité professionnelle) ainsi que leur CSP (actuelle ou celle la plus longtemps occupée) parmi huit classes qui reprennent celles proposées par l'INSEE : 'agriculteur' ; 'artisan/commerçant/chef d'entreprise' ; 'cadre' ; 'profession intermédiaire' ; 'employé' ; 'ouvrier' ; 'n'a jamais travaillé' ; 'autres'. Compte-tenu du recrutement dans CONSTANCES des assurés au régime général, certains groupes (agriculteurs, artisans) sont très peu représentés. Les personnes n'ayant jamais travaillé sont également assez peu nombreuses.

Les CSP des parents ainsi que celle du conjoint du volontaire sont disponibles dans CONSTANCES.

Enfin, le géocodage des adresses des participants permet de disposer du FDep, un indicateur composite de défaveur sociale (voir Chapitre 1 section II.3.b) à l'échelle de la commune de résidence. C'est une variable continue : plus le FDep est élevé (positif), plus la commune est défavorisée ; inversement, plus le FDep est faible (négatif), plus la commune est favorisée.

4. Les variables comportementales et anthropométriques

Dans ce travail, nous avons utilisé les variables relatives aux comportements (activité physique, consommation d'alcool et alimentation) ainsi qu'une variable anthropométrique pour décrire la corpulence des participants : l'IMC.

La consommation d'alcool est estimée grâce à deux outils différents. D'une part, les individus sont invités à répondre aux différents items du questionnaire AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), un test de dépistage international mis au point par l'OMS et validé en France en 2005 qui interroge le participant sur sa consommation et les symptômes de dépendance ou autres aspects négatifs d'une consommation excessive au cours des 12 derniers mois. Le questionnaire comprend 10 items et le score

évolue de 0 à 40. Il n'est pas calculé pour les individus ayant déclaré ne jamais avoir consommé de boissons alcoolisées au cours de leur vie. La consommation est considérée à risque lorsque le score est compris entre 6 et 11 chez les femmes et entre 7 et 12 chez les hommes. Au-delà, la dépendance est probable. Cette catégorisation du score AUDIT a été utilisée dans les analyses du rapport pour la Direction Générale de la Santé (DGS) (voir Chapitre 3, section IV). D'autre part, un tableau des consommations journalières de boissons alcoolisées au cours d'une semaine type renseigné par le participant permet de calculer une consommation journalière moyenne pour chaque participant. Cet indicateur a été utilisé dans l'étude des disparités territoriales de prévalence de l'HTA (voir Chapitre 4).

Le niveau d'activité physique (hors travail) est évalué au moyen de questions fréquentielles concernant les trajets actifs, la pratique d'un sport et les travaux quotidiens (bricolage, jardinage...). Pour chaque question, un score entre 0 ('jamais') et 2 ('plus de 15 min/2h' selon l'item) est obtenu. Le score global calculé à partir de ces trois questions évolue de 0 à 6.

La qualité de l'alimentation est estimée grâce à un pseudo-score PNNS (Plan National Nutrition Santé) adapté du score proposé par Estaquio et al⁵ qui utilise les données des fréquentiels alimentaires collectés dans CONSTANCES. C'est un score à douze composantes qui varie de 0 à 13,5. Plus le score est élevé, plus la qualité et la diversité alimentaires sont importantes.

Le poids et la taille sont mesurés lors du bilan de santé d'inclusion en suivant une procédure standardisée et consultable sur le site internet de CONSTANCES⁴. L'IMC est calculé en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres. Les seuils internationaux de l'OMS sont utilisés pour définir les classes : maigre (IMC < 18,5 kg/m²), normo-pondéré (18,5 ≤ IMC < 25 kg/m²), surpoids (≥ 25 kg/m²) et obésité (≥ 30 kg/m²).

Le Tableau 4 ci-dessous synthétise les sources de l'ensemble des variables utilisées dans ce travail :

⁴ <http://www.constances.fr/espace-scientifique/pos.php>

Tableau 4 : Mode de recueil des variables utilisées

Facteurs d'intérêt	Variables dans CONSTANCES	Sources de données			
		Auto-déclaratif	Entretien avec le médecin	Mesure à l'examen	Base de données nationales
Âge	Âge à l'inclusion	X			X
Antécédents familiaux	Antécédents parentaux d'HTA		X		
Alimentation	Fréquentiel alimentaire	X			
Consommation d'alcool	Fréquence de consommation / score AUDIT	X			
Activité physique	Durée et intensité (hors travail)	X			
IMC	Poids et taille			X	
Pression artérielle	Chiffres de pression artérielle			X	
	Consommation d'antihypertenseurs				X
SSE	Niveaux d'éducation, de revenu, CSP	X			
	Indice résidentiel de défaveur (FDep)				X

AUDIT : *Alcohol Use Disorders Identification Test*; CSP: Catégorie socioprofessionnelle ; HTA : hypertension artérielle ; IMC : Indice de masse corporelle ; SSE : Statut socioéconomique.

II. L'étude HRS

1. Présentation de l'étude^{6,7}

L'enquête HRS, ou *Health and Retirement Study*, est une étude longitudinale représentative au niveau national des adultes américains âgés de 50 ans et plus lors de l'inclusion. Commanditée par le congrès américain en 1990, elle a été initiée en 1992 sous l'impulsion du *National Institute on Ageing* et est actuellement gérée par l'Université du Michigan. Il s'agit de la première étude longitudinale chez des adultes plus âgés combinant le recueil de données économiques et de santé. L'objectif d'HRS est de fournir des données à la communauté scientifique et politique mondiale pour étudier le processus individuel ainsi que l'impact populationnel du vieillissement. La collecte des données couvre plusieurs thèmes tels que les ressources (économiques, familiales, physiques et psychosociales) pour un vieillissement en bonne santé, les choix et comportements (emploi et retraite, épargnes et richesse, santé physique et mentale, recours aux dépistages, gestion des ressources) et les événements de vie (santé, cognition, retraite, divorce, placement en institution).

HRS s'est construite en plusieurs étapes. L'étude a démarré en 1992 avec l'inclusion d'environ 12 000 participants nés entre 1931 et 1941 (âgés de 51 à 61 ans) et de leurs époux(ses). Une deuxième cohorte, *Asset and Health Dynamics Among the Oldest Old (AHEAD)*, s'est constituée en 1993 avec les individus nés entre 1890 et 1923 (donc âgés de 70 ans et plus). En 1998, les deux cohortes ont été regroupées et deux nouvelles cohortes, CODA (*Children of the Depression*, nés entre 1924 et 1930) et WB (*War Babies*, nés entre 1942 et 1947), ont été ajoutées pour constituer un échantillon d'adultes américains représentatif des 50 ans et plus. Par la suite, de nouvelles cohortes ont été ajoutées tous les six ans afin de maintenir l'échantillon. Ainsi, la cohorte EEB en 2004 (*Early Baby-Boomers*, nés entre 1948 et 1953) et la cohorte MBB en 2010 (*Mid-Baby-Boomers*, nés entre 1954 et 1959) sont venues compléter la cohorte HRS. La Figure 12 illustre les étapes de création de la cohorte HRS. Fin 2014, la cohorte HRS comptait plus de 37 500 participants.

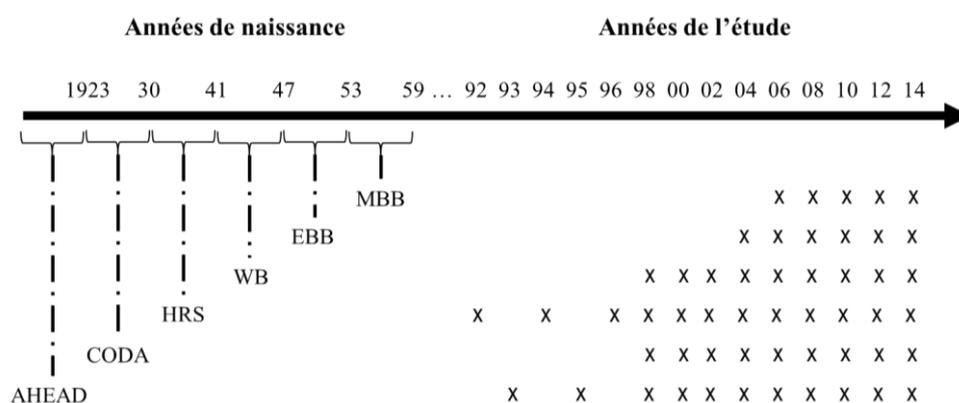


Figure 12 : Vagues et périodes de recrutement de la cohorte HRS

Le recrutement dans HRS se fait au niveau du foyer, au sein duquel le répondant principal est choisi aléatoirement parmi les adultes dont l'âge correspond au critère d'éligibilité. Son époux(se) est également inclus(e) le cas échéant, peu importe son âge. Le répondant principal renseigne les questions sur lui-même ainsi que sur le foyer. En cas d'indisponibilité ou d'impossibilité de répondre, il peut être remplacé par un proxy (souvent l'époux(se) ou un autre membre de la famille). Le recrutement se fait dans la population générale, les individus vivant en maison de retraite étant donc exclus. L'entretien d'inclusion est mené en face à face. Les entretiens de suivi ont lieu tous les deux ans, soit par téléphone, soit en face à face (depuis 2006). Ainsi, HRS dispose aujourd'hui d'un suivi très long, avec douze entretiens de suivi en 2014 (au maximum) pour les participants inclus en 1992. Les informations concernant le décès sont recueillies grâce à l'appariement avec la base de données du *National Death Index*.

HRS repose sur un plan d'échantillonnage multi-étages avec une stratification géographique et un sur-échantillonnage de certains groupes démographiques. D'autre part, le taux de réponse varie selon les cohortes et selon les vagues de suivi mais reste élevé, compris entre 70% et plus de 90%. Des poids de redressement ont été calculés pour prendre en compte la probabilité de sélection différentielle ainsi que la non-réponse différentielle dans chaque vague.

D'un point de vue réglementaire, l'enquête HRS a reçu l'approbation de la commission d'examen internationale de l'Université du Michigan et a été conduite en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Par ailleurs, tous les répondants sont invités à donner un consentement verbal lors de l'entretien d'inclusion.

2. Définition de l'hypertension artérielle dans HRS

Depuis l'initiation de HRS, le statut vis-à-vis de l'HTA y est recueilli par questionnaire. Lors de l'entretien d'inclusion en face à face, il est demandé au participant si un médecin lui a déjà indiqué qu'il présentait une HTA (oui/non). Lors des entretiens de suivi, il lui est demandé si, depuis la dernière entrevue, un médecin lui a indiqué qu'il présentait une HTA. Les questions concernant la prise de médicaments antihypertenseurs et l'éventuel contrôle de l'HTA ne sont posées que si le participant a répondu affirmativement à la question précédente.

Les données à disposition sont donc : i) le statut vis-à-vis de l'HTA à l'inclusion qui permet d'identifier les cas prévalents d'HTA, ii) le statut du participant à chaque nouvel entretien, qui permet d'identifier les changements de situation et en particulier d'identifier les cas incidents d'HTA ainsi que la vague correspondante. Les informations concernant la prise de médicaments antihypertenseurs ne peuvent pas être utilisées pour définir les cas hypertendus dans la mesure où elles ne sont posées qu'aux individus ayant déjà déclaré qu'ils sont hypertendus.

Depuis 2006, des examens médicaux ont été mis en place en plus des questionnaires lors de l'entretien de suivi. Ainsi, tous les deux ans, la moitié des participants sont invités à se rendre à l'entretien de suivi en face à face au cours duquel des mesures physiques et biologiques sont réalisées, dont la mesure de la pression artérielle. L'autre moitié de l'échantillon réalise l'examen lors de la vague suivante de suivi, de sorte que chaque participant réalise un examen tous les quatre ans. Compte-tenu du schéma de collecte des données, nous aurions pu disposer au maximum de trois bilans et donc trois mesures de suivi dans le temps pour chaque participant sur la période 2006-2014. Toutefois, bien que la mesure de la pression artérielle soit une donnée à forte valeur ajoutée pour définir les cas hypertendus et étudier l'incidence et/ou la prévalence de l'HTA, nous avons choisi d'utiliser les données déclaratives concernant le statut hypertendu pour bénéficier d'un recul plus long (1992-2014, soit onze mesures de suivi au maximum). L'utilisation de ces données déclaratives pour définir le statut hypertendu a été validée dans cette cohorte dans une étude de White et al (sensibilité 84%, spécificité 92%, valeur prédictive positive 95%, valeur prédictive négative 74%)⁸.

3. Les indicateurs du statut socioéconomique

L'un des atouts de l'étude HRS est sans doute la richesse des indicateurs socioéconomiques collectés, et en particulier le recueil de données permettant d'établir le niveau de richesse d'un individu.

Nous avons utilisé un indicateur global du niveau de richesse du foyer. Plus précisément, le niveau net de richesse représente la somme des valeurs nettes des biens matériels (résidences et véhicules) et financiers (valeurs nettes d'entreprise, des comptes épargne-retraite, des actions, investissements et obligations ainsi que l'épargne) à laquelle on soustrait la valeur nette des prêts et dettes souscrites. Pour obtenir un indicateur au niveau individuel, tout en prenant en compte le fait que les besoins d'un foyer augmentent de manière non linéaire, il est possible de diviser l'indicateur global du niveau de richesse par la racine carrée du nombre d'individus dans le foyer⁹.

Le niveau de revenu du foyer prend en compte l'ensemble des sources de revenus du foyer, incluant les salaires, les revenus du capital, les rentes, les pensions de retraite et les allocations de tous types (sécurité sociale, retraite, indemnités d'accident du travail, handicap) pour tous les membres de la famille. De même que pour le niveau de richesse, nous avons obtenu un indicateur individuel du niveau de revenu en divisant les revenus globaux par la racine carrée du nombre d'individus présents dans le foyer.

Enfin, un troisième indicateur est disponible dans HRS : il s'agit du niveau d'éducation. Les participants sont invités à déclarer le nombre d'années d'éducation ainsi que le plus haut diplôme obtenu. Les catégories sont : sans diplôme ; *high school* ou GED pour *General Educational Development*, un diplôme équivalent au diplôme de fin du secondaire (Baccalauréat) ; *associate's degree* correspondant à deux années d'études post-bac ; *bachelor's degree* correspondant au niveau licence (bac+3) en France

mais sanctionnant quatre années d'études post-bac ; *master's degree* correspondant au niveau master (bac+5) ; *professional degree (law, medical doctor, PhD)* correspondant à un niveau doctorat (bac+8 ou plus) ; et enfin, autres diplômes.

Il est à noter que les niveaux de richesse et de revenu du foyer sont recueillis lors de l'inclusion puis à chaque vague de suivi. Ce sont donc des indicateurs socioéconomiques qui varient dans le temps, contrairement au niveau d'éducation, déclaré et généralement fixé dès l'inclusion. Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur l'utilisation des données recueillies à l'inclusion. Toutefois, des analyses prenant en compte les variables dépendantes du temps peuvent être envisagées.

4. Les variables comportementales et anthropométriques

Dans le travail portant sur les données HRS, nous avons utilisé trois variables comportementales (activité physique, consommation d'alcool et statut tabagique) ainsi qu'une variable anthropométrique pour décrire la corpulence des participants : l'IMC.

Le niveau d'activité physique est recueilli par déclaration du participant à l'inclusion et lors de chaque vague de suivi. Il lui est demandé à quelle fréquence il pratique une activité physique intense, modérée ou légère, la formulation et la nature exactes des informations recueillies pouvant varier d'une vague à l'autre.

Concernant la consommation d'alcool, chaque participant est invité à déclarer s'il consomme de l'alcool et si oui, le nombre de verres par occasion et le nombre d'occasions dans une semaine, la nature exacte des informations recueillies pouvant varier d'une vague à l'autre.

Le statut tabagique est déclaré par le participant à l'inclusion et mis à jour à chaque vague de suivi.

Quant aux variables anthropométriques, le poids et la taille de l'individu sont recueillis par auto-déclaration lors de l'inclusion et à chaque vague de suivi, ce qui permet de calculer l'IMC.

Tout comme les facteurs socioéconomiques richesse et revenu, les variables comportementales et anthropométriques sont recueillies à chaque entretien de suivi et varient donc dans le temps. Toutefois, nous avons utilisé les mesures des variables à l'inclusion dans ce travail.

III. Modélisation statistique

1. Mesurer les variations géographiques de santé

a. Emergence des modèles multiniveaux

Pendant longtemps, l'épidémiologie s'est essentiellement focalisée sur l'étude des déterminants individuels de la santé et de l'accès aux soins, dissociés du contexte géographique, économique ou social. Mais l'existence d'effets contextuels sur la santé des individus fait l'objet d'un intérêt croissant dans la littérature. Parallèlement, la prise en compte de facteurs contextuels au-delà des caractéristiques individuelles dans les analyses, permet une meilleure identification des populations à risque lors de l'élaboration des programmes de prévention ou de répartition des ressources^{10,11}.

Dans ce contexte, de nouvelles méthodes statistiques utilisant des modèles multiniveaux ont été développées pour répondre à la problématique de l'existence d'une corrélation potentielle des états de santé des résidents d'un même quartier, une situation pour laquelle l'hypothèse d'indépendance des observations inhérente aux modèles de régression n'est pas valide¹¹⁻¹³. Ainsi, du fait de la dépendance entre résidents au sein d'un même groupe, les modèles multiniveaux s'avèrent plus adaptés à l'analyse des données contextuelles que les modèles conventionnels, souvent incapables de tenir compte de façon efficace de la structure hiérarchique des données. Le risque de première espèce s'en trouve accru, et l'analyse, trop peu conservatrice, risque de déboucher sur des inférences biaisées. Par ailleurs, l'utilisation de ces modèles multiniveaux permet d'éviter les erreurs d'interprétation écologique (attribuer les corrélations statistiques observées à l'échelle agrégée à des entités individuelles) et atomiste (attribuer les corrélations statistiques observées sur des données individuelles à l'ensemble d'un groupe, en ignorant les contextes différents dans lesquels évoluent les individus), en intégrant différents niveaux dans un même modèle.

b. Modèles multiniveau et décomposition de la variance

Deux approches de modélisation multiniveau sont couramment utilisées¹⁴. Une première méthode correspond aux modèles marginaux. Ces modèles reposent sur le concept d'équations d'estimation généralisées (*Generalized Estimating Equations* – GEE – en anglais) et modélisent de façon indépendante les covariables susceptibles d'affecter la variable dépendante d'une part et la corrélation entre les résidus d'autre part. Dans les modèles marginaux, l'effet du contexte n'apparaît pas explicitement dans l'écriture du modèle mais la corrélation des observations est prise en compte par la spécification d'une structure pour la matrice de corrélation entre les individus d'un même groupe.

Une deuxième méthode correspond aux modèles mixtes (ou modèles à effets aléatoires) qui utilisent sur le maximum de vraisemblance pour l'estimation des paramètres du modèle. Ces derniers tiennent compte de la corrélation des données par l'introduction dans le modèle de termes additionnels appelés « effets aléatoires » et permettent ainsi de décomposer explicitement la variance inter- et intra-groupes¹⁵, contrairement aux modèles marginaux. C'est pourquoi les modèles mixtes sont fréquemment utilisés pour estimer les variations de prévalence d'événements de santé entre zones géographiques et évaluer la contribution des facteurs de risque contextuels et individuels sur la santé¹⁶. Au vu des questions de recherche présentées dans ce travail et en particulier du premier objectif concernant les variations géographiques de prévalence de l'HTA et la contribution de certains déterminants à ces variations, nous avons naturellement choisi d'utiliser les modèles mixtes.

Dans les modèles où la variable dépendante est continue, on utilise classiquement des modèles multiniveaux linéaires dans lesquels la variance totale se décompose en trois éléments : la variance expliquée par les variables indépendantes incluses dans le modèle, la variance inexpliquée au niveau individuel et la variance inexpliquée au niveau de l'unité géographique (contextuelle). Cette dernière représente la variance de l'effet aléatoire. L'introduction de variables explicatives va modifier la part de variance expliquée par le modèle et par conséquent la variance résiduelle entre individus ainsi que la variance résiduelle entre unités géographiques. En effet dans ces modèles, les variances individuelle et contextuelle s'expriment sur la même échelle et il est donc possible de distinguer les variations à chaque niveau de manière intuitive, directement à partir du modèle. En revanche, dans les modèles logistiques, utilisés lorsque l'événement de santé étudié est binaire (dans notre cas, être hypertendu ou non), la partition de la variance et l'estimation des variations géographiques ne sont plus aussi simples. Dans ce type de modèle, la variance résiduelle au niveau individuel est définie par la distribution binomiale et reste constante, fixée à $\frac{\pi^2}{3} \approx 3,29$ dans les modèles logistiques (ou à 1 dans le cas des modèles probit). L'introduction de variables explicatives ne modifie donc pas cette variance résiduelle au niveau individuelle mais modifie par contre toutes les autres composantes. Ainsi, une remise à l'échelle est nécessaire pour obtenir des composantes non biaisées de la variance et pour pouvoir comparer directement les paramètres entre différents modèles.

Nous avons utilisé la méthode de Weinmayr et al¹⁶ qui reprend les travaux antérieurs de Bauer et al¹⁷ et qui repose sur le concept de l'existence d'une variable latente continue sous-jacente pour la variable binaire. Le facteur d'échelle est défini par la formule ci-dessous :

$$s = \frac{a}{(b' \sum X b + tau^2 + \sigma_r^2)}$$

Conceptuellement, le facteur d'échelle représente le ratio entre la variance résiduelle au niveau individuel ($\frac{\pi^2}{3}$ dans le cas des régressions logistiques) et la variance totale, c'est-à-dire la somme de la

variance expliquée au niveau individuel ($b' \Sigma X b$, avec ΣX la matrice de covariance des variables explicatives, b le vecteurs des coefficients de régression des effets fixes et b' sa transposée), la variance résiduelle au niveau contextuel (τ^2) et la variance résiduelle au niveau individuel (σ_r^2 , qui vaut $\frac{\pi^2}{3}$ dans les modèles logistiques).

Il existe plusieurs indicateurs qui permettent d'exprimer la part relevant de déterminants contextuels dans la survenue d'un évènement de santé. Le coefficient de corrélation intra-classe, également appelé coefficient de partition de la variance, est sans doute le plus utilisé^{12,18,19} : il exprime la part des variations résiduelles attribuable au niveau contextuel. En reprenant les notations ci-dessus, il est estimé par la formule :

$$\frac{\tau^2}{\tau^2 + \sigma_r^2}$$

Cependant, il ne peut être calculé que dans les modèles à deux niveaux hiérarchiques.

Le *median odds ratio* (MOR)^{13,20} dépend directement de la variance au niveau contextuel τ^2 et peut être calculé avec la formule suivante :

$$MOR = \exp\left(\sqrt{2 \times \tau^2} \times \phi^{-1}(0,75)\right)$$

où ϕ est la fonction de distribution cumulative d'une loi normale avec une moyenne de 0 et de variance 1, $\phi^{-1}(0,75)$ est le 75ème percentile. La mesure est toujours supérieure ou égale à 1. Si le MOR est égal à 1, il n'y a pas de variation intergroupe. Plus la différence entre les groupes sera grande plus le MOR augmente. A ce MOR peut être associé un intervalle de confiance appelé *interval odds ratio* (IOR) calculé comme suit avec des bornes au 10ème et 90ème percentile distribution cumulative d'une loi normale avec une moyenne de 0 et de variance 1^{13,20}:

$$IOR_{inf} = \exp\left(\sqrt{2 \times \tau^2} \times \phi^{-1}(0,10)\right) \text{ et } IOR_{sup} = \exp\left(\sqrt{2 \times \tau^2} \times \phi^{-1}(0,90)\right)$$

La variation proportionnelle de la variance (*proportional change in variance* (PCV) en anglais) représente l'évolution de la variance entre plusieurs modèles incluant des variables explicatives différentes et se calcule de la façon suivante¹⁹ :

$$\frac{\tau_0^2 - \tau_1^2}{\tau_0^2} \times 100$$

où τ_0^2 représente la variance du modèle initial et τ_1^2 la variance du modèle avec plus de termes.

Les modèles multiniveau peuvent également prendre en compte la variation aléatoire de la pente de régression lorsque la relation entre le niveau d'exposition et l'événement de santé n'est pas la même entre les différentes zones géographiques¹⁶. Toutefois cela ne s'applique pas dans notre étude dans laquelle nous avons fait l'hypothèse que seul le niveau global de prévalence de l'HTA pouvait différer d'un CES à l'autre (modèle mixte à ordonnée à l'origine aléatoire).

c. Mesure des variations géographiques entre CES

Dans notre étude, nous avons utilisé un modèle à trois niveaux reflétant la structure des données de la cohorte CONSTANCES dans laquelle les participants (niveau 1) sont groupés dans des communes (niveau 2), elles-mêmes groupées au sein des CES partenaires au niveau départemental, répartis sur le territoire français (niveau 3) (Figure 13). L'utilisation de cette méthode nous a permis de répondre au premier objectif, à savoir l'analyse des inégalités territoriales de prévalence de l'HTA en France. Nous avons estimé les variations géographiques de prévalence de l'HTA entre les différents CES grâce à la variance de l'effet aléatoire au niveau centre (niveau 3). Plus précisément, nous avons mesuré l'évolution de la variance résiduelle (remise à l'échelle) au niveau CES en fonction de l'ajout des variables explicatives dans le modèle. Les variations entre communes n'ont pas été considérées.

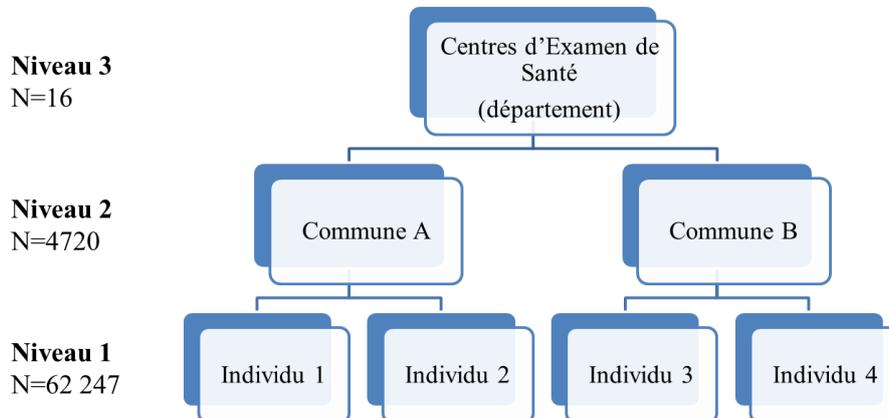


Figure 13 : Structure des données collectées dans la cohorte CONSTANCES

2. Mesurer les inégalités sociales de santé

Un certain nombre d'indicateurs existent et peuvent être utilisés pour mesurer les ISS²¹⁻²⁴. Il n'y a cependant pas de consensus quant à l'utilisation d'une mesure en particulier, les différentes mesures d'inégalités reflétant intrinsèquement différents jugements éthiques et de valeurs quant aux aspects des ISS qu'il semble important de considérer²⁵.

a. Inégalités absolues et relatives

Il est important de bien distinguer les mesures d'inégalités absolues et relatives puisqu'elles fournissent toutes deux des informations importantes mais tout à fait différentes vis-à-vis de la présence et de l'ampleur d'inégalités²⁶. Les mesures absolues reflètent l'ampleur des différences de santé entre deux groupes²⁷. Par exemple, les taux standardisés sur l'âge de mortalité cardiovasculaire en France en 2016 étaient de 90 pour 100 000 hommes et de 54 pour 100 000 femmes, ainsi la mesure absolue d'inégalité serait la différence entre les taux, soit 36 pour 100 000 décès-année de plus chez les hommes que chez les femmes. D'autre part, les mesures relatives reflètent une différence proportionnelle de santé entre deux groupes²⁷. Dans l'exemple précédent, elle représenterait le ratio des deux taux, c'est-à-dire $90/54 = 1,7$: le taux de mortalité cardiovasculaire en France en 2016 est 1,7 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Cependant, les mesures absolues et relatives peuvent évoluer différemment. En effet, lorsque le niveau de risque est faible (par exemple, présenter une HTA avant 35 ans), les différences relatives tendent à être élevées même si les différences absolues sont peu importantes. Inversement, lorsque le niveau de risque augmente (par exemple, la prévalence de l'HTA avec l'âge), les différences relatives s'atténuent même si les différences absolues se maintiennent voire augmentent. Parce que ces deux mesures peuvent conduire à des conclusions distinctes vis-à-vis de l'ampleur et des changements concernant les inégalités, il est important de rapporter les deux mesures pour présenter un portrait complet des inégalités^{25,28,29}.

b. Classifier les groupes sociaux

Certains groupements sociodémographiques distinguent naturellement deux groupes (homme/femme, urbain/rural), tandis que d'autres groupes possèdent plusieurs niveaux (niveau d'éducation, origine ethnique). Lorsqu'il y a plusieurs groupes, le choix des indicateurs d'inégalités à adopter se fait en fonction de la structure ordonnée ou non de ces groupes. Le niveau d'éducation ou le niveau d'indice de richesse par exemple constituent des groupements ordonnés, tandis que l'ethnicité ou les caractéristiques géographiques ne sont pas a priori ordonnées. Des comparaisons par paire peuvent systématiquement être menées entre deux groupes pour n'importe quel type de variable sociale. De plus, l'ampleur des inégalités sociales pour plusieurs groupes peut être mesurée à partir d'indicateurs plus complexes.

c. Mesures simples et complexes

Pour les groupes sociaux ordonnés, comme le niveau d'éducation, les comparaisons sont souvent faites entre les deux groupes extrêmes (par exemple les individus ayant le niveau d'éducation le plus élevé versus le plus faible) au moyen de mesures standards simples que sont la différence (mesure

absolue) et le ratio (mesure relative). Toutefois, ce type de comparaison ignore l'état de santé des autres classes intermédiaires qui peut fournir une information pertinente concernant les inégalités au sein de la population prise dans son ensemble. D'autre part, la taille relative de chaque groupe social n'est pas prise en compte. C'est pourquoi des mesures plus complexes qui prennent en considération tous les groupes sociaux d'une population sont généralement préférées.

Deux types de gradients font consensus dans la littérature pour mesurer les inégalités au sein des groupes sociaux ordonnés : l'indice absolu d'inégalité (ou SII pour *Slope Index of Inequality* en anglais), auquel est associée une mesure relative, l'indice relatif d'inégalité (ou RII pour *Relative Index of Inequality* en anglais)^{21,30}. Contrairement aux mesures simples, ces indices prennent en compte la taille relative de chaque groupe.

Ils sont calculés en deux étapes. Tout d'abord, il s'agit d'assigner un rang à chaque individu, au sein de la distribution ordonnée et cumulative de niveau socioéconomique. Ainsi, 0 et 1 sont respectivement les scores hypothétiques des individus de plus bas et plus haut niveau socioéconomique dans la population d'étude. En pratique, chaque individu appartenant au même groupe social (par exemple ayant le même niveau d'éducation) se voit attribuer un score qui équivaut à la valeur moyenne de l'intervalle correspondant à la fraction cumulée de population que représente ce groupe. Ainsi, si le groupe d'individus ayant le plus bas niveau d'éducation représente 10% de la population, la valeur moyenne de l'intervalle [0%-10%] soit 0,05 va être assignée aux individus de ce groupe. Si les individus ayant un niveau d'éducation plus élevé représentent 20% de la population, la valeur moyenne de l'intervalle [10%-30%] soit 0,20 leur sera attribuée, et ainsi de suite jusqu'au niveau d'éducation le plus haut. Ce score incorpore donc de l'information sur l'individu relativement à la population à laquelle il appartient. L'utilisation de telles mesures de niveau relatif est centrale pour garantir la validité des indices dans des comparaisons temporelles et spatiales. En effet, l'appartenance à un groupe donné comme le niveau d'études supérieures ou égal au baccalauréat général ne prend pas la même signification sociale lorsque sa proportion dans une génération passe de 19% en 1980 à 35% en 2010 (données Insee). Dans un second temps, ce score est utilisé comme une mesure d'exposition à un niveau socioéconomique dans la construction des indices RII et SII, issus des modèles de régression respectivement multiplicatifs ou additifs et qui s'interprètent respectivement comme un risque relatif et une différence de risque³¹.

Dans ce travail thèse, nous avons utilisé les indicateurs d'inégalités RII et SII pour répondre au deuxième objectif de la thèse qui portait sur les différences entre hommes et femmes dans les inégalités sociales de prévalence de l'HTA. Nous avons choisi comme groupe de référence celui des individus ayant un SSE faible. Le RII représente alors le changement relatif moyen de prévalence de l'HTA lorsqu'un individu passe du plus bas niveau de la hiérarchie sociale (ex : niveau d'études primaires, ou rang 0) au plus haut niveau (ex : niveau d'études Bac+5 ou plus, ou rang 1). En l'absence d'inégalités, le RII vaut 1 et plus la valeur du RII s'éloigne de 1, plus les inégalités sont importantes. De par le choix du groupe de référence, ici, des valeurs de RII inférieures à 1 indiquent une plus grande occurrence de

l'événement de santé défavorable (présence de l'HTA) parmi les individus de faible niveau socioéconomique. Le SII représente quant à lui une mesure de différence absolue entre les niveaux socioéconomiques extrêmes. Un SII de 0 signifie une égalité au sein du gradient social et plus la valeur du SII s'éloigne de 0, plus les inégalités sont importantes. De par le choix du groupe de référence, ici, des valeurs négatives de SII indiquent une plus grande occurrence de l'événement de santé défavorable (présence de l'HTA) parmi les individus de faible niveau socioéconomique.

Il existe un autre indicateur couramment utilisé pour mesurer les inégalités au sein des groupes sociaux ordonnés : il s'agit de l'indice de concentration²². C'est une mesure relative des inégalités basée sur la courbe de concentration, une figure représentant la proportion cumulée d'individus classés par rang de niveau socioéconomique sur l'axe des abscisses et la proportion cumulée d'individus présentant l'événement de santé (par exemple la proportion cumulée d'hypertendus) sur l'axe des ordonnées. La ligne à 45° représente la ligne d'égalité lorsque les ressources sont distribuées également au sein de la population. L'indice de concentration est défini comme le double de l'aire située entre la courbe de concentration et la ligne d'égalité³². Cet indice peut se situer entre -1 et 1, avec 0 représentant une égalité complète. En termes d'interprétation, une courbe de concentration située au-dessus de la ligne d'égalité pour un événement de santé défavorable (ex : être hypertendu) et l'indice de concentration négatif qui en découle indiquent une inégalité défavorable aux individus de plus bas niveau socioéconomique. Enfin, il est possible d'obtenir une version absolue de cet indice en multipliant l'indice de concentration obtenu par la prévalence moyenne de la mesure de santé. Cette méthode présente l'avantage d'offrir une représentation visuelle claire des inégalités socioéconomiques pour la mesure de santé étudiée.

En outre, il existe des indices pour comparer des groupes non-ordonnés comme par exemple l'indice de Theil³³ pour les mesures relatives ou la méthode de variance entre groupes pour les mesures absolues³⁴.

3. Mesurer l'incidence de l'HTA³⁵

Pour étudier le délai de survenue d'un événement de santé particulier, dans notre cas l'hypertension artérielle, au sein d'un ou plusieurs groupes d'individus, on a recours aux méthodes d'analyse des données de survie.

a. Evènement d'intérêt, origine et délais

En analyse des données de survie, le délai d'intérêt représente le délai de survenue d'un évènement. Il se définit par deux dates principales : la date d'origine et la date de survenue de l'évènement.

Le choix de la date d'origine dépend de l'événement étudié. Lorsqu'il s'agit d'un événement dont on sait *a priori* qu'il dépend fortement de l'âge, comme c'est le cas de l'hypertension artérielle, le choix le plus adapté est de prendre comme origine la naissance du sujet. Le délai étudié est alors l'âge du sujet lors de la survenue de l'événement.

La date de survenue de l'événement doit être définie précisément pour pouvoir réaliser des comparaisons de qualité entre groupes d'individus, pour lesquelles la différence observée ne pourra pas être attribuée à un problème de précision de la date de survenue.

D'autres dates peuvent entrer en compte, en particulier la date de dernières nouvelles, qui correspond à la date la plus récente où des informations ont été recueillies sur un participant, et la date de point qui correspond à la date au-delà de laquelle on ne tient plus compte des informations du participant (souvent la date de fin de l'étude). Ainsi on définit le temps de suivi par le délai entre la date d'entrée dans l'étude et la date de point ou la date de dernières nouvelles si elle est antérieure.

Le délai de survenue de l'événement est représenté par une variable aléatoire T , positive et continue, dont la loi de probabilité peut être caractérisée par plusieurs fonctions, dont la fonction de survie et la fonction de risque. La fonction de survie, $S(t)$, représente la probabilité que l'événement survienne au-delà de t , c'est-à-dire d'être encore indemne de l'événement en t . Cette probabilité est de 1 à $t=0$ et décroît lorsque t augmente. La fonction de risque instantané $h(t)$ représente la probabilité pour un individu que l'événement survienne entre t et $(t + \Delta t)$, sachant qu'il était encore à risque à t . Ces deux fonctions sont liées par la relation suivante : $S(t) = \exp(-\int_0^t h(u)du)$.

b. Censure et troncature

L'une des caractéristiques des données de survie est l'existence d'observations incomplètes, générées par deux processus principaux : la censure et la troncature.

La censure à droite (ou *right-censoring* en anglais) est le type de censure le plus fréquent. Elle se produit lorsque l'individu n'a pas subi l'événement à sa date de dernières nouvelles, soit parce que la durée de suivi est trop courte pour observer l'événement d'intérêt, soit parce que ce dernier quitte l'étude avant d'avoir subi l'événement (perdus de vue dus à un déménagement, au refus de continuer l'étude, etc). Dans ce cas, on suppose que la cause de la censure et l'événement étudié sont indépendants. Pour de tels individus, on sait seulement que le délai de survenue de l'événement est supérieur au temps de participation.

La troncature traduit le fait qu'une observation est conditionnelle à un autre événement. La troncature à gauche (ou *left-truncation* en anglais) est la plus courante. Elle implique qu'un individu n'est observable que si sa durée de vie est supérieure à une valeur seuil. Par exemple, si l'on étudie la durée de survie dans une cohorte tirée au sort dans la population générale, seule la survie des individus vivants

à l'inclusion dans la cohorte pourra être étudiée. Lorsqu'on étudie l'âge du participant lors de la survenue d'un événement, si celui-ci n'a pas été suivi depuis sa naissance, il y a troncature à gauche à l'âge d'entrée dans la cohorte. En résumé, s'il y a troncature, un certain nombre d'individus ne sont pas observables et on n'étudie alors qu'un sous-échantillon de la population initiale tandis que s'il y a censure pour certains individus, l'information est incomplète bien qu'ils soient dans l'échantillon.

D'autre part, l'effectif à risque au temps t représente le nombre de sujets qui sont encore suivis à t mais qui n'ont pas encore subi l'événement d'intérêt juste avant t . Les sujets sortis de l'étude (ou censurés à droite) ne sont donc plus comptés dans l'effectif à risque après leur sortie. Les sujets tronqués à gauche entrent quant à eux dans l'effectif à risque non pas dès l'origine mais seulement à partir de leur date de troncature (entrée retardée).

c. Estimation et comparaison de fonctions de survie

En analyse de survie, on estime la fonction de survie $S(t)$, qui est représentée graphiquement par la courbe de survie, pour estimer la probabilité que l'événement n'ait pas encore eu lieu à un temps t . Il existe plusieurs types d'estimateurs, le plus couramment utilisé étant l'estimateur non paramétrique de Kaplan-Meier³⁶.

L'estimateur de Kaplan-Meier de la probabilité que l'événement n'ait pas encore eu lieu à un temps t s'exprime sous la forme suivante :

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

Avec d_j , le nombre de sujets pour lesquels l'événement apparaît au temps t_j (j compris entre 1 et k) et n_j , le nombre de sujet à risque au temps t_j (j compris entre 1 et k). C'est une fonction décroissante en escalier (donc constante entre deux temps d'événements consécutifs avec un saut à chaque événement observé).

Par ailleurs, il est possible de comparer entre elles les fonctions de survie (c'est-à-dire les distributions des temps de survie) de plusieurs groupes de sujets grâce au test du logrank. Le test du logrank suppose que les temps auxquels les événements surviennent sont fixés. On compare alors le nombre d'événements observé dans chaque groupe au nombre d'événements attendu, calculé sous l'hypothèse $H_0 : S_1(t) = S_2(t)$ quel que soit t . Ce test se généralise facilement à la comparaison de plus de deux groupes. De même, pour prendre en compte l'effet d'une variable explicative, il est possible d'utiliser le test du logrank stratifié ou logrank ajusté. Cependant dans la pratique, on utilise plutôt les modèles de régression qui permettent de prendre en compte plusieurs covariables d'ajustement.

d. Modèle à risques proportionnels de Cox

Pour analyser l'influence de variables explicatives sur le délai de survenue d'un événement, on utilise des modèles de régression. Parmi eux, le modèle semi-paramétrique de Cox³⁷ est très largement utilisé en analyse des données de survie avec censure à droite et troncature à gauche. L'utilisation de ce modèle permet de quantifier la relation entre le facteur d'exposition principal et la survenue d'un événement, en prenant en compte les données censurées.

Le modèle de Cox exprime le risque instantané $h(t)$ de l'événement en fonction du temps t et des valeurs prises par les différentes covariables X_i , i variant de 1 à p , selon l'équation suivante :

$$h(t, X_1, X_2 \dots X_p) = h_0(t) \exp\left(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i\right)$$

où $h_0(t)$ représente le risque instantané de survenue de l'événement chez un sujet pour lequel toutes les covariables X_i sont égales à 0. La forme de cette fonction de risque instantané n'étant pas précisée (partie non paramétrique du modèle), ce modèle ne permet donc pas d'estimer un risque absolu en fonction des valeurs des différentes covariables pour un individu, mais permet en revanche de comparer le risque entre individus selon leur exposition aux facteurs correspondant aux variables X_i . En effet, à partir de la fonction de risque instantané, il est possible de calculer le rapport de risques instantanés, noté RR, (ou *hazard ratio*, noté HR, en anglais) entre deux individus A et B avec les covariables X_a et X_b de la façon suivante :

$$RR(t) = \frac{h(t, X_a)}{h(t, X_b)} = \frac{h_0(t) \exp(\beta X_a)}{h_0(t) \exp(\beta X_b)} = \exp(\beta(X_a - X_b))$$

Dans le modèle de Cox, l'estimation des coefficients β_i (partie paramétrique du modèle) se fait par maximisation de la vraisemblance partielle, qui ne dépend pas de $h_0(t)$ et qui permet donc de ne pas faire d'hypothèse sur $h_0(t)$. Les intervalles de confiance associés peuvent aussi être calculés.

Dans notre étude portant sur la modélisation de l'incidence de l'HTA, nous avons utilisé plusieurs modèles de Cox à risques proportionnels pour répondre au quatrième objectif qui concerne l'influence des facteurs socioéconomiques sur l'incidence de l'HTA dans l'échantillon de volontaires de HRS. Dans ces modèles, un HR supérieur à 1 traduit un effet délétère de la variable considérée sur l'incidence de l'HTA tandis qu'un HR inférieur à 1 traduit un effet protecteur de la variable considérée sur l'incidence de l'HTA.

Toutefois, le modèle de Cox repose sur deux principales hypothèses qu'il est nécessaire de vérifier pour pouvoir analyser et interpréter les modèles : la proportionnalité des risques et la log-linéarité.

Hypothèse des risques proportionnels

L'expression du rapport des risques instantanés à l'instant t implique que les fonctions de risque pour les différentes modalités d'une variable soient proportionnelles et donc que leur rapport soit indépendant du temps t . Cette hypothèse doit être vérifiée pour toutes les variables incluses dans le modèle (exposition et ajustements).

Bien qu'aucune d'entre elles ne soit parfaite, plusieurs méthodes permettent de vérifier cette hypothèse : des méthodes graphiques, comme la comparaison des courbes de survie des différents groupes comparés ou le tracer des courbes $\log[-\log(S(t))]$ des groupes comparés (parallèles si l'hypothèse est respectée) ; des méthodes analytiques, en utilisant les résidus de Schoenfeld³⁸ (absence de corrélation entre ces résidus et le temps si l'hypothèse est respectée) ou le test d'une interaction entre le temps et la variable explicative³⁹ (interaction non significative si l'hypothèse de proportionnalité est respectée).

En pratique, si les variables ne respectent pas l'hypothèse de proportionnalité des risques, on peut considérer que les risques estimés constituent des risques moyennés sur la période d'observation. Une autre possibilité est de séparer les analyses en plusieurs périodes d'observation, ou de stratifier le modèle selon plusieurs catégories de la covariable ne respectant pas l'hypothèse.

Hypothèse de log-linéarité

Le modèle de Cox fait l'hypothèse de la log-linéarité de la variation du risque instantané lorsqu'on passe d'un niveau à l'autre d'une variable. Pour vérifier cette hypothèse, on peut modéliser le risque associé à la variable concernée en la catégorisant en quartiles. En traçant ces risques en fonction de la médiane de chaque quartile, la vérification de l'hypothèse implique l'obtention d'une droite. Le non-respect de cette hypothèse joue un rôle important dans le choix de codage des variables continues, puisqu'il faut alors catégoriser la variable concernée à la fois selon le respect de cette hypothèse, selon les hypothèses biologiques ou médicales liées à la variable, et selon la précision des données et la répartition des individus dans ces catégories. Il est d'usage de catégoriser directement les variables du modèle pour s'affranchir de la validité de cette hypothèse.

4. Causalité et modèles de médiation

Depuis les années 1950, les discussions autour des concepts de causalité et d'inférence causale ont principalement reposé sur les critères définis par Hill en 1965, au nombre de neuf : la force d'association, la relation dose-effet, la temporalité – la cause précède l'effet –, la spécificité de l'association, la reproductibilité ou stabilité de l'association, la plausibilité biologique, la cohérence biologique, l'existence de preuves expérimentales et l'analogie⁴⁰. Cependant au cours des dernières années, de nouveaux outils ont été mis au point pour tenter de répondre à la question de la causalité en épidémiologie. Parmi eux, l'analyse de médiation a pour objectif d'identifier les mécanismes qui sous-tendent une association observée entre une exposition et un événement au moyen de l'inclusion d'une troisième variable dont le rôle de médiateur de la relation est supposé. L'analyse de médiation suppose l'utilisation de données longitudinales pour s'assurer que l'exposition précède le médiateur et que le médiateur précède l'évènement de santé, afin de limiter l'effet de causalité inverse.

a. Approche traditionnelle

L'approche traditionnelle de l'analyse de médiation a été proposée par Baron et Kenny en 1986⁴¹. Elle consiste à comparer des modèles de régression avec et sans ajustement sur les médiateurs potentiels⁴². Le coefficient associé à l'exposition dans le modèle non ajusté (c) représente l'effet total tandis que ce coefficient dans le modèle ajusté (c') représente l'effet direct de l'exposition sur la maladie (Figure 14). Les principales méthodes de détermination de l'effet indirect (effet médié par le médiateur) sont la méthode de la différence des coefficients ($c-c'$) et celle du produit des coefficients ($a*b$) ou approche de Sobel⁴³. Pour tester la significativité de l'effet indirect, la différence ou le produit des coefficients est divisé(e) par l'erreur standard et ce ratio est comparé à une distribution normale.

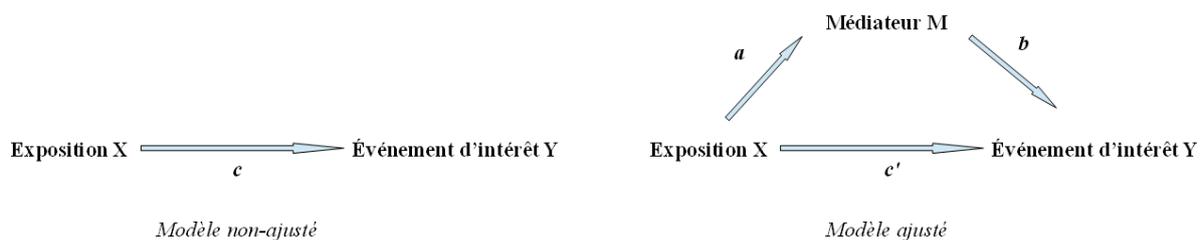


Figure 14 : Modèles correspondant à l'approche traditionnelle de l'analyse de médiation

Cette approche traditionnelle a été largement utilisée. Cependant, elle ne s'applique qu'aux modèles linéaires sans interaction, et ne permet donc pas d'estimer les effets indirects dans des modèles logistiques, couramment utilisés en épidémiologie, ou des modèles avec interactions entre l'exposition et le médiateur⁴⁴.

b. Approche contrefactuelle

La théorie contrefactuelle représente le concept empirique d'inférence causale : on compare un résultat pour lequel l'élément A est présent au résultat pour lequel l'élément A est absent. S'il y a une différence entre les deux situations, on en conclut que A joue un rôle causal dans le résultat observé. Toutefois, dans la pratique, il n'est possible d'observer qu'une de ces situations : soit A est présent, soit A est absent, et ainsi l'effet causal ne peut pas être déterminé au niveau individuel. Cependant, l'effet causal au niveau populationnel, ou effet causal moyen, peut quant à lui être estimé dans le cadre contrefactuel. L'évènement contrefactuel est défini comme l'évènement que l'on aurait observé si l'exposition avait été fixée à un niveau a. L'effet causal moyen est la différence attendue entre deux niveaux d'exposition a^* et a. Ainsi, tandis que l'association représente une différence de risque entre deux sous-populations classées selon leur niveau d'exposition (ex : exposés et non exposés), l'effet causal représente la différence de risque sous deux modalités d'exposition dans la population entière (Figure 15).

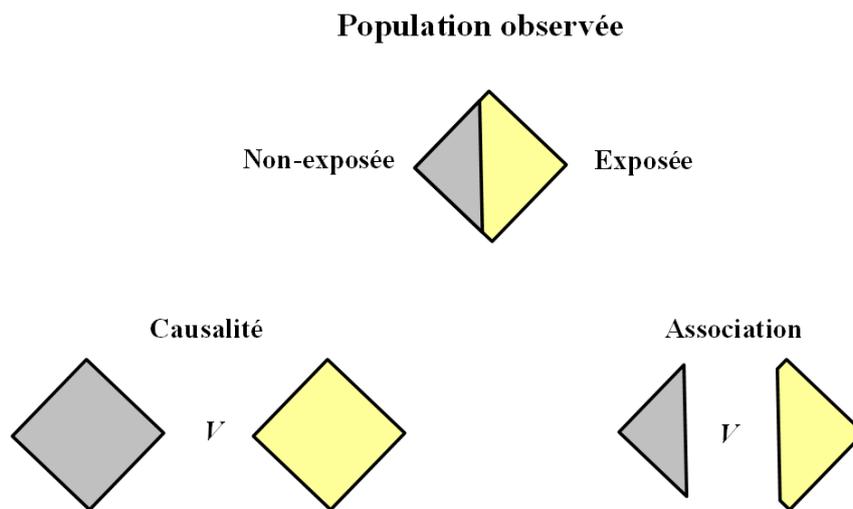


Figure 15 : Définition de la causalité et de l'association dans une étude observationnelle (d'après ⁴⁵)

Le raisonnement contrefactuel repose sur trois conditions que sont l'interchangeabilité, la positivité et la constance.

Tout d'abord, l'interchangeabilité traduit l'idée que le risque observé, c'est-à-dire la probabilité que l'évènement d'intérêt se réalise, dans un groupe A aurait été le même dans l'autre groupe B si les individus du groupe B avait été reçu la même exposition que les individus du groupe A, et inversement. En d'autres termes, le risque associé à un certain niveau d'exposition est supposé être le même dans les deux groupes. Tandis que cette condition est systématiquement vérifiée dans les essais randomisés via

la randomisation, c'est très peu souvent le cas dans les études observationnelles, pour lesquelles l'interchangeabilité correspond à l'absence de facteurs de confusion non mesurés.

Ensuite, la condition de positivité assure le fait que chaque individu a une probabilité non nulle de faire partie de l'un ou l'autre des groupes c'est-à-dire que chaque participant aurait pu recevoir l'exposition a ou a*.

Enfin, la condition de constance implique que l'issue potentielle (réalisation ou non de l'événement d'intérêt) pour un individu sous un niveau d'exposition observé est l'issue qui sera effectivement observée pour cet individu, ou encore $Y^a=Y$ pour tout individu ayant un niveau d'exposition a. Elle est définie comme le fait que le devenir d'un patient s'il recevait l'exposition observée est égale au devenir observé.

La théorie contrefactuelle a été introduite dans les analyses de médiation en 2001 par Pearl qui définit l'effet total, l'effet naturel direct, l'effet naturel indirect et l'effet contrôlé direct^{46,47}.

L'effet total représente le changement attendu de l'événement de santé Y pour un changement d'exposition du niveau a* à un niveau a. Cet effet total peut être décomposé en effets naturels direct et indirect. L'effet naturel direct représente le changement attendu de Y si l'exposition avait été fixée à un niveau a versus un niveau a* pour chaque individu, le médiateur restant lui fixé au niveau qu'il aurait eu en l'absence d'exposition. L'effet naturel indirect représente quant à lui le changement attendu de Y si l'exposition était fixée au niveau a mais que le médiateur changeait du niveau qu'il aurait eu si l'exposition était a* au niveau qu'il prendrait si l'exposition était a. Enfin, l'effet contrôlé direct peut être défini comme le changement attendu de Y si le niveau d'exposition était fixé au niveau a versus a* tandis que le médiateur était fixé à un niveau donné m. Ainsi tandis que les effets naturels aident à éclaircir les potentiels mécanismes d'association, l'effet contrôlé a plus d'intérêt en termes d'évaluation de politiques, le médiateur étant fixé à un niveau spécifique d'intérêt.

Quatre hypothèses doivent être formulées lorsque l'on utilise l'approche contrefactuelle dans une analyse de médiation : i) il n'y a pas de facteur de confusion non mesuré dans les associations entre exposition et événement de santé; ii) il n'y a pas de facteur de confusion non mesuré dans les associations entre médiateur et événement de santé; iii) il n'y a pas de facteur de confusion non mesuré dans les associations entre exposition et médiateur; iv) il n'y a pas de facteur de confusion dans les associations entre médiateur et événement de santé qui soit affecté par l'exposition⁴⁶.

Plusieurs méthodes basées sur cette approche contrefactuelle ont été développées (modèles structuraux marginaux, g-formula paramétrique, modèles imbriqués structurés)⁴⁸. Leur objectif premier était d'estimer les effets combinés d'une exposition et / ou de médiateurs qui varient dans le temps mais ces méthodes sont également utilisées lorsque le temps est fixe.

Dans notre étude portant sur le rôle médiateur des déterminants comportementaux dans la relation entre l'éducation et la prévalence de l'HTA en France (troisième objectif), nous avons utilisé la méthode

proposée par Tchetgen Tchetgen⁴⁹. Cette méthode repose sur une approche de pondération par l'inverse de l'odds ratio reliant l'exposition au médiateur pour estimer les effets naturels directs et indirects à niveau de covariables fixé (effets conditionnels). Elle peut s'appliquer aux modèles linéaires généralisés (fonction de lien linéaire ou non linéaire) ainsi qu'aux modèles de survie ; elle peut prendre en compte un ou plusieurs médiateurs à la fois (catégoriel, discret ou continu) ; elle reste valide, qu'il y ait ou non une interaction entre médiateurs, entre l'un des médiateur et l'exposition ou entre l'un des médiateurs et l'un facteur de confusion ; enfin, c'est une méthode simple à implémenter dans les logiciels statistiques standards, tant qu'un poids peut être spécifié pour chaque observation. Toutefois, comme les autres méthodes de médiation causale, cette méthode repose sur l'hypothèse forte que le médiateur est mesuré sans erreur. C'est cette méthode que nous avons utilisée dans les analyses de médiation présentées dans ce travail.

c. Approche graphique des effets causaux

Les graphiques acycliques dirigés causaux (ou DAGs pour *Directed Acyclic Graphs* en anglais) ou encore diagrammes causaux permettent de représenter les concepts clés de la causalité et reposent sur des conventions précises⁵⁰⁻⁵². Le DAG est constitué d'un ensemble de chemins, composés de flèches et de nœuds, ces derniers correspondant aux variables. Le DAG représente les hypothèses relatives aux relations de cause à effet qui existent entre l'ensemble des variables. Dans un DAG, le temps s'écoule de gauche à droite, ainsi le passé affecte le futur mais pas l'inverse : dans l'exemple ci-dessous, X est antérieur à Y (Figure 16.1). Le DAG décrit le sens des relations entre les variables par le sens des flèches. Les hypothèses représentées par le DAG sont qualitatives, elles portent sur l'existence d'une relation de cause à effet entre les variables, avant de porter sur l'intensité ou la forme de ces relations (effet protecteur ou délétère par exemple). La principale information du DAG réside alors en l'absence de flèche, qui traduit l'absence de relation causale entre les deux variables non reliées. Les hypothèses du DAG prennent également en compte le caractère multivarié de la causalité, c'est-à-dire le fait qu'une même cause peut avoir plusieurs effets et qu'un même effet peut avoir plusieurs causes. Le DAG est un modèle graphique « dirigé » car les flèches (unidirectionnelles) représentent des directions et qu'ainsi X est la cause de Y mais pas l'inverse, et « acyclique » car une variable ne peut avoir d'impact sur elle-même, de manière directe ou indirecte.

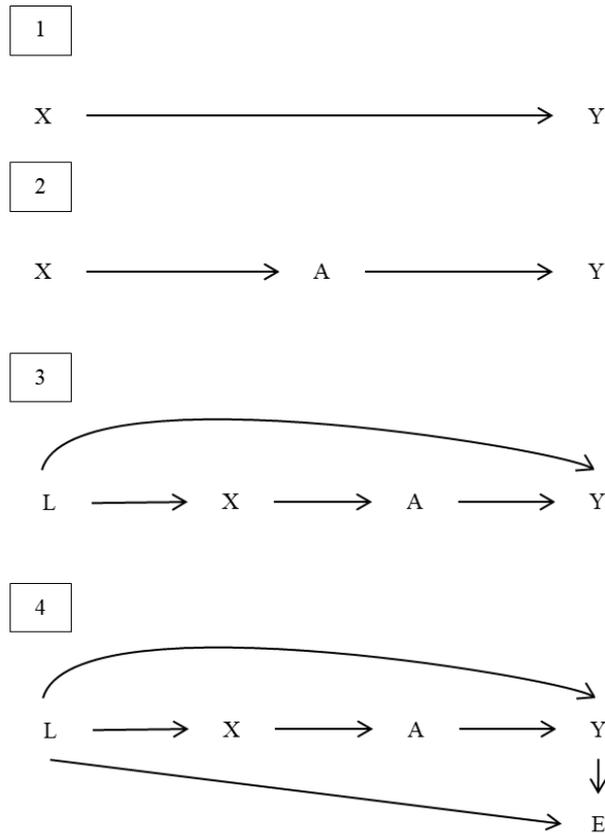


Figure 16 : Exemples de diagrammes causaux

Dans un DAG, deux variables peuvent être connectées par un ou plusieurs chemins. Les chemins ouverts représentent des associations statistiques entre deux variables et les chemins fermés, l'absence d'association. Trois types de chemins existent : deux type de chemins ouverts correspondent à la dépendance marginale et un type de chemin fermé correspond à l'indépendance marginale :

- Les chemins ouverts directs, dans lesquels toutes les flèches pointent dans la même direction et l'association entre ces variables reflète alors une relation causale (Figure 16.2).
- Les chemins ouverts indirects (ou *backdoor paths* en anglais), dans lesquels deux variables partagent la même cause. Ce chemin représente une association statistique entre X et Y via L. Cependant l'association n'est pas causale et illustre la notion de confusion de la relation entre X et Y (Figure 16.3).
- Les chemins fermés (ou bloqués), dans lesquels deux variables ont un effet commun, comme ici E appelé *collider* (ou collisionneur) (Figure 16.4). Dans cette situation il n'y a pas d'association entre X et Y via E.

Le statut des chemins (ouvert ou fermé) peut être modifié par le chercheur, soit par le design de l'étude, soit grâce à des méthodologies statistiques comme la stratification, la standardisation, le matching ou l'ajustement. Ainsi, le classique ajustement sur un facteur de confusion, par exemple L

(Figure 16.3), bloque le chemin indirect entre X et Y (le chemin se ferme) et conduit à un chemin direct moins biaisé entre ces deux variables. Inversement, ajuster sur une variable se trouvant sur le chemin direct entre deux variables, c'est-à-dire ajuster sur un médiateur comme A par exemple (Figure 16.2), bloque ce chemin et peut conduire à une estimation incorrecte de l'association entre les variables X et Y (cas du sur-ajustement). Enfin, ajuster sur un *collider* tel que E (Figure 16.4) ouvre le chemin initialement fermé entre X et Y. C'est par exemple le cas lorsqu'il existe un biais de sélection : sélectionner une certaine sous-population sur un critère particulier revient à ajuster sur un *collider* (par restriction). Finalement sur un DAG, deux variables sont indépendantes lorsque tous les chemins entre ces variables sont fermés et deux variables sont dépendantes lorsqu'il existe au moins un chemin ouvert entre ces variables. Le DAG représente ainsi un réseau de dépendances et d'indépendances conditionnelles, défini par la condition causale de Markov⁵³ : conditionnellement à ses causes directes, toute variable sur le DAG est indépendante des autres variables dont elle n'est pas la cause.

Cependant, l'utilisation des DAGs présente quelques limites. L'une d'entre elles réside dans la nature non-paramétrique des DAGs : en effet, ni la forme de la relation causale ni la magnitude ne sont spécifiées, seule l'information qualitative de l'existence ou non d'une relation est présentée. Ainsi, un DAG démontre que la confusion non contrôlée peut biaiser les résultats mais ne donne aucune mesure quantitative de ce biais^{52,54}. Deuxième limite, un DAG ne peut avoir une interprétation causale seulement s'il est complet, c'est-à-dire qu'il inclut les facteurs de confusion mesurés et non mesurés. De plus, un DAG ne permet pas de représenter l'erreur aléatoire (en opposition à l'erreur systématique), ainsi certains concepts tels que l'erreur de mesure non différentielle ne peuvent pas être incorporés au DAG. D'autre part, le DAG est très dépendant de la question de recherche, une variable pouvant être un médiateur, un *collider* ou un facteur de confusion selon la question posée. Par exemple, dans une étude qui s'intéresse à la relation entre le niveau socioéconomique et l'HTA, l'IMC est un médiateur de la relation et il faut veiller à ne pas conditionner sur ce paramètre. Si maintenant l'on s'intéresse à l'effet de l'IMC sur le risque d'HTA, le niveau socioéconomique est alors un facteur de confusion (*backdoor path*) de la relation sur lequel il faut ajuster. Il est également envisageable que deux chercheurs se posant la même question puissent établir deux DAGs différents, selon qu'ils aient des opinions différentes sur les mécanismes causaux sous-tendant la relation. La représentation sous format DAG permet alors une comparaison explicite des approches. Enfin, comme toute méthode graphique, le DAG peut être associé à une vision simplifiée la réalité biologique complexe qui fait l'objet de la question de recherche et une approche plurielle des questions d'inférence causale est recommandée⁵⁵.

Nous proposons ci-après un DAG correspondant à l'étude des médiateurs de la relation entre le niveau d'éducation et l'HTA (Figure 17). Pour alléger le diagramme, celui-ci est restreint aux médiateurs comportementaux et anthropométrique ainsi qu'aux facteurs de confusion ayant fait l'objet des analyses que nous présentons dans ce travail (Chapitre 5).

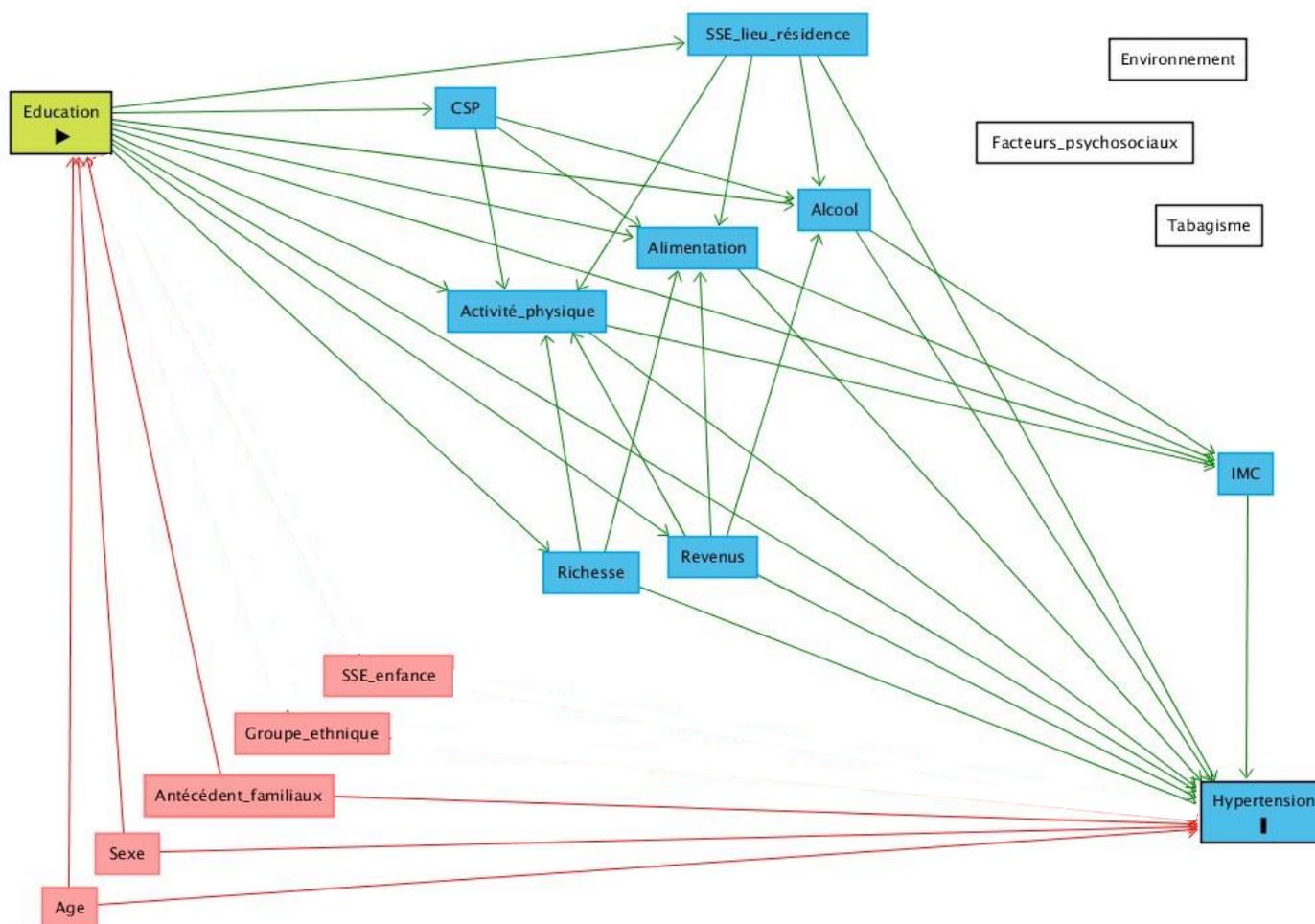


Figure 17 : Diagramme acyclique causal potentiel de la relation entre le niveau d'éducation et l'HTA

En rouge, les facteurs de confusion, en bleu les médiateurs supposés, en vert les relations de causalité supposées. Sont également mentionnés des facteurs autres que comportementaux, identifiés comme potentiels médiateurs de la relation.

Références – Chapitre 2

1. Santin G, Herquelot E, Guéguen A, Carton M, Cyr D, Genreau M, et al. Estimation de prévalences dans Constances : premières explorations. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;622-9.
2. Murphy M. UK Biobank. Joint Programming Initiative. Available from: <http://www.jpi-dataproject.eu/Home/Database/56?topicId=0> [Accessed September 24, 2019]
3. Tuppin P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C, Danchin N, et al. Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Arch Cardiovas Dis.* 2013;**106**(5):274-86.
4. National Institute of Statistics and Economic Studies. Consumption unit - definition. Available from: <https://insee.fr/en/metadonnees/definition/c1802> [Accessed May 22, 2019]
5. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Bertrais S, Dauchet L, Galan P, et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline Score Is Associated with Better Nutrient Intake and Nutritional Status. *J Am Diet Assoc.* 2009;**109**(6):1031-41.
6. Sonnega A, Faul JD, Ofstedal MB, Langa KM, Phillips JW, Weir DR. Cohort Profile: the Health and Retirement Study (HRS). *Int J Epidemiol.* 2014;**43**(2):576-85.
7. University of Michigan. The Health and Retirement Study. Available from: <https://hrs.isr.umich.edu/about> [Accessed August 17, 2019]
8. White K, Avendaño M, Capistrant BD, Robin Moon J, Liu SY, Maria Glymour M. Self-Reported and Measured Hypertension Among Older US- and Foreign-Born Adults. *J Immigr Minor Health.* 2012;**14**(4):721-6.
9. Buhmann B, Rainwater L, Schmaus G, Smeeding T. Equivalence scales, well-being, inequality and poverty: Sensitivity estimates across ten countries using the Luxembourg Income Study (LIS) data base. *Rev Income Wealth.* 1988;**34**:115-42.
10. Diez-Roux AV. Estimating neighborhood health effects: the challenges of causal inference in a complex world. *Soc Sci Med.* 2004;**58**(10):1953-60.
11. Chaix B, Chauvin P. L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de la littérature. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2002;**50**:489-99.
12. Merlo J, Chaix B, Yang M, Lynch J, Rastam L. A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: interpreting neighbourhood differences and the effect of neighbourhood characteristics on individual health. *J Epidemiol Community Health.* 2005;**59**(12):1022-9.
13. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, et al. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health.* 2006;**60**(4):290-7.
14. Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, Van der Laan M, Lippman SA, Jewell N, et al. To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology.* 2010;**21**(4):467-74.
15. Snijders T, Bosker R. Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling. Thousand Oaks. 1st edition. Sage; 1999.

16. Weinmayr G, Dreyhaupt J, Jaensch A, Forastiere F, Strachan DP. Multilevel regression modelling to investigate variation in disease prevalence across locations. *Int J Epidemiol.* 2017;**46**(1):336-47.
17. Bauer DJ. A Note on Comparing the Estimates of Models for Cluster-Correlated or Longitudinal Data with Binary or Ordinal Outcomes. *Psychometrika.* 2009;**74**:97-105.
18. Merlo J, Chaix B, Yang M, Lynch J, Rastam L. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: linking the statistical concept of clustering to the idea of contextual phenomenon. *J Epidemiol Community Health.* 2005;**59**(6):443-9.
19. Merlo J, Yang M, Chaix B, Lynch J, Rastam L. A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: investigating contextual phenomena in different groups of people. *J Epidemiol Community Health.* 2005;**59**(9):729-36.
20. Larsen K, Merlo J. Appropriate Assessment of Neighborhood Effects on Individual Health: Integrating Random and Fixed Effects in Multilevel Logistic Regression. *Am J Epidemiol.* 2005;**161**(1):81-8.
21. Mackenbach JP, Kunst AE. Measuring the magnitude of socio-economic inequalities in health: An overview of available measures illustrated with two examples from Europe. *Soc Sci Med.* 1997;**44**(6):757-71.
22. Harper S, Lynch J. Health Inequalities: Measurement and Decomposition. In: Oakes JM, Kaufman JS (Eds), *Methods in Social Epidemiology.* 2nd edition. USA: Jossey-Bass; 2017. pp. 91-131.
23. Schneider MC, Castillo-Salgado C, Bacallao J, Loyola E, Mujica OJ, Vidaurre M, et al. Methods for measuring health inequalities (Part II). *Epidemiol Bull.* 2005;**26**(2):12-5.
24. Regidor E. Measures of health inequalities: part 2. *J Epidemiol Community Health.* 2004;**58**(11):900-3.
25. Harper S, King NB, Meersman SC, Reichman ME, Breen N, Lynch J. Implicit Value Judgments in the Measurement of Health Inequalities. *Milbank Q.* 2010;**88**(1):4-29.
26. Benmarhnia T, McKinnon B. Les mesures de l'équité. Un exemple d'intervention de gratuité des soins obstétricaux. In: *Évaluation des interventions de santé mondiale Méthodes avancées.* Sous la direction de V Ridde et C Dagenais. Québec / Marseille: Éditions science et bien commun / IRD Éditions; 2019. pp. 283-309.
27. World Health Organization (WHO). Health Equity Assessment Toolkit (HEAT): Software for exploring and comparing health inequalities in countries. Built-in database edition. User manual. Version 2.0. 2017.
28. Lynch J, Davey Smith G, Harper S, Bainbridge K. Explaining the social gradient in coronary heart disease: comparing relative and absolute risk approaches. *J Epidemiol Community Health.* 2006;**60**(5):436-41.
29. Houweling TA, Kunst AE, Huisman M, Mackenbach JP. Using relative and absolute measures for monitoring health inequalities: experiences from cross-national analyses on maternal and child health. *Int J Equity Health.* 2007;**6**:15.
30. Pamuk E. Social class inequality in mortality from 1921 to 1972 in England and Wales. *Popul Stud (Camb).* 1985;**39**(1):17-31.

31. Moreno-Betancur M, Latouche A, Menvielle G, Kunst AE, Rey G. Relative Index of Inequality and Slope Index of Inequality: A Structured Regression Framework for Estimation. *Epidemiology*. 2015;**26**(4):518-27.
32. Wagstaff A, van Doorslaer E, Paci P. On the measurement of horizontal inequity in the delivery of health care. *J Health Econ*. 1991;**10**(2):169-205.
33. Theil H. Economics and information theory. Amsterdam: North-Holland; 1967. 488 p. (Studies in mathematical and managerial economics 7).
34. Harper S, Lynch J, Meersman SC, Breen N, Davis WW, Reichman ME. An Overview of Methods for Monitoring Social Disparities in Cancer with an Example Using Trends in Lung Cancer Incidence by Area-Socioeconomic Position and Race-Ethnicity, 1992-2004. *Am J Epidemiol*. 2008;**167**(8):889-99.
35. Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Analyse des données de survie. In: Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie. De Boeck Supérieur; 2015. (LMD Maths).
36. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;**53**:457-81.
37. Cox D. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B* (Methodological). 1972;**34**:187-220.
38. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1982;**69**(1):239-41.
39. Gill R, Schumacher M. A simple test for the proportional hazards assumption. *Biometrika*. 1987;**74**(2):289-300.
40. Hill A. The Environment and Disease: Association of Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;**58**(5):295-300.
41. Baron R, Kenny D. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986;**51**(6):1173-82.
42. Richiardi L, Bellocco R, Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias. *Int J Epidemiol*. 2013;**42**(5):1511-9.
43. MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. Mediation Analysis. *Annu Rev Psychol*. 2007;**58**:593-614.
44. VanderWeele T, Vansteelandt S. Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Stat Interface*. 2009;**2**:457-68.
45. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A Structural Approach to Selection Bias. *Epidemiology*. 2004;**15**(5):615-25.
46. Pearl J. Direct and Indirect Effects. In: Breese J, Koller D (Eds), Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence. San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers Inc.; 2001. pp. 411-20.
47. Robins JM, Greenland S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology*. 1992;**3**(2):143-55.

48. Hernán M, Robins JM. Causal Inference: What If. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2020.
49. Tchetgen Tchetgen EJ. Inverse odds ratio-weighted estimation for causal mediation analysis. *Stat Med.* 2013;**32**(26):4567-80.
50. Pearl J. Causal diagrams for empirical research. *Biometrika.* 1995;**82**:669-88.
51. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology.* 1999;**10**(1):37-48.
52. Glymour M, Greenland S. Causal diagrams. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (Eds), *Modern Epidemiology*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 183-209.
53. Pearl J. Causal inference in statistics: An overview. *Stat Surv.* 2009;**3**:96-146.
54. VanderWeele TJ, Robins JM. Directed Acyclic Graphs, Sufficient Causes, and the Properties of Conditioning on a Common Effect. *Am J Epidemiol.* 2007;**166**(9):1096-104.
55. Krieger N, Davey Smith G. The tale wagged by the DAG: broadening the scope of causal inference and explanation for epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2016;**45**(6):1787-808.

CHAPITRE 3 : DESCRIPTION DE LA POPULATION CONSTANCES

Ce chapitre propose une analyse descriptive détaillée de la population des volontaires de CONSTANCES. Sont d'abord présentées les caractéristiques sociodémographiques et de mode de vie des participants, puis des analyses portant spécifiquement sur la pression artérielle et l'HTA. Enfin, les principaux résultats d'une étude plus globale des facteurs de risque cardiovasculaire commanditée par la DGS sont exposés.

I. Sélection de la population d'étude

Nous présentons ci-dessous les étapes de sélection de la population CONSTANCES qui ont servi de base à l'ensemble des études réalisées dans ce travail de thèse portant sur l'HTA. Dans les chapitres suivants, chacune des études peut ou non utiliser des critères additionnels spécifiques d'exclusion, selon la question de recherche abordée.

Nous avons restreint la population d'étude aux individus inclus dans CONSTANCES entre 2012 et 2015. Nous avons exclu les participants qui n'avaient pas renvoyé le questionnaire « mode de vie » contenant toutes les informations socioéconomiques et d'habitudes de vie et donc des variables d'intérêt majeur dans ce travail (2,7% des participants). Par ailleurs, nous avons exclu les individus n'ayant pas eu les trois mesures de PAS/PAD comme spécifié dans le protocole (3,6%). Enfin, étant donné l'importance de ces informations dans la définition de l'HTA, nous avons également exclu les volontaires qui ne pouvaient être appariés aux bases de données du SNDS (17%). Quelques individus présentant des données aberrantes ont également été exclus (0,1%). Finalement la population d'étude compte 62 247 individus (76,6%).

Le diagramme de sélection de la population est présenté en Figure 18.

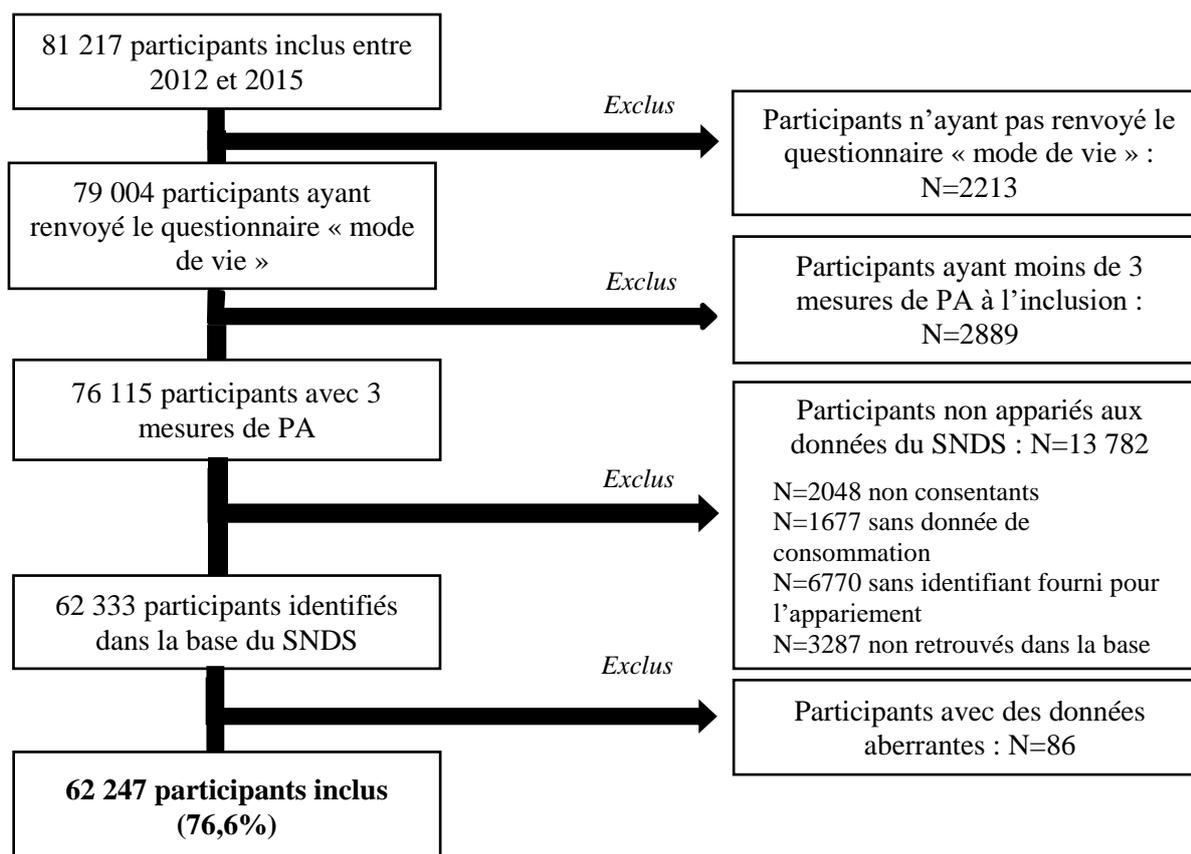


Figure 18 : Diagramme de sélection de la population d'étude CONSTANCES

Par rapport aux volontaires exclus, les volontaires inclus dans l'échantillon de travail sont plus souvent des hommes (47,4% contre 42,3%) et légèrement plus jeunes (47,9 ans contre 48,5 ans en moyenne, $p < 0,0001$). La répartition des CES d'inclusion est sensiblement la même entre inclus et exclus. En termes de caractéristiques socioéconomiques, les participants inclus ont un niveau d'éducation globalement plus élevé que ceux exclus (plus nombreux à avoir un diplôme de Bac+5 et plus (22,8% contre 17,5%) et moins nombreux à avoir un niveau inférieur ou égal au Bac (43,3% contre 50,6%)). La distribution du niveau de revenu mensuel du foyer est comparable entre les participants inclus et exclus.

II. Caractéristiques sociodémographiques et mode de vie

Dans les analyses descriptives suivantes, les deux premières classes d'éducation ('sans diplôme' et 'certificat d'études primaires') sont regroupées en une seule ('au plus niveau d'études primaires' soit l'équivalent de huit années d'éducation) pour rééquilibrer les effectifs entre classes. La catégorie des 'bac+4' comptant très peu d'individus, elle est groupée avec celle des 'bac+5 et plus'. Par ailleurs, seules quatre classes de CSP sont étudiées dans ce travail, les autres étant faiblement représentées.

La consommation d'alcool est dichotomisée au seuil recommandé par les autorités de santé publique (2 verres par jour). Le score alimentaire est découpé en quatre groupes. Pour le niveau d'activité physique, les individus sont classés en trois groupes : sédentaires à faiblement actifs pour les individus ayant un score entre 0 et 2 ; modérément actifs pour les individus ayant un score de 3 à 4 ; fortement actifs pour les individus ayant un score de 5 à 6. Ces seuils permettent d'obtenir des effectifs à peu près équilibrés entre groupes.

Les principales caractéristiques des 62 247 participants inclus sont présentés dans le Tableau 5. L'échantillon inclut une majorité de femmes (52,6%), en moyenne un peu plus jeunes que les hommes. Plus de 60% des participants ont été inclus en 2014 et 2015, le centre de Paris concentrant près d'une inclusion sur cinq au total.

En termes socioéconomiques, près de 40% des individus ont un niveau d'éducation inférieur ou égal au Baccalauréat et environ un tiers ont un niveau Bac+4 ou plus. Concernant le revenu, plus de la moitié des participants déclarent des revenus mensuels d'au moins 2800€ pour leur foyer. Environ 60% des volontaires sont en emploi et 20% sont retraités. Par ailleurs, l'échantillon compte 10% d'ouvriers et 30% de cadres. La part de cadres mais aussi des ouvriers est plus importante chez les hommes tandis que celle des employées et des professions intermédiaires est plus grande chez les femmes.

Dans la population générale, les données de l'enquête emploi de l'INSEE (France métropolitaine) de 2015 indique que 70% des français de 15 ans et plus ont un diplôme inférieur ou égal au Bac et 20% ont un diplôme supérieur (Bac+3 et plus). Par ailleurs, 50% des individus sont en emploi et 30% sont à la retraite¹. Enfin, la population compte 9% de cadres et 12% d'ouvriers.

Les volontaires de CONSTANCES ont donc un SSE globalement plus élevé que la population générale.

En termes d'habitudes de vie, près d'un individu sur cinq déclare une consommation excessive d'alcool et les hommes sont plus souvent concernés que les femmes (27% contre 10%). La qualité de l'alimentation est moyenne, légèrement meilleure chez les femmes. Le niveau d'activité physique, globalement intermédiaire, est comparable entre les sexes, de même que la proportion de fumeurs (20%). Enfin, près d'un volontaire sur trois est en surpoids (39% des hommes contre 23% des femmes) et 12% des volontaires sont obèses.

Dans la population générale, les données de l'enquête ENNS en 2006 montrent que chez les 18-74 ans, 19% des hommes et 5% des femmes ont une consommation d'alcool qui dépasse les recommandations nationales de cette période (3 et 2 verres par jour pour les hommes et les femmes respectivement) ; 37% des hommes et 36% des femmes ont un niveau d'activité physique faible ; 41% des hommes et 24% des femmes sont en surpoids, et 16% des hommes et 18% des femmes sont obèses ; enfin 31% des hommes et 25% des femmes fument (28% au global)².

Les volontaires de CONSTANCES consomment plus d'alcool, sont plus actifs, fument moins et sont moins fréquemment obèses (proportion d'individus en surpoids similaire) que la population générale.

Tableau 5 : Description de la population des participants inclus entre 2012 et 2015 disposant de données de mode de vie, de trois mesures de pression artérielle, et appariés au SNDS (n=62 247)

	Cohorte		Hommes		Femmes	
	N	%	N	%	N	%
Effectif total	62 247		29 505	47,4	32 742	52,6
Caractéristiques démographiques						
Age moyen (ET)	47,9 (13,4)		48,8 (13,2)		47,0 (13,5)	
Âge à l'inclusion, années						
18-34	12736	20,5	5469	18,5	7267	22,2
35-44	13008	20,9	6006	20,4	7002	21,4
45-54	14323	23,0	6794	23,0	7529	23,0
55-64	14586	23,4	7222	24,5	7364	22,5
> 65	7594	12,2	4014	13,6	3580	10,9
Année d'inclusion						
2012	6470	10,4	2957	10,0	3513	10,7
2013	13941	22,4	6421	21,8	7520	23,0
2014	20258	32,5	9757	33,1	10501	32,1
2015	21578	34,7	10370	35,1	11208	34,2
CES d'inclusion						
Angoulême	2446	3,9	1124	3,8	1322	4,0
Bordeaux	3445	5,5	1606	5,4	1839	5,6
Lille	4509	7,2	2089	7,1	2420	7,4
Lyon	4112	6,6	1933	6,6	2179	6,7
Marseille	3122	5,0	1530	5,2	1592	4,9
Nancy	3527	5,7	1755	5,9	1772	5,4
Nîmes	1899	3,1	871	3,0	1028	3,1
Orléans	2634	4,2	1232	4,2	1402	4,3
Paris	11503	18,5	5553	18,8	5950	18,2
Pau	3412	5,5	1684	5,7	1728	5,3
Poitiers	2363	3,8	1120	3,8	1243	3,8
Rennes	3642	5,9	1691	5,7	1951	6,0
Saint-Brieuc	4504	7,2	2009	6,8	2495	7,6
Saint-Nazaire	2005	3,2	993	3,4	1012	3,1
Toulouse	4131	6,6	2049	6,9	2082	6,4
Tours-La Riche	4993	8,0	2266	7,7	2727	8,3
Statut marital						
Célibataire (jamais marié)	16596	26,7	7464	25,3	9132	27,9
Vie maritale (marié(e) / pacsé(e))	35922	57,7	18175	61,6	17747	54,2

Divorcé(e), séparé(e)	7138	11,5	2908	9,9	4230	12,9
Veuf(ve)	1289	2,1	297	1,0	992	3,0
Manquant	1302	2,1	661	2,2	641	2,0
Caractéristiques socioéconomiques						
Niveau d'éducation						
Au plus Brevet	5737	9,2	2682	9,1	3055	9,3
BEP/CAP	10819	17,4	6256	21,2	4563	13,9
Baccalauréat	10009	16,1	4413	15,0	5596	17,1
Bac+2 à +3	15375	24,7	6114	20,7	9261	28,3
Bac+4 et plus	19260	30,9	9517	32,3	9743	29,8
Autre	131	0,2	62	0,2	69	0,2
Manquant	916	1,5	461	1,6	455	1,4
Revenus mensuels nets du ménage						
< 1000€	2781	4,5	1214	4,1	1567	4,8
1000-1500€	4474	7,2	1824	6,2	2650	8,1
1500-2100€	6931	11,1	2961	10,0	3970	12,1
2100-2800€	9615	15,4	4427	15,0	5188	15,8
2800-4200€	17827	28,6	8649	29,3	9178	28,0
≥ 4200€	16026	25,7	8516	28,9	7510	22,9
Ne sait pas répondre	583	0,9	214	0,7	369	1,1
Ne veut pas répondre	2660	4,3	1133	3,8	1527	4,7
Manquant	1350	2,2	567	1,9	783	2,4
Situation professionnelle						
En emploi	39359	63,2	18434	62,5	20925	63,9
En recherche d'emploi / en formation	4601	7,4	1990	5,4	2611	8,0
Retraité(e)	12571	20,2	6559	22,2	6012	18,4
Autre*	3636	5,8	1462	5,0	2174	6,6
Manquant	2080	3,3	1060	3,6	1020	3,1
Catégorie socioprofessionnelle						
Ouvrier(ère)	6216	10,0	4948	16,8	1268	3,9
Employé(e)	15217	24,4	3969	13,5	11248	34,4
Profession intermédiaire	16899	27,1	7005	23,7	9894	30,2
Cadre	18316	29,4	10862	36,8	7454	22,8
Autres†	2604	4,2	1297	4,4	1307	4,0
Manquant	2995	4,8	1424	4,8	1571	4,8
Score FDep, médiane (IIQ)		-0,64		-0,64		-0,64
		(-1,66 ; 0,33)		(-1,67 ; 0,32)		(-1,62 ; 0,34)

Caractéristiques comportementales et anthropométriques

Consommation d'alcool, verres/j

≥ 2	11228	18,0	8095	27,4	3133	9,6
< 2	43171	69,4	18325	62,1	24846	75,9
Manquant	7848	12,6	3085	10,5	4763	14,5

Score alimentaire, points‡

< 4	1668	2,7	859	2,9	809	2,5
[4-7[34995	56,2	17175	58,2	17820	54,4
[7-10[23968	38,5	10766	36,5	13202	40,3
> 10	693	1,1	232	0,8	461	1,4
Manquant	923	1,5	473	1,6	450	1,4

Activité physique

Faible	17140	27,5	8496	28,8	8644	26,4
Intermédiaire	27423	44,1	12800	43,4	14623	44,7
Elevée	15391	24,7	7309	24,8	8082	24,7
Manquant	2293	3,7	900	3,1	1393	4,3

Statut tabagique

Fumeur	11736	18,9	5816	19,7	5920	18,1
Ancien fumeur	20340	32,7	10997	37,3	9343	28,5
Non-fumeur	27278	43,8	11332	38,4	15946	48,7
Manquant	2893	4,6	1360	4,6	1533	4,7

IMC, kg/m²

<18,5	1530	2,5	309	1,0	1221	3,7
[18,5-25[33229	53,4	13548	45,9	19681	60,1
[25-30[19057	30,6	11466	38,9	7591	23,2
> 30	7607	12,2	3803	12,9	3804	11,6
Manquant	824	1,3	379	1,3	445	1,4

BEP : brevet d'études professionnelles ; CAP : certificat d'aptitude professionnelle ; CES : Centres d'examen de santé ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; IIQ : intervalle interquartile ; SNDS : Système national des données de santé

* sont inclus les individus ne travaillant pas pour des raisons de santé et les personnes sans activité professionnelle

† sont inclus les personnes n'ayant jamais travaillé et les agriculteurs ou artisans.

‡ score maximum: 13,5 points

III. Niveaux de pression artérielle et HTA

1. Niveaux de pression artérielle

Le Tableau 6 ci-dessous présente les niveaux moyens de PAS et PAD mesurées chez les participants, par sexe et par classe d'âge. La PAS et la PAD sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes. La PAS augmente graduellement avec l'âge. La PAD augmente avec l'âge jusqu'à 65 ans puis tend à diminuer.

Tableau 6 : Pression artérielle moyenne par sexe et âge

	PAS, mmHg		PAD, mmHg	
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type
Tous	129,8	16,5	76,8	9,7
Hommes	135,6	15,0	79,1	9,7
18-34 ans	129,7	10,6	73,2	8,1
35-44 ans	130,0	11,5	77,1	8,9
45-54 ans	134,4	13,9	80,9	9,4
55-64 ans	140,5	16,1	82,3	9,4
≥ 65 ans	145,1	16,9	81,3	9,5
Femmes	124,5	16,0	74,6	9,3
18-34 ans	117,0	9,6	71,1	7,8
35-44 ans	118,4	12,2	73,4	8,9
45-54 ans	123,9	15,0	75,7	9,5
55-64 ans	131,5	16,8	77,2	9,4
≥ 65 ans	138,5	17,7	76,8	9,4

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique

Si l'on compare les niveaux de pression artérielle aux seuils définis dans les recommandations européennes³ (Tableau 7), on peut voir que seule la moitié des participants présente des valeurs de pression artérielle optimales ou normales, 21%, des valeurs normales-hautes, 20%, des valeurs correspondant à une HTA légère (stade 1), 5%, des valeurs correspondant à une HTA modérée (stade 2) et 1%, des valeurs correspondant à une HTA sévère (stade 3). Les différences entre sexes sont notables: seuls 12% des hommes présentent des valeurs optimales contre 43% des femmes. De plus, la proportion d'hommes hypertendus est plus importante. Par ailleurs, en concordance avec les données présentées dans le Tableau 6, plus l'âge augmente, plus la proportion d'individus présentant des valeurs de pression artérielle optimales ou normales diminue tandis que la proportion d'individus hypertendus augmente, chez les hommes comme chez les femmes.

2. Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA

La prévalence brute de l'HTA dans l'échantillon s'élève à 32% (Tableau 8). Elle est plus élevée chez les hommes (41%) que chez les femmes (24%) et augmente avec l'âge.

Parmi les hypertendus, moins d'un individu sur deux se sait hypertendu (46%). Cette proportion est plus faible chez les hommes (42%) que chez les femmes (53%). Elle augmente fortement et linéairement avec l'âge chez les hommes tandis que chez les femmes, l'augmentation est moins prononcée.

Parmi les hypertendus, 43% ont un traitement à visée anti-hypertensive, et cela concerne plus souvent les femmes que les hommes (50% contre 38,6%). De même que pour la connaissance du statut hypertendu, la proportion d'individus traités augmente fortement avec l'âge chez les hommes et plus modérément chez les femmes.

Enfin, parmi les hypertendus traités, moins d'un sur deux est contrôlé (c'est-à-dire présentant des valeurs de pression artérielle inférieures à 140/90 mmHg), sur la base de la mesure de PA lors de l'examen d'inclusion (trois mesures en une seule occasion). Ainsi au global, seuls 20% des hypertendus sont contrôlés (28% des femmes contre 15% des hommes). Chez les hommes, le contrôle augmente avec l'âge tandis que chez les femmes, il diminue conduisant à une plus grande proportion d'individus âgés non contrôlés.

Tableau 7 : Distribution des niveaux de pression artérielle mesurés à l'inclusion par sexe et âge

Niveaux de PA	Effectif total	Optimales		Normales		Normales-hautes		HTA stade 1		HTA stade 2		HTA stade 3	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tous	62 247	17 754	28,5	15 435	24,8	13 146	21,1	12 377	19,9	3028	4,9	507	0,8
Hommes	29 505	3563	12,1	7546	25,6	8058	27,3	8016	27,2	1998	6,8	324	1,1
18-34 ans	5469	919	16,8	1929	35,3	1714	31,3	858	15,7	46	0,8	3	0,1
35-44 ans	6006	1059	17,6	2002	33,3	1750	29,1	1048	17,5	135	2,3	12	0,2
45-54 ans	6794	858	12,6	1779	26,2	1905	28,0	1819	26,8	381	5,6	52	0,8
55-64 ans	7222	532	7,4	1317	18,2	1809	25,1	2655	36,8	772	10,7	137	1,9
≥ 65 ans	4014	195	4,9	519	12,9	880	21,9	1636	40,8	664	16,5	120	3,0
Femmes	32 742	14 191	43,3	7889	24,1	5088	15,5	4361	13,3	1030	3,2	183	0,6
18-34 ans	7267	4562	62,8	1850	25,5	651	9,0	193	2,7	10	0,1	1	0,01
35-44 ans	7002	4089	58,4	1668	23,8	758	10,8	410	5,9	65	1,0	12	0,2
45-54 ans	7529	3201	42,5	1957	26,0	1221	16,2	929	12,3	189	2,5	32	0,4
55-64 ans	7364	1839	25,0	1753	23,8	1630	22,1	1667	22,6	405	5,5	70	1,0
≥ 65 ans	3580	500	14,0	661	18,5	828	23,1	1162	32,5	361	10,1	68	1,9

Optimales : PAS<120 et PAD<80

Normales : 120 ≤ PAS ≤ 129 et/ou 80 ≤ PAD ≤ 84

Normales-hautes : 130 ≤ PAS ≤ 139 et/ou 85 ≤ PAD ≤ 89

HTA stade 1 : 140 ≤ PAS ≤ 159 et/ou 90 ≤ PAD ≤ 99

HTA stade 2 : 160 ≤ PAS ≤ 179 et 100 ≤ PAD ≤ 109

HTA stade 3 : PAS ≥ 180 et/ou PAD ≥ 110

Tableau 8 : Prévalence brute, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA

	Prévalence, dont :		HTA connue*		HTA traitée		HTA traitée contrôlée		HTA traitée non contrôlée		HTA connue non traitée	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tous	19 904	32,0	9197	46,2	8562	43,0	3992	20,1	4570	23,0	635	3,2
Hommes	12 147	41,2	5065	41,7	4685	38,6	1809	14,9	2876	23,7	380	3,1
18-34 ans	950	17,4	106	11,2	69	7,3	43	4,5	26	2,7	37	3,9
35-44 ans	1322	22,0	283	21,4	232	17,5	127	9,6	105	7,9	51	3,9
45-54 ans	2608	38,4	864	33,1	761	29,2	356	13,7	405	15,5	103	3,9
55-64 ans	4326	59,9	2107	48,7	1974	45,6	762	17,6	1212	28,0	133	3,1
≥ 65 ans	2941	73,3	1705	58,0	1649	56,1	521	17,7	1128	38,4	56	1,9
Femmes	7757	23,7	4132	53,3	3877	50,0	2183	28,1	1694	21,8	255	3,3
18-34 ans	339	4,7	158	46,6	148	43,7	135	39,8	13	3,8	10	2,9
35-44 ans	692	9,9	294	42,5	264	38,2	205	29,6	59	8,5	30	4,3
45-54 ans	1636	21,7	815	49,8	748	45,7	486	29,7	262	16,0	67	4,1
55-64 ans	2974	40,4	1612	54,2	1517	51,0	832	28,0	685	23,0	95	3,2
≥ 65 ans	2116	59,1	1253	59,2	1200	56,7	525	24,8	675	31,9	53	2,5

* **Connue** : traitée et/ou déclarée lors de l'entretien avec le médecin à l'inclusion

3. Traitements antihypertenseurs à l'inclusion

Nous avons eu accès aux données de remboursement de médicaments antihypertenseurs pour les participants dans les mois ayant précédé leur visite d'inclusion grâce à l'appariement de la base CONSTANCES avec celle du SNDS. Comme mentionné dans la section I.2.b du Chapitre 2, ces éléments ont été pris en compte dans la définition des cas hypertendus.

La Figure 19 ci-dessous présente le nombre de classes pharmacologiques délivrées aux 8 562 participants hypertendus traités et correspond aux données de l'ordonnance datée au plus proche de la visite médicale d'inclusion, si plusieurs délivrances ont eu lieu dans les six mois précédents (voir la définition de cas à la section I.2.b, Chapitre 2). On peut voir que la grande majorité des individus sont traités en monothérapie (78%). La proportion de traités par bi- (18%) et trithérapie (4%) est faible et augmente avec l'âge, de manière un peu plus prononcée chez les hommes que chez les femmes. Le nombre moyen de médicaments délivrés s'élève à $1,3 \pm 0,6$ chez les hommes et à $1,2 \pm 0,5$ chez les femmes. Par rapport à d'autres études épidémiologiques françaises en population générale, la part de bi- et trithérapies est moins importante dans cet échantillon de participants : dans ENNS (2006), la part d'individus sous bi- et trithérapies était respectivement de 39% et 17%⁴ et dans FLAHS (2017), elle était de 33% et 16%, respectivement⁵. La part des bi- et trithérapies est légèrement plus importante chez les individus dont l'HTA n'est pas contrôlée, et ce d'autant plus chez les femmes (voir **Annexe 2**).

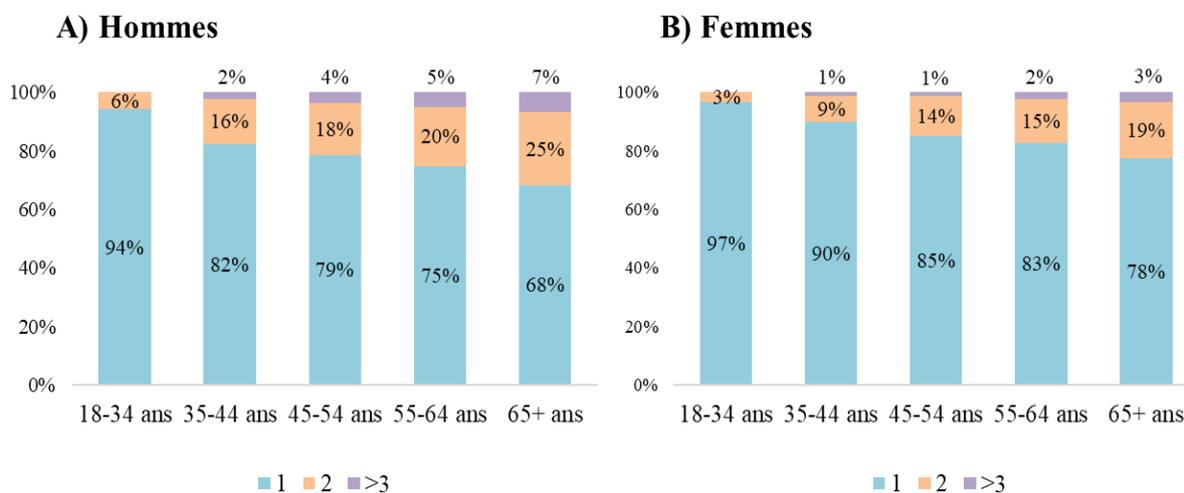


Figure 19 : Nombre de classes pharmacologiques consommées à l'inclusion en fonction de l'âge et du sexe

D'autre part, la répartition des familles pharmacologiques par rapport à l'ensemble des délivrances rapportées à l'inclusion est présentée sur la Figure 20. Les bêtabloquants représentent un quart des délivrances, suivis par les ARA2 (21%) et les ICa (19%). Les IEC et les diurétiques sont prescrits dans les mêmes proportions (15%). Cette répartition est comparable à celle rapportée dans FLAHS en 2017, dans laquelle les ARA2 et les bêtabloquants occupaient la première place des prescriptions, autour de 22% chacun, suivis par les IEC et ICa (18% chacun) et les diurétiques (environ 14%)⁶.

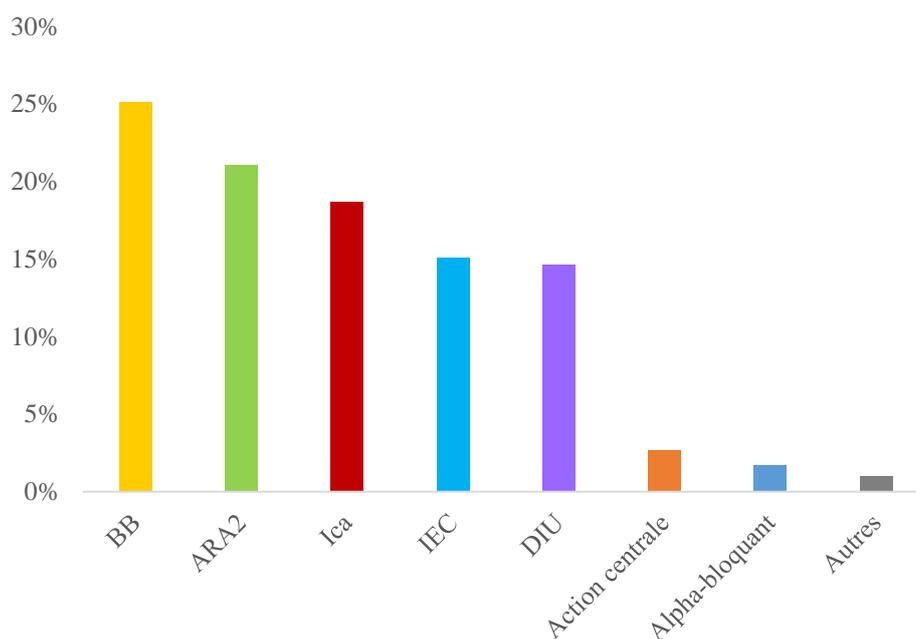


Figure 20 : Répartition des familles pharmacologiques d'antihypertenseurs chez les participants traités à l'inclusion

BB : bêtabloquants ; ARA2 : antagonistes de l'angiotensine II ; ICa : inhibiteurs calciques ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; DIU : diurétiques

IV. Rapport DGS : étude des facteurs de risque cardiovasculaire en France

La Direction Générale de la Santé (DGS) a conventionné l'équipe CONSTANCES (UMS 011 INSERM) pour la réalisation d'une étude descriptive du risque vasculaire en France à partir de l'analyse des données de la cohorte. L'équipe CONSTANCES a de son côté confié une partie de cette mission à l'Ecole des Hautes Etudes en Santé publique (EHESP) dans le cadre de cette thèse. Ce travail a débouché sur la remise d'un rapport à la DGS en avril 2018.

Ce rapport⁷ contient une description détaillée des prévalences pondérées pour l'année 2014 des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (statut tabagique, consommation d'alcool, activité physique, alimentation, IMC, HTA) et de leur accumulation ainsi qu'une analyse de ces indicateurs en fonction du profil sociodémographiques des participants. Les résultats intègrent les poids de redressement calculés par l'équipe CONSTANCES qui corrigent le phénomène de non-participation, ce qui permet d'approcher au mieux la représentativité de la population invitée à participer^{8,9}.

En résumé, l'analyse des données pondérées de 16 228 participants (51% de femmes, âge moyen 44,1 ans [IC-95% 43,8-44,4]) recrutés dans la cohorte CONSTANCES en 2014 a mis en évidence qu'environ un quart de cette population fume; que les consommations excessives d'alcool y sont fréquentes, en particulier chez les 18 à 34 ans chez lesquels une personne sur trois présente une consommation abusive ou une dépendance à l'alcool au regard du score AUDIT ; qu'un individu sur trois déclare une activité physique faible à nulle, alors que près de 45% pratique une activité physique modérée ; que les prévalences de surpoids et d'obésité sont élevées avec 30% d'individus en surpoids et 14% d'individus obèses ; et que la prévalence de l'HTA est de l'ordre de 30%.

La prévalence des facteurs de risque vasculaire est fortement associée aux caractéristiques démographiques des participants. On retrouve dans cet échantillon le constat classique d'un profil de risque plus favorable chez les femmes comparées aux hommes. Ceci vaut pour les comportements de consommation de tabac, d'alcool, pour la qualité de l'alimentation, mais pas pour le niveau d'activité physique qui, selon notre indicateur, est comparable entre hommes et femmes. Le contraste est cependant marqué et en faveur des femmes s'agissant du surpoids et de la prévalence de l'HTA. Les associations entre prévalence des facteurs de risque et âge des participants sont très marquées. Elles distinguent clairement les facteurs comportementaux (tabac, alcool, activité physique et score d'alimentation) des facteurs « physiologiques » (IMC et HTA). On observe en effet une décroissance de la prévalence des comportements nocifs à mesure que l'âge augmente. Cette décroissance est moins marquée pour le score de qualité de l'alimentation. Les prévalences de surpoids, d'obésité et de l'HTA

par contre augmentent très nettement avec l'âge. La tendance d'une amélioration des comportements avec l'âge doit être interprétée avec prudence puisque dans le contexte de cette analyse transversale, elle peut résulter de l'agglomération d'effets de cohorte, de sélection par la survie et par la participation.

Nous avons choisi d'utiliser dans ces analyses deux indicateurs de statut socioéconomique, le niveau d'éducation en tant qu'indicateur individuel, et le score FDep en tant qu'indicateur contextuel, c'est-à-dire reflétant le niveau de défaveur du lieu de résidence (en l'occurrence la commune) des participants. A noter que les prévalences de facteur de risque déclinées selon les catégories de ces deux indicateurs socioéconomiques n'ont pas été standardisées sur l'âge ce qui peut confondre en partie les associations observées. On rapporte néanmoins des gradients presque constamment orientés dans le sens d'un niveau de risque croissant à mesure que le niveau socioéconomique diminue. L'exception à cette règle concerne l'abus d'alcool dont la fréquence croît avec le niveau d'éducation. Les gradients les plus prononcés sont observés pour les associations entre niveau d'éducation individuel et les facteurs de risque « physiologiques » (IMC et HTA). Pour ces deux mêmes facteurs de risque, le gradient est également notable s'agissant du niveau socioéconomique communal.

Quant au cumul de facteurs de risque cardiovasculaire, on constate que les hommes âgés, faiblement éduqués et vivant dans les communes plutôt défavorisées représentent la catégorie de participants qui accumulent le plus grand nombre de facteurs de risque.

Références – Chapitre 3

1. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Activité, emploi et chômage en 2015 et en séries longues. 2016.
2. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, et al. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;**49**:478–483.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;**39**:3021–3104.
4. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, Peretti C de. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;**19**(2):213–220.
5. Girerd X. Etude HTA FLAHS 2017 - Traitements de l'hypertension. 2017. Available from: http://www.comitehta.org/wp-content/uploads/2018/01/FLAHS2017_Diapo.pdf [Accessed August 15, 2019]
6. Girerd X, Hanon O, Vaïsse B. Évolutions dans la prise en charge de l'HTA et des facteurs de risque cardio-vasculaire en France entre 2007 et 2017. *Bull Acad Natle Méd.* 2018;**202**(7):1541–1548.
7. Neufcourt L, Grimaud O, Zins M. Les facteurs de risque cardiovasculaire en France, à partir de l'étude des données de CONSTANCES. 2018.
8. Santin G, Herquelot E, Guéguen A, et al. Estimation de prévalences dans Constances : premières explorations. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(35–36):622–9.
9. Santin G, Geoffroy B, Bénézet L, et al. In an occupational health surveillance study, auxiliary data from administrative health and occupational databases effectively corrected for nonresponse. *J Clin Epidemiol.* 2014;**67**(6):722–730.

CHAPITRE 4 : INEGALITES TERRITORIALES DE PREVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN FRANCE

Dans ce chapitre, nous présentons les analyses portant sur les inégalités territoriales de prévalence de l'HTA en France et s'appuyant sur les données d'inclusion des participants de la cohorte CONSTANCES.

I. Résumé de l'article 1

1. Contexte et objectifs

L'HTA est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire dont la part dans le fardeau de la maladie ne cesse d'augmenter au niveau mondial. En 2015, l'HTA a été responsable de près de 11 millions de décès. Elle touche près d'un individu sur trois dans le monde, cependant, des différences ont été rapportées entre les pays de situations socioéconomiques différentes (pays à haut versus bas niveau de revenu) mais également entre pays de niveau de développement socioéconomique comparable. En outre, les taux nationaux masquent souvent des disparités régionales au sein d'un même pays. Cette question des disparités infranationales de prévalence de l'HTA et des déterminants associés a peu été étudiée dans la littérature. L'objectif de ce travail est de décrire les variations de prévalence de l'HTA en France et de déterminer dans quelle mesure le mode de vie et les facteurs socioéconomiques contribuent à expliquer ces variations régionales.

2. Matériels et méthodes

Au total, 62 247 volontaires de CONSTANCES âgés de 18 à 69 ans et recrutés entre 2012 et 2015 dans l'un des 16 Centres d'Examen de Santé partenaires ont été inclus dans les analyses. Le statut hypertendu est défini par des chiffres de pression artérielle supérieurs à 140/90 mmHg et / ou la délivrance d'au moins un traitement antihypertenseur dans les six mois qui ont précédé l'examen médical d'inclusion. Les facteurs considérés comme potentiels déterminants de l'HTA ont été inclus comme variables explicatives : les antécédents familiaux d'HTA, les caractéristiques démographiques (sexe, âge), comportementales (activité physique, consommation d'alcool, alimentation), anthropométrique (indice de masse corporelle) et socioéconomiques individuelles (niveau d'éducation, de revenu, catégorie socioprofessionnelle) et contextuelles (niveau résidentiel de défaveur sociale).

Les analyses sont présentées séparément pour les hommes et les femmes. Les variations de prévalence de l'HTA entre les centres ont été estimées à l'aide de la variance de l'effet aléatoire au niveau du centre dans des modèles logistiques à trois niveaux : individu, commune de résidence, centre (modèles présentés au Chapitre 2, section III.1). Les changements proportionnels de la variance ont permis de quantifier la contribution des variables explicatives aux variations de prévalence de l'HTA

entre les centres. Des modèles séparés ont été calculés pour chaque variable explicative. Seules celles qui réduisaient de plus de 5 % la variabilité entre centres ont été intégrées dans les modèles multivariés.

3. Résultats

La prévalence de l'HTA est de 37,3% [IC-95%=36,6–38,0] chez les hommes et de 23,2% [IC-95%=22,7–23,8] chez les femmes. Elle varie du simple au double entre les centres extrêmes (ratio 1,9 chez les hommes et 1,6 chez les femmes), les prévalences les plus élevées étant retrouvées dans le nord et l'est de la France. L'indice de masse corporelle est fortement associé à la prévalence de l'HTA chez les femmes ($OR_{1 \text{ unité}}=1,11$ [IC-95%=1,11–1,12]) et contribue le plus à expliquer les variations de prévalence de l'HTA entre centres (27% chez les femmes), suivi par le niveau d'éducation ($OR_{\text{haut versus bas niveau d'éducation}}=0,85$ [IC-95%=0,83–0,87]) qui explique 14% des variations. Ensemble, les antécédents familiaux d'HTA, l'indice de masse corporelle, l'éducation, la catégorie socioprofessionnelle et le niveau résidentiel de défaveur sociale expliquent entre 30% et 40% des variations de prévalence entre centres chez les hommes et les femmes, respectivement.

4. Conclusion

L'analyse des variations internationales et infranationales de prévalence de l'HTA permet d'identifier des leviers qui pourraient constituer la cible des actions de prévention de l'HTA et des conséquences cardiovasculaires associées. D'après nos résultats, prévenir le surpoids et l'obésité offre des perspectives de réduction de la prévalence de l'HTA dans les régions les plus à risque chez l'adulte, et cela particulièrement pour les femmes. Nos résultats révèlent également qu'une part importante des variations géographiques de prévalence de l'HTA reste inexplicée, ce qui suggère que tous les déterminants de l'HTA au niveau individuel et populationnel n'ont peut-être pas encore été identifiés.

II. Article 1: “Geographical variations in the prevalence of hypertension in France: Cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort”

La suite de ce chapitre présente l'article publié dans le *European Journal of Preventive Cardiology* en 2019.

Geographical variations in the prevalence of hypertension in France: Cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort

Lola Neufcourt¹, Séverine Deguen², Sahar Bayat¹, François Paillard³, Marie Zins^{4,5} and Olivier Grimaud¹

European Journal of Preventive Cardiology
2019, Vol. 26(12) 1242–1251
© The European Society of Cardiology 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2047487319842229
journals.sagepub.com/home/cpr



Abstract

Aims: While international variations in the prevalence of hypertension are well described, less is known about intra-national disparities and their determinants. We wanted to describe the variations in hypertension prevalence within France and to determine how much lifestyle and socioeconomic factors contributed to explain these regional variations.

Methods: Participants (62,247 French adults aged 18 to 69 years) were recruited in the 16 centres of the CONSTANCES study between 2012 and 2015. Hypertension was defined as blood pressure higher than 140/90 mmHg and/or taking antihypertensive medications. The contribution of lifestyle and socioeconomic factors to hypertension prevalence variations among centres was examined using sequential hierarchical logistic models.

Results: Hypertension prevalence was 37.3% (95% confidence interval (CI)=36.6–38.0) in men and 23.2% (95% CI=22.7–23.8) in women. Hypertension prevalence rates varied by almost two-fold among centres (1.9 in men, 1.6 in women) with the highest prevalence in the north and the east of France. Body mass index was strongly associated with hypertension in women (odds ratio (OR)_{1-unit increase} = 1.11 (95% CI = 1.11–1.12)) and was the highest contributor to between-centre variations (27% in women), followed by socioeconomic characteristics (e.g. OR_{high versus low education} = 0.85 (95% CI = 0.83–0.87), contributing to 14% of variations in women). Together, family history of hypertension, body mass index, education, occupation and residential area socioeconomic level explained about 30% and 40% of between-centre variations in men and women, respectively.

Conclusion: Hypertension prevalence greatly varies among French regions and this is partly explained by known lifestyle and socioeconomic factors. Nevertheless, these variations and all the hypertension determinants have not been fully deciphered yet.

Keywords

Hypertension, epidemiology, cardiovascular disease risk factors, disparities, geographical variations

Received 11 January 2019; accepted 16 March 2019

Introduction

Hypertension is a leading and increasing contributor to the global burden of disease. In 2015, it was estimated to have caused 10.7 million deaths and accounted for 9.2% and 7.8% of disability-adjusted life-years in men and women, respectively.¹

Approximately one in three adults has hypertension worldwide;² however, variations have been identified between high- and low-income countries and also among nations with comparable economic development or at a similar epidemiological transition stage.³ International comparisons have allowed generating hypotheses, leading to the identification of important

¹University Rennes, EHESP, REPERES (Recherche en pharmaco-épidémiologie et recours aux soins) – EA 7449, Rennes, France

²EHESP, IPLESP (Institut Pierre-Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique) UMR S 1136, Rennes, France

³CHU Pontchaillou – Centre de Prévention Cardio-vasculaire, Pôle CPV, Rennes, France

⁴Paris Descartes University, Paris, France

⁵Population-Based Epidemiological Cohorts Unit, UMS 011, INSERM-UVSQ, Paris, France

Corresponding author:

Lola Neufcourt, 15 Avenue du Professeur Léon Bernard, CS 74312, 35043 Rennes Cedex, France.
Email: lola.neufcourt@ehesp.fr

population risk factors.⁴ However, national rates often hide regional disparities. Therefore, intra-national comparisons of populations can complement international studies because their more specific (or restricted) sociocultural environment allows narrowing down the interpretation towards more specific hypotheses. They also limit the error due to different study designs. Hence, the study of intra-national variations might generate additional hypotheses and help in designing more specific prevention strategies. To our knowledge, only few studies have investigated hypertension frequency variations within a country. Hypertension prevalence is higher in the north than in the south (two-fold variation) of China.⁵ Hypertension prevalence disparities are even higher in Indian states, with a 2.5-ratio between extreme rates.⁶ Conversely, in Germany, hypertension prevalence variations are more limited.⁷ In France, hypertension prevalence rates vary from 25% to 42% and from 41% to 54% in women and men, respectively, with the lowest prevalence in the south-west compared with the north-east.⁸ However, most of these studies focused on descriptive statistics only and did not have a sufficiently fine spatial scale to adequately identify geographical disparities in hypertension prevalence, or to investigate the relationship with variations in the identified individual/neighbourhood determinants of hypertension.

The aim of the present study was to describe intra-national variations in hypertension prevalence in France, and to determine how much lifestyle and socioeconomic determinants of hypertension contribute to explain these variations in a large sample of French adults from the CONSTANCES cohort. This is currently the largest population cohort in France and includes participants from the different regions of mainland France.⁹

Methods

Population

The CONSTANCES cohort is a randomly selected sample of French adults aged 18–69 years at inclusion who are affiliated to the Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour les Travailleurs Salariés (CNAMTS), the mandatory French national insurance scheme for salaried workers, which covers more than 85% of the French population.⁹ Briefly, at inclusion, participants who gave their informed consent were invited to undergo a free health examination at one of the 16 collaborating CNAMTS Health Screening Centres in 16 departments across mainland France (Supplementary Material Figure S1 online). In 2012–2013, the participation rate was 7.4%.¹⁰ The full health check-up included anthropometric, physiological

and biological measurements. Participants also had to fill in a series of self-administered questionnaires on demographic characteristics, socioeconomic status, lifestyle, and personal and familial medical history.

This study was authorized by the National Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés – CNIL, number DE-2016-189).

Blood pressure

Hypertension was defined as blood pressure measurements higher than 140/90 mmHg during the health check-up¹¹ and/or taking antihypertensive drugs.

Baseline blood pressure (at inclusion) was assessed in one of the 16 centres by trained staff. A Standardized Operating Procedure¹² (available at www.constances.fr) and yearly inspected and calibrated oscillometric automated devices (OMRON[®] 705CP-II or OMRON[®] 705IT) with an appropriately sized cuff were provided by the CONSTANCES study coordinators. Blood pressure was measured three times after 5 min rest in lying position. The first measurement was taken on the right arm, the second on the left arm after a 1 min interval, and the third one on the arm with the highest value (reference arm) after another 1 min interval. The mean of the two measurements on the reference arm was used as systolic and diastolic blood pressure. Only participants with three valid measurements were included in the present analysis.

To determine the presence of an antihypertensive treatment, the participants' records were matched with the national health insurance reimbursement database to obtain an exhaustive history of their healthcare consumption up to three years before inclusion. It has proved to be a valid source of information for identifying cardiovascular treatments in epidemiological investigations.¹³ Participants with at least one delivery of antihypertensive medication in a period of six months before inclusion were considered as treated for hypertension.

Other covariates

Factors considered to be potential determinants of hypertension^{14,15} were included as covariates: family history of hypertension, demographic (sex, age), lifestyle (level of physical activity, alcohol consumption, diet) and anthropometrical data (body mass index (BMI)) as well as individual (self-reported education, monthly household income, and occupation) and residential area (FDep deprivation index¹⁶) socioeconomic risk factors. We did not include cigarette smoking since preliminary analyses did not show significant association with hypertension, which is consistent with the

unclear role as a determinant of hypertension reported in the literature.¹⁷

Physical activity was assessed using a three-item questionnaire on active transportation, sport and gardening, and housework. Cumulative scores ranged from 0 (inactive) to 6 (strongly active). Alcohol consumption was estimated by the mean number of glasses per day. A global dietary score adapted from Estaquio et al.¹⁸ was computed to evaluate the diet quality, based on a frequency questionnaire for a large number of food items (maximum score = 13.5 points). BMI was calculated using the height and weight measured by a trained nurse. Education was divided into five classes: up to lower secondary education, professional qualification (corresponding to 9–11 years of education), high school diploma (Baccalauréat), lower tertiary education, and higher tertiary education. Four occupation categories were created in accordance with the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE): blue-collar workers, low white-collar workers, intermediate occupations, and high white-collar workers. The FDep deprivation index, a composite score built at the town level using data from the 2009 French census, is as an indicator of the neighbourhood socioeconomic deprivation level.¹⁶

Statistical analyses

The odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated for associations between hypertension and explanatory variables using multilevel logistic regressions. Multilevel modelling was justified by the cohort design in which individuals (level 1) are nested within towns (level 2) grouped in healthcare centres (level 3). Between-centre variations in hypertension prevalence were assessed using the variance of the centre-level random effect. The median odds ratios (MORs) were computed to translate the centre-level variance into an OR scale in which large MOR indicates stronger between-centre variations.¹⁹ The rescaling method described by Weinmayr et al.²⁰ was used to overcome the fact that the residual individual variance is fixed in logistic models. The log-linearity of the hypertension risk was tested for categorical variables to include them as continuous variables (see Supplementary Figure S2). The proportional change in variance was also calculated to quantify the extent of the contribution of explanatory variables to the between-centre variations in hypertension prevalence.¹⁹

All analyses were stratified by sex because hypertension prevalence varied between men and women. First, the age-adjusted hypertension prevalence was calculated for each centre (using the reference French population for 2015, INSEE). Then, multilevel bivariate logistic regressions were estimated for hypertension

prevalence and each covariate. Only variables reducing the between-centre variability by more than 5% were included in the multivariate models that were computed using only participants with complete data on the selected variables. The reference model (Model 0) that only took into account age was fitted to estimate the overall between-centre variations in hypertension prevalence. Then, the individual- and neighbourhood-level factors were sequentially added in a pre-established order following a life course approach: family history of hypertension, as a proxy for cardiovascular heritability (Model 1); BMI, as a proximal indicator reflecting consequences of diet and physical activity from childhood up to inclusion (Model 2); and, finally, distal factors, such as individual socioeconomic status (education and occupation) (Model 3), and the neighbourhood-level socioeconomic indicator (FDep index) (Model 4). All statistical analyses were carried out with Stata, version 13.

Results

This study included 62,247 participants recruited in the CONSTANCES cohort between February 2012 and December 2015. We excluded 18,970 individuals, most of them because of the lack of matching with the national reimbursement database (Supplementary Figure S3). Compared with the excluded people, included participants were more often men and younger ($p < 0.0001$).

Participants' characteristics are presented in Table 1. Their mean age was 47.9 ± 13.4 years, and the mean systolic and diastolic blood pressure values were 129.8 ± 16.5 and 76.8 ± 9.7 mmHg, respectively. The age-standardized hypertension prevalence was 30.1% (95% CI = 29.7–30.6), and was higher in men (37.3% (95% CI = 36.6–38.0)) than in women (23.2% (95% CI = 22.7–23.8), $p < 0.0001$). BMI and alcohol consumption were higher in men than in women ($p < 0.0001$), whereas the physical activity and diet scores were higher in women ($p < 0.001$). Most participants reported higher tertiary education and household net earnings higher than €2800 per month (no between-sex difference). Men were more frequently blue-collar and high white-collar workers, whereas women were more frequently low white-collar and intermediate occupation workers.

Hypertension prevalence by centre

The age-standardized hypertension prevalence widely differed among centres for men and women. The hypertension prevalence rates in men and women were highly correlated (except in Marseille and Rennes) (Figure 1). The highest prevalence was in the north of France

Table 1. Characteristics of the study participants.

Mean (SD) or rate [95% CI] or % as appropriate	All N = 62,247	Men n = 29,505	Women n = 32,742	p ^a
Age, years	47.9 (13.4)	48.8 (13.2)	47.0 (13.5)	<0.0001
Systolic blood pressure, mmHg	129.8 (16.5)	135.6 (15.0)	124.5 (16.0)	<0.0001
Diastolic blood pressure, mmHg	76.8 (9.7)	79.1 (9.7)	74.6 (9.3)	<0.0001
Hypertension prevalence, % ^b	30.1 [29.7–30.6]	37.3 [36.6–38.0]	23.2 [22.7–23.8]	<0.0001
Daily alcohol consumption, glass/day	1.2 (1.6)	1.6 (1.9)	0.79 (1.04)	<0.0001
Diet score	6.64 (1.44)	6.56 (1.42)	6.72 (1.45)	<0.0001
Physical activity score	3.4 (1.5)	3.4 (1.6)	3.5 (1.5)	<0.0001
BMI, kg/m ²	25.0 (4.5)	25.7 (4.0)	24.4 (4.8)	<0.0001
FDep score	−0.78 (1.67)	−0.78 (1.68)	−0.78 (1.67)	0.62
Education		n missing = 523	n missing = 524	
Lower secondary education	9.4	9.3	9.5	<0.0001
Professional qualification	17.7	21.6	14.2	
High school diploma, Baccalauréat	16.5	15.2	17.4	
Lower tertiary education	25.1	21.1	28.7	
Higher tertiary education	31.5	32.8	30.2	
Occupational status		n missing = 1424	n missing = 1571	
Blue-collar workers	10.5	17.6	4.1	<0.0001
Low white-collar workers	25.7	14.1	36.1	
Intermediate occupations	28.5	25.0	31.7	
High white-collar workers	30.9	38.7	23.9	
Other	4.4	4.6	4.2	
Monthly household income		n missing = 1914	n missing = 2679	
<€1500	12.6	11.0	14.0	<0.0001
€1500–2800	28.7	26.8	30.5	
≥€2800	58.7	62.2	55.5	

^aChi-squared or Student's *t*-test (comparison between men and women).

^bAge-standardized prevalence using the 2015 French population.

BMI: body mass index; CI: confidence interval; SD: standard deviation

(Lille) for both sexes, followed by the east (Nancy), whereas the lowest prevalence was observed in Paris for men and in the west (Saint-Brieuc) for women. Globally, the hypertension prevalence rates decreased following a north–east–south gradient in men and women. The hypertension prevalence ratios between centres with extreme values were 1.9 in men and 1.6 in women (Supplementary Table S4). The participants' characteristics also varied markedly across centres. Specifically, among centres the percentage of obese participants varied by two-fold, and that of highly educated participants by more than three-fold in both sexes.

Factors contributing to the between-centre variations in hypertension prevalence

The ORs and between-centre variations for bivariate analyses are listed in Table 2. All the tested associations

were highly significant (all $p < 0.001$), except for alcohol consumption in women ($p = 0.847$). BMI was the largest contributor to the between-centre variations in both sexes (17% and 27% of variation reduction in men and women, respectively), followed by socioeconomic variables and family history of hypertension. Diet, physical activity, alcohol consumption and income only explained a small amount of the between-centre variations. Therefore, BMI, education, occupation, FDep and family history of hypertension were included in the multivariate models for both sexes (Table 3). In Model 4, older age, family history of hypertension, higher BMI, lower education level, blue-collar occupation and more deprived area of residence increased the hypertension risk in both sexes (all $p < 0.05$). These explanatory variables contributed to 27% and 38% of the between-centre variations in men and women, respectively.

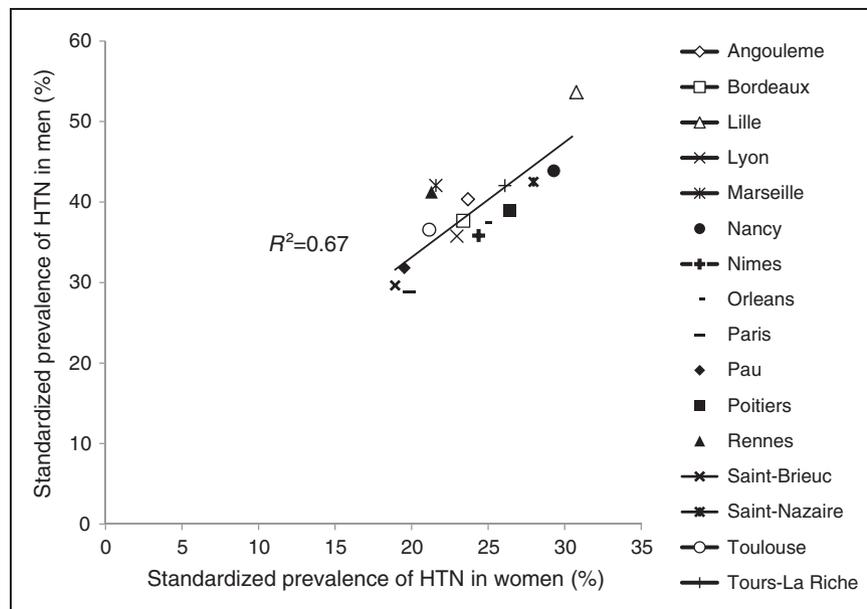


Figure 1. Age-standardized prevalence of hypertension in men and women in the 16 centres. HTN: hypertension; R^2 : coefficient of determination

Discussion

This is the first study to investigate geographical variations of hypertension prevalence in mainland France using a large sample of adults. We found marked differences of hypertension prevalence with nearly two-fold variations in the 16 centres. Hypertension prevalence was strongly associated with lifestyle and socioeconomic variables, which also showed important variations among centres. However, multilevel modelling suggested that these factors explained about 30% of the between-centre variations in hypertension prevalence in men and 40% in women.

Our estimated hypertension prevalence rates are consistent with studies on representative French population samples carried out in 2006–2007 (National Health Nutrition Study) and in 2014–2016 (ESTEBAN).^{21,22} Our results regarding geographical variations of hypertension prevalence are also consistent with the MONA LISA study (2005–2007), which compared three French cities (Lille, Strasbourg and Toulouse) involved in the MONICA project.⁸ However, variations were larger in the CONSTANCES cohort, probably due to a larger number of centres and the different inclusion criteria. The regional variations identified in our study and the MONA LISA study are also consistent with the finding that the premature cardiovascular mortality rates are highest in the northern and eastern departments of mainland France.²³

A more than two-fold difference in hypertension prevalence was reported between provinces of China⁵ and states of India.⁶ Given the geographical and

demographic scales of these countries, intra-national variations of a similar magnitude as those found in international comparisons are not surprising. This emphasizes the significance of the two-fold variation detected in France, in contrast with the smaller geographical differences found in neighbouring Germany.⁷ However, this study subdivided Germany into five large regions and was insufficiently powered to investigate geographical differences at a finer scale.

Contribution of hypertension determinants to between-centre variations

Contrary to most inter- or intra-national studies, we could investigate to what extent lifestyle, anthropometric, individual and neighbourhood socioeconomic determinants explained the observed variations in hypertension prevalence. We found that between-centre BMI variation was the largest contributor to the global between-centre hypertension prevalence differences in both men and women (respectively 17% and 27%). Conversely, lifestyle variables (diet, alcohol consumption and physical activity) only explained a small part of the variations. BMI is likely to represent a proximal determinant of hypertension (i.e. an element that in the causal pathway is ‘close’ to the outcome chronologically and in terms of pathophysiological process), whereas socioeconomic circumstances are more distal determinants.²⁴ BMI might also better reflect the consequences of a lifelong exposure to unhealthy diet and low physical activity compared with self-declared behaviours at inclusion. Indeed, a longitudinal analysis

Table 2. Odds ratios [95% CIs] of the hypertension risk associated with individual- and neighbourhood-level variables and between-centre variations in the bivariate models.

Predictors	BMI	Mean daily alcohol consumption	Physical activity	Dietary score	Education	Household income	Occupation	FDep	Family history of HTN
Men									
Fixed effects									
OR [95% CI] ^a	1.15 [1.14–1.16]	1.07 [1.06–1.09]	0.94 [0.92–0.96]	0.93 [0.91–0.95]	0.89 [0.88–0.91]	0.89 [0.87–0.91]	0.87 [0.84–0.89]	1.07 [1.05–1.10]	2.02 [1.91–2.13]
Random effects									
Centre-level variance ^b	0.059	0.073	0.072	0.070	0.065	0.077	0.070	0.059	0.068
MOR ^c	1.26	1.29	1.29	1.29	1.27	1.30	1.28	1.26	1.28
PCV, % ^d	-17.4	0.8	0.6	-2.0	-8.2	-0.2	-5.5	-17.0	-5.1
Women									
Fixed effects									
OR [95% CI] ^a	1.11 [1.11–1.12]	1.00 [0.97–1.03]	0.93 [0.91–0.95]	0.93 [0.92–0.95]	0.85 [0.83–0.87]	0.89 [0.87–0.91]	0.75 [0.72–0.78]	1.10 [1.07–1.13]	2.13 [2.01–2.26]
Random effects									
Centre-level variance ^b	0.028	0.039	0.039	0.038	0.034	0.039	0.034	0.030	0.034
MOR ^c	1.17	1.21	1.21	1.20	1.19	1.21	1.19	1.18	1.19
PCV, % ^d	-26.9	-0.05	-1.3	-3.8	-14.0	2.7	-8.0	-21.5	-10.7

The age-adjusted model is the reference model. Bold figures highlight variables contributing to more than a 5% reduction in the between-centre variation.

^aPer one unit-increase for continuous variables (BMI, alcohol, physical activity, diet, deprivation index); per one level-increase for education; per one class-increase for occupation and income; yes versus no for family history of hypertension.

^bRescaled centre-level variance; standard errors are only available for the non-rescaled variance estimates.

^cMOR = $e^{0.95 \times \sqrt{\text{Centre} - \text{level variance}}}$

^dPCV = $\frac{\text{variance Model N} - \text{variance Model 0}}{\text{variance Model 0}}$

BMI: body mass index; CI: confidence interval; HTN: hypertension; OR: odds ratio; MOR: median odds ratio; PCV: proportional change in variance

Table 3. Odds ratios [95% CIs] of the hypertension risk associated with individual and residential variables and between-centre variation in the different multivariate models.

	Predictors	Model 0	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Men <i>n</i> = 25,819	Fixed effects, OR [95% CI] ^a					
	Age	1.08 [1.074–1.079]	1.08 [1.075–1.080]	1.07 [1.068–1.074]	1.07 [1.068–1.074]	1.07 [1.068–1.074]
	Family history of hypertension					
	No		Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Yes		2.03 [1.91–2.16]	1.99 [1.87–2.12]	2.02 [1.90–2.15]	2.02 [1.90–2.15]
	BMI			1.15 [1.14–1.16]	1.15 [1.14–1.16]	1.15 [1.14–1.16]
	Education				0.95 [0.93–0.97]	0.95 [0.93–0.98]
	Highest vs. lowest				0.77 [0.69–0.87]	0.79 [0.70–0.89]
	Occupation				0.93 [0.90–0.97]	0.94 [0.91–0.97]
	High white-collar vs. blue-collar				0.81 [0.73–0.90]	0.82 [0.74–0.92]
	FDep					1.03 [1.01–1.05]
	Q3 vs. Q1					1.06 [1.01–1.11]
	Random effects					
	Centre-level variance ^b	0.073	0.069	0.057	0.055	0.053
MOR ^c	1.29	1.28	1.26	1.25	1.24	
PCV, % ^d		–4.7	–21.5	–23.9	–27.4	
Women <i>n</i> = 28,788	Fixed effects, OR [95% CI] ^a					
	Age	1.10 [1.095–1.102]	1.10 [1.096–1.102]	1.10 [1.094–1.101]	1.10 [1.092–1.100]	1.10 [1.092–1.100]
	Family history of hypertension					
	No		Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	Yes		2.17 [2.04–2.31]	2.13 [2.00–2.27]	2.15 [2.02–2.30]	2.15 [2.02–2.30]
	BMI			1.11 [1.10–1.12]	1.10 [1.098–1.11]	1.10 [1.097–1.11]
	Education				0.93 [0.91–0.96]	0.94 [0.91–0.96]
	Highest vs. lowest				0.71 [0.61–0.82]	0.72 [0.62–0.83]
	Occupation				0.88 [0.84–0.93]	0.89 [0.84–0.93]
	High white-collar vs. blue-collar				0.69 [0.59–0.80]	0.70 [0.60–0.81]
	FDep					1.03 [1.01–1.06]
	Q3 vs. Q1					1.06 [1.01–1.12]
	Random effects					
	Centre-level variance ^b	0.037	0.033	0.024	0.024	0.023
MOR ^c	1.20	1.19	1.16	1.16	1.16	
PCV, % ^d		–10.7	–34.6	–36.5	–37.8	

Model 0: age-adjusted model (reference). We gradually adjusted for family history of hypertension (Model 1), BMI (Model 2), education and occupation (Model 3) and residential deprivation index FDep (Model 4).

^aPer one year-increase for age; per on unit-increase for BMI and deprivation index; per one level-increase for education; per one class-increase for occupation.

^bRescaled centre-level variance; standard errors are only available for the non-rescaled variance estimates.

^cMOR = $e^{0.95 \times \sqrt{\text{centre-level variance}}}$

^dPCV = $\frac{\text{variance Model 1} - \text{variance Model 0}}{\text{variance Model 0}}$

BMI: body mass index; CI: confidence interval; MOR: median odds ratio; OR: odds ratio; PCV: proportional change in variance; Q1: first quartile; Q3: third quartile; Ref.: reference

of the British Whitehall II cohort ($N=10,308$ civil servants aged 35 to 55 years) showed that adjusting on repeatedly assessed behaviours attenuates inequalities in cardiovascular mortality more than point estimates at baseline.²⁵ Furthermore, BMI does not suffer from declaration bias, an issue for alcohol consumption, and is less likely to change rapidly after a diagnosis of hypertension compared with diet and physical activity.

Together, geographical differences in five risk factors explained 30% to 40% of the between-centre hypertension prevalence variations in our study. To our knowledge, only one study from China attempted a similar analysis and reported a between-provinces variance estimate of 5.2%, which is consistent with what we found in the present study. Their fully adjusted model suggested a 45% reduction (after removing the contribution of age) of the between-provinces variations in both sexes, which is also close to our finding.⁵ Socioeconomic factors did not contribute to explain between-province variations in China, whereas they accounted for a substantial part of the between-centre variability in our study. This could be explained by the type of indicators used (the neighbourhood-level composite indicator FDep versus county-level education) and by the different socioeconomic status of the two countries. These differences highlight the importance of performing intra-national studies.

Sex differences

We found marked differences between sexes, not only in hypertension prevalence, but also in the ability of hypertension determinants to explain between-centre variations. The age-standardized hypertension prevalence was higher in men than women ($p < 0.001$), in agreement with previous national studies conducted in France^{21,22} and elsewhere.²⁶ We found marked between-sex differences in the magnitude of the geographical variations of hypertension prevalence with absolute difference between the highest and lowest age-standardized prevalence of 25% in men and 11% in women. Moreover, the strength of the association between explanatory variables and hypertension was comparable in both sexes, whereas their contribution to between-centre hypertension prevalence variation was higher in women than in men. This might suggest that behavioural and socioeconomic characteristics are more heterogeneous in women than in men with hypertension.

Unexplained variance

A substantial amount of between-centre variation in hypertension prevalence remained unexplained in both our and the Chinese study.

We have already mentioned the methodological issues related to the limits of point estimates compared

with life-course measurement of lifestyle and socioeconomic circumstances.

Moreover, several known determinants of hypertension were not included in our study. First, 30% of blood pressure variance is considered to be due to genetic factors.²⁷ We included in our analyses family history of hypertension, which might capture some of the blood pressure heritability. This was strongly associated with the hypertension risk and differed between centres, explaining 5% to 10% of the between-centre variations. However, this indicator does not measure specifically the genetic susceptibility to hypertension, and may reflect other factors that influence the hypertension risk, such as early life circumstances. Second, we did not measure several established or potential risk factors of hypertension (specific diet components, environmental exposure) that could vary geographically. Despite the association between diet and hypertension prevalence in our sample, we found no contribution of this behaviour to the between-centre variation. This could be a consequence of the dietary score we used, which did not focus on specific dietary determinants of cardiovascular risk, such as salt consumption and intakes of fruits, vegetables and dairy products.²⁸ It is also possible that dietary patterns are more homogeneous among our participants than in the general population. Moreover, in the Three-City study (French adults aged 65 years and older), blood pressure was strongly and negatively correlated with outdoor temperatures,²⁹ which is consistent with the north–east–south gradient of hypertension prevalence observed here. Air pollution is associated with a pro-hypertensive response³⁰ and data from the French air pollution surveillance system PREV’AIR showing a higher level of pollution in the north are consistent with the observed variations in hypertension prevalence. Finally, neighbourhood-level stressors (including safety, violence, noise, social cohesion) also contribute to differences in hypertension prevalence.³¹ However, such indicators were not available for the CONSTANCES cohort.

We can hypothesize that data on these factors could increase the percentage of explained between-centre variation. Nevertheless, not yet identified hypertension determinants with geographical variations could also be involved.

Strengths and limitations

The major strengths of this study include: i) the use of a large sample that allowed the precise estimations of geographical variations of hypertension prevalence using a standardized, quality controlled, scientific protocol; ii) the collection of many lifestyle and socioeconomic variables for a detailed analysis of variations; and iii) the ascertainment of hypertension treatments

by linkage to the national reimbursement database, although it might have led to overestimating the treatment prevalence because some participants might receive treatment for therapeutic indications other than hypertension. However, this is unlikely to affect the between-centre comparisons.

As for many epidemiological investigations, the low participation rate in CONSTANCES (7%) resulting in typically healthier, higher educated and more health conscious volunteers who participate in such investigations,³² makes it difficult to extrapolate findings to the French population. Nevertheless, one can hypothesize that variations in the general population are even wider regarding both hypertension and its determinants. Besides, no overall evidence of variations in participation between centres was observed.

Perspectives

Analysis of international and intra-national variations in hypertension prevalence highlights areas of progress to prevent hypertension and its related cardiovascular consequences. From our findings, preventing overweight and obesity offers prospects to reduce prevalence of HTA in the high risk area at adulthood, and this particularly so for women. Results of two recently published studies suggest that lifestyle-changing programmes are effective at reducing BMI in both primary and secondary prevention settings.^{33,34} Integrating such intervention into the management of hypertension should be considered. Our findings also reveal that an important proportion of variation remains unexplained, suggesting that the full understanding of hypertension determinants at individual and population level has not been achieved yet.³⁵ Analysis of hypertension incidence, as opposed to prevalence,²⁴ is better fitted to answer such research questions, and this type of studies are crucially needed.

Author contribution

MZ obtained funding for the CONSTANCES study cohort and conducted the CONSTANCES study. LN, OG and SB formulated the research question. LN, OG, SD, FP contributed to the study design and analysis plan. LN performed the statistical analyses and wrote the manuscript. All authors critically revised the manuscript and gave final approval. OG and LN agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

Acknowledgements

This work was performed at the French School of Public Health (EHESP), Rennes, France. The authors thank the 'population-based epidemiological cohort' unit, who designed and is in charge of the CONSTANCES Cohort Study as well

as all the participants from the CONSTANCES cohort. They also thank the 'Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés' (CNAMTS) and the 'Centres d'exams de santé' of the French Social Security, which are collecting a large part of the data, as well as ClinSearch, Asqualab and Eurocell in charge of the data quality control.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: this work was supported by the French ministry of health and the Région Bretagne (research grant to LN). The CONSTANCES Cohort Study is supported by the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), the French Ministry of Health, the Council of the Ile de France Region, and by the Cohorts TGIR IReSP-ISP INSERM (Ministère de la santé et des sports, Ministère délégué à la recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national du cancer et Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie). CONSTANCES benefits from a grant from the French National Research Agency (grant number ANR-11-INBS-0002) and is also partly funded by MSD, AstraZeneca and Lundbeck. The funders had no role in study design, data collection and analysis, or preparation of this manuscript.

References

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1659–1724.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441–450.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
4. Pearce N. Epidemiology in a changing world: Variation, causation and ubiquitous risk factors. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 503–512.
5. Li Y, Wang L, Feng X, et al. Geographical variations in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in China: Findings from a nationwide and provincially representative survey. *J Hypertens* 2018; 36: 178–187.
6. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Theilmann M, et al. Diabetes and hypertension in India: A nationally representative study of 1.3 million adults. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 363–372.

7. Diederichs C and Neuhauser H. Regional variations in hypertension prevalence and management in Germany: Results from the German Health Interview and Examination Survey (DEGS1). *J Hypertens* 2014; 32: 1405–1414.
8. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: The MONA LISA study. *J Hypertens* 2011; 29: 43–50.
9. Zins M and Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: Design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 1317–1328.
10. Santin G, Herquelot E, Guéguen A, et al. Estimation de prévalences dans Constances: Premières explorations. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 2016; 35: 622–629.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104.
12. Ruiz F, Goldberg M, Lemonnier S, et al. High quality standards for a large-scale prospective population-based observational cohort: Constances. *BMC Public Health* 2016; 16: 877.
13. Tuppin P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, et al. Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 274–286.
14. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 101–106.
15. Ranasinghe P, Cooray DN, Jayawardena R, et al. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health* 2015; 15: 576.
16. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, et al. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: Variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009; 9: 33.
17. Virdis A, Giannarelli C, Fritsch Neves M, et al. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2518–2525.
18. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1031–1041.
19. Larsen K and Merlo J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 81–88.
20. Weinmayr G, Dreyhaupt J, Jaensch A, et al. Multilevel regression modelling to investigate variation in disease prevalence across locations. *Int J Epidemiol* 2016; 336–347.
21. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, et al. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 213–220.
22. Perrine A-L, Lecoffre C, Blacher J, et al. L'hypertension artérielle en France: Prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 2018; 10: 170–179.
23. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, et al. Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardiovasculaire en France (2008–2010) et évolutions depuis 2000–2002. *Bull Epidemiol Hebd (Paris)* 2014; 26: 430–438.
24. Schwartz S and Diez-Roux R. Commentary: Causes of incidence and causes of cases – a Durkheimian perspective on Rose. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 435–439.
25. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010; 303: 1159–1166.
26. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 1–6.
27. Munroe PB, Barnes MR and Caulfield MJ. Advances in blood pressure genomics. *Circ Res* 2013; 112: 1365–1379.
28. Mozaffarian D, Appel LJ and van Horn L. Components of a cardioprotective diet: New Insights. *Circulation* 2011; 123: 2870–2891.
29. Alperovitch A, Lacombe J-M, Hanon O, et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: The Three-City Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 75–80.
30. Brook RD. Why physicians who treat hypertension should know more about air pollution. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 629–635.
31. Mujahid MS, Diez Roux AV, Cooper RC, et al. Neighborhood stressors and race/ethnic differences in hypertension prevalence (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Hypertens* 2011; 24: 187–193.
32. Rothman KJ, Gallacher JE and Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1012–1014.
33. Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinez-Aguirre-Betolaza A, et al. Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 343–353.
34. Kotseva K, Wood D and De Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1242–1251.
35. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Zhou B, Bentham J, et al. Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: A pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 872–883i.

Supplemental material

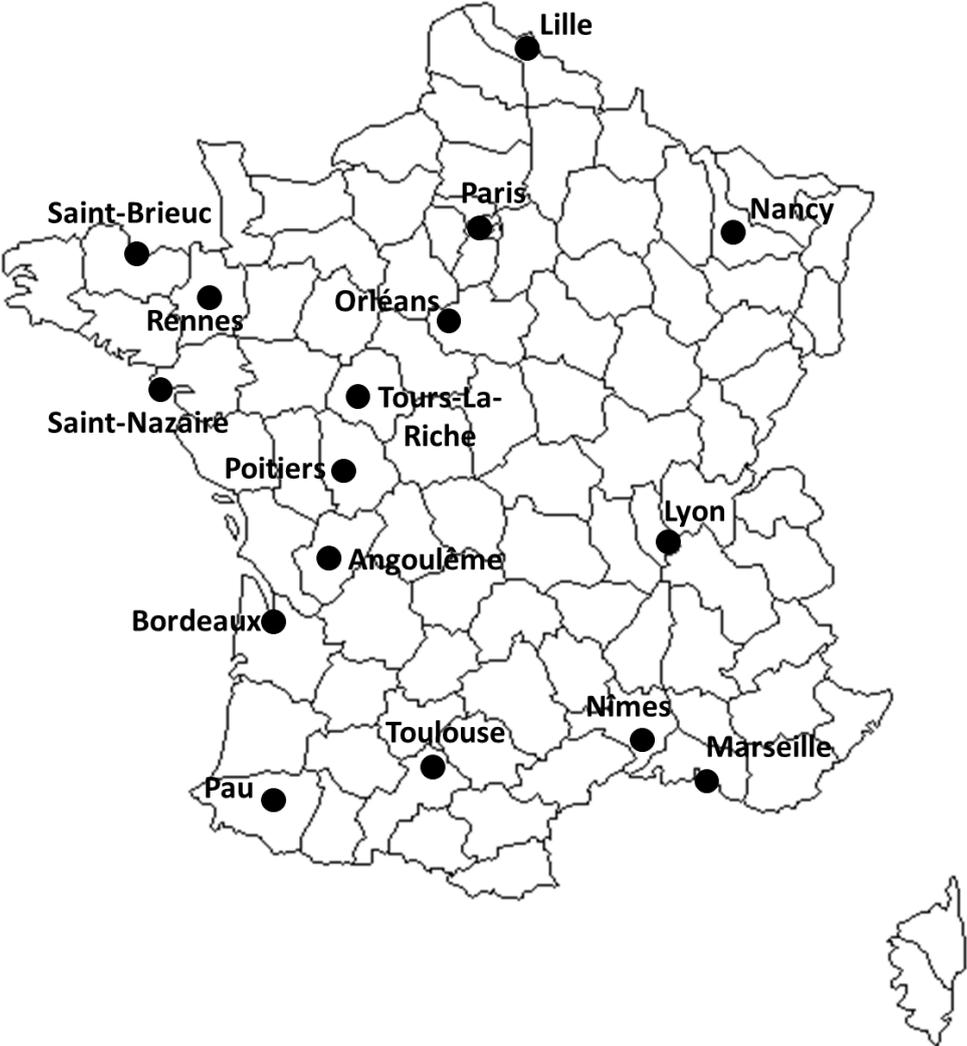
Supplemental figure S1: Distribution of the 16 CONSTANCES recruitment centres in mainland France

Supplemental figure S2: Age-adjusted odds ratios for hypertension prevalence according to the educational level

Supplemental figure S3: Flowchart

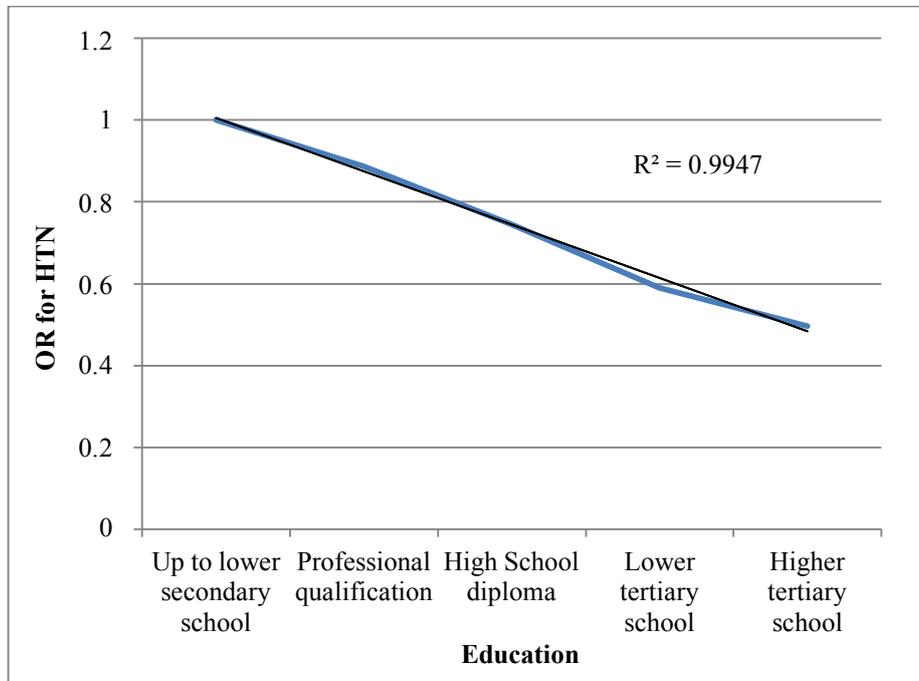
Supplemental table S4: Variations of the participants' characteristics among centres

Supplemental figure S1: Distribution of the 16 CONSTANCES recruitment centres in mainland France

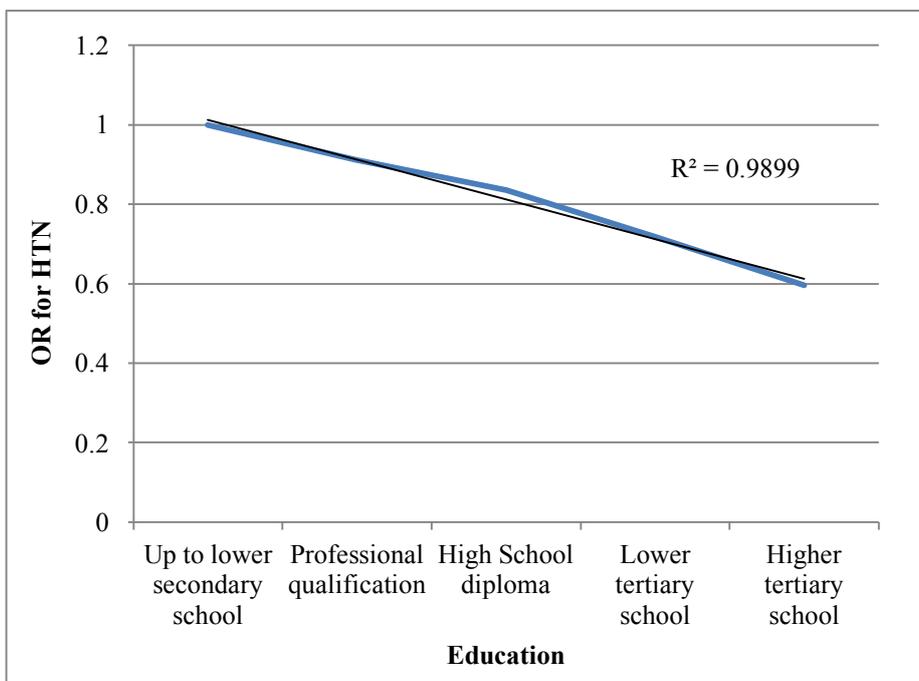


Supplemental figure S2: Age-adjusted odds ratios for hypertension prevalence according to the educational level

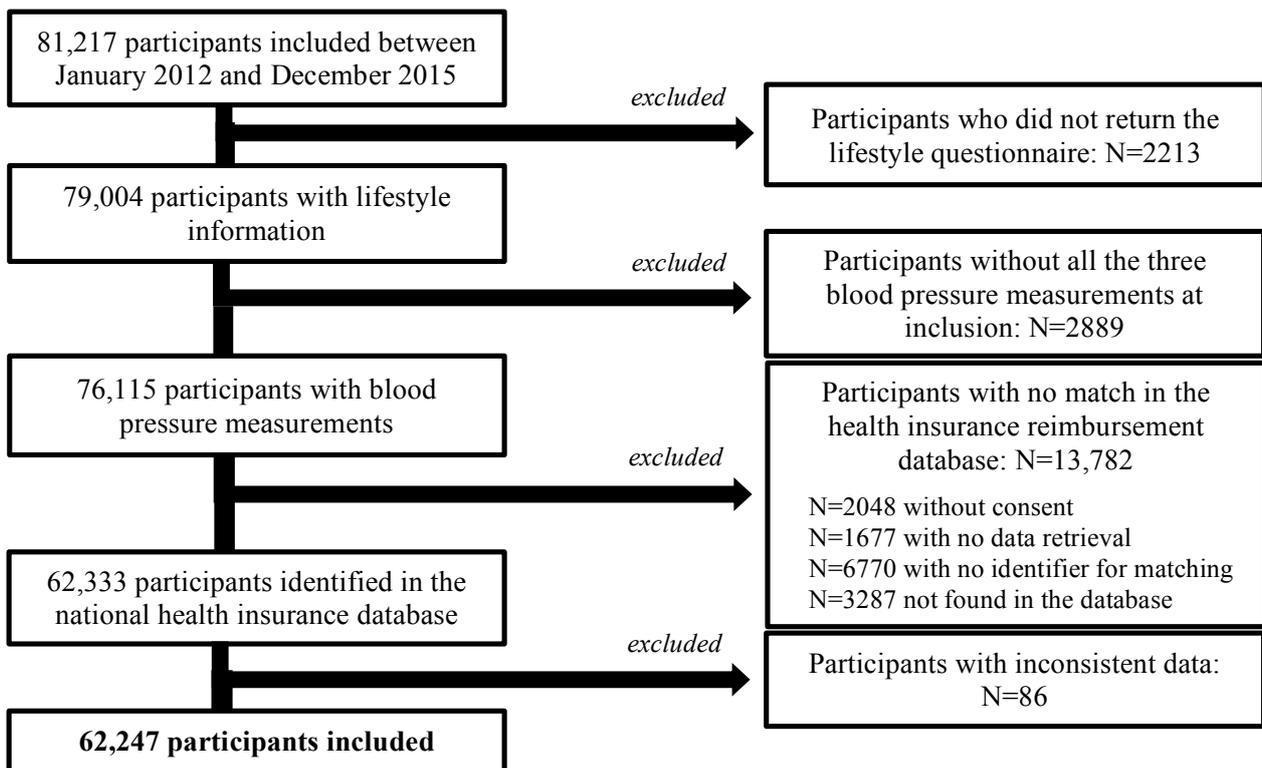
A – In women



B – In men



Supplemental figure S3: Flowchart



Supplemental table S4: Variations of the participants' characteristics among centres

Men	N	Standardized hypertension prevalence (%)	Age (years)		Body mass index			Education (%)			FDep	
			Median	IQR	Mean BMI (kg/m ²)	% overweight	% obese	Lower than HSD	HSD to HSD+3	Higher tertiary education	Median	IQR
Angoulême	1124	40.4	54	19	26.5	40.7	18.1	42.2	39.7	18.1	0.77	1.17
Bordeaux	1606	37.7	52	21	25.8	41.5	12.2	34.0	38.2	27.8	-0.94	1.54
Lille	2089	53.7	48.5	22.5	26.4	41.8	17.2	30.6	40.5	28.9	-0.10	2.12
Lyon	1933	35.8	45.5	23	25.3	38.2	10.7	25.8	37.3	36.9	-1.07	2.10
Marseille	1530	42.1	51	21	25.9	42.3	13.7	29.2	34.7	36.1	-0.47	2.01
Nancy	1755	43.9	49.5	21.5	26.3	40.5	16.7	36.3	39.0	24.7	-0.26	2.02
Nîmes	871	35.8	53.5	19	26.3	42.2	16.4	42.4	39.0	18.5	0.67	1.28
Orléans	1232	37.4	47.5	23.5	26.2	42.6	15.2	38.8	40.1	21.1	-0.25	1.11
Paris	5553	28.8	45.5	22	24.9	32.4	8.8	13.9	25.8	60.3	-2.82	2.82
Pau	1684	31.8	52.5	19.5	25.8	40.5	13.7	35.7	40.5	23.8	-0.16	1.24
Poitiers	1120	38.9	51	23	26.0	42.1	14.8	38.4	40.8	20.8	-0.31	1.65
Rennes	1691	41.2	48.5	21	25.4	37.1	11.6	35.8	37.7	26.6	-0.78	1.03

Saint-Brieuc	2009	29.6	52.5	20.5	25.7	40.5	12.8	40.4	42.0	17.6	0.29	1.03
Saint-Nazaire	993	42.5	51	21	25.4	41.3	10.2	34.5	38.1	27.4	-0.45	1.11
Toulouse	2049	36.6	49.5	19.5	25.7	42.2	12.2	23.8	38.0	38.1	-1.11	0.79
Tours-La Riche	2266	42.1	52.5	20.5	26.2	42.7	16.1	42.2	36.6	21.2	-0.15	1.46
Ratio max/min		1.86	1.19	1.24	1.06	1.32	2.07	3.05	1.63	3.42	-0.27	3.59

BMI: Body mass index; HSD: high school diploma; IQR: interquartile range

Supplemental table S4 (continued)

Women	N	Standardized hypertension prevalence (%)	Age (years)		Body mass index			Education (%)			FDep	
			Median	IQR	Mean BMI (kg/m ²)	% overweight	% obese	Lower than HSD	HSD to HSD+3	Higher tertiary education	Median	IQR
Angoulême	1322	23.7	50	20	25.0	26.5	14.5	31.6	51.1	17.2	0.77	1.16
Bordeaux	1839	23.4	47	22.5	24.3	22.0	11.8	22.1	49.3	28.6	-1.18	1.09
Lille	2420	30.8	46.5	22.5	25.0	27.1	13.8	22.5	51.0	26.5	-0.10	2.00
Lyon	2179	23.0	44	23	23.8	21.7	9.2	18.7	45.5	35.8	-1.44	2.10
Marseille	1592	21.6	46.75	21.5	24.2	21.3	12.0	18.4	49.4	32.2	-0.65	2.01
Nancy	1772	29.3	47.25	22	25.0	24.0	16.6	29.9	47.8	22.3	-0.27	1.99
Nîmes	1028	24.4	49	21.5	24.8	25.3	13.1	29.0	51.6	19.4	0.77	1.11
Orléans	1402	24.8	47.25	23	25.4	29.0	15.5	29.4	48.5	22.1	-0.25	1.08
Paris	5950	19.9	46	24.5	23.6	19.7	8.5	12.6	31.6	55.9	-3.30	2.85
Pau	1728	19.5	48.5	20	24.1	22.8	10.2	26.2	49	24.8	-0.26	1.05
Poitiers	1243	26.4	47.5	22	24.9	24.8	14.4	28.2	51.3	20.5	-0.31	1.69
Rennes	1951	21.3	46.5	20	24.1	21.4	10.4	26.4	48.6	25.0	-0.82	1.16

Saint-Brieuc	2495	18.9	50	22	24.9	26.9	13.0	34.0	50.7	15.3	0.31	0.92
Saint-Nazaire	1012	28.0	50.75	21	24.3	23.6	10.8	27.6	52.5	19.9	-0.42	1.32
Toulouse	2082	21.2	49	21	24.0	21.9	9.3	19.0	47.9	33.1	-1.11	0.77
Tours-La Riche	2727	26.1	48.5	20.5	24.9	26.5	14.1	30.9	49.2	19.9	-0.15	1.43
Ratio max/min		1.63	1.15	1.24	1.08	1.47	1.96	2.70	1.66	3.64	-0.23	3.71

BMI: Body mass index; HSD: high school diploma; IQR: interquartile range

CHAPITRE 5 : INEGALITES SOCIALES DE PREVALENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN FRANCE

Dans ce chapitre, nous abordons l'axe de recherche des inégalités socioéconomiques de prévalence de l'HTA en France en s'appuyant sur les données de la cohorte CONSTANCES. Une première partie porte sur les spécificités hommes/femmes des disparités socioéconomiques de prévalence de l'HTA. Une seconde partie s'intéresse à identifier les médiateurs de la relation entre éducation et prévalence de l'HTA.

I. Différences entre hommes et femmes dans l'association entre statut socioéconomique et HTA en France

1. Résumé de l'article 2

a. Contexte et objectifs

Il existe des inégalités de prévalence de l'HTA marquées entre les différentes strates socioéconomiques de la société. En effet, de nombreux travaux montrent que plus le SSE est faible, plus la prévalence de l'HTA est élevée, et ce de manière graduelle plus le SSE est faible. Dans des analyses préliminaires – présentées en **Annexe 3** – nous avons retrouvé cette association entre faible SSE et forte prévalence de l'HTA dans l'échantillon CONSTANCES. Cependant, nous avons aussi vu dans les travaux présentés plus haut (Chapitre 4) que la prévalence de l'HTA était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Toutefois, peu d'études se sont intéressées aux différences entre genres dans les inégalités socioéconomiques de l'HTA. Ainsi, ce travail a pour objectif d'explorer les associations entre trois indicateurs du SSE mesurés à différentes échelles (individuelle, du foyer et contextuelle) et l'HTA chez les hommes et les femmes dans un large échantillon d'adultes volontaires de CONSTANCES.

b. Matériel et méthodes

La population d'étude incluait tous les volontaires de CONSTANCES recrutés entre 2012 et 2015, âgés de plus de 25 ans, ayant eu trois mesures de PA lors de l'examen d'inclusion et pour lesquels un appariement avec les données de consommations de médicaments a été possible, soit un total de 59 805 adultes. Le statut hypertendu est défini par une PAS supérieure à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure à 90 mmHg et/ou la délivrance d'au moins un médicament antihypertenseur dans les six mois précédents l'examen clinique d'inclusion (variable binaire). Trois indicateurs du SSE ont été pris en compte pour réaliser cette étude : le niveau d'éducation comme indicateur du SSE mesuré à l'échelle individuelle (cinq classes); le niveau de revenu mensuel comme indicateur du SSE mesuré à l'échelle du foyer (en quartiles) ; enfin, le niveau de résidentiel de défaveur sociale évalué par le FDep, un indicateur développé pour le territoire national par G. Rey et al¹ et mesuré à l'échelle de la commune de

résidence (en quartiles). L'utilisation de ces multiples indicateurs permet de capturer différentes dimensions du SSE et de le caractériser de façon plus précise. L'ampleur des inégalités entre strates socioéconomiques pour chaque indicateur a été évaluée par le *Relative Index of Inequality* (RII), dont le calcul et l'intérêt sont détaillés dans le Chapitre 2, section III.2. Par ailleurs, des modèles de Poisson à variance robuste ont été utilisés pour estimer les risques relatifs associés à la prévalence de l'HTA. Ces modèles permettent d'une part de pallier le problème de surestimation de la variance, inhérent aux régressions classiques de Poisson pour des variables dépendantes binaires. D'autre part, ils ne présentent pas de problèmes de convergence, récurrents dans les régressions log-binomiales^{2,3}.

c. Résultats

Parmi les 59 805 participants âgés de 25 à 69 ans inclus dans les analyses, la prévalence de l'HTA est plus forte chez les hommes que chez les femmes. Quel que soit l'indicateur utilisé, un niveau socioéconomique plus faible est associé à une plus forte prévalence de l'HTA, chez les hommes comme chez les femmes, et pour toutes les tranches d'âges. Cependant, il existe un fort effet modificateur du genre et la force d'association entre SSE et HTA diffère entre hommes et femmes : les inégalités sociales et en particulier les inégalités éducationnelles, sont plus marquées chez les femmes. Tous âges confondus, les femmes ayant le plus haut niveau de diplôme (Bac+5 et plus) ont trois fois moins de risque d'être hypertendues que celles ayant au plus le diplôme du Brevet. Chez les hommes, le ratio correspondant est de deux. L'effet modificateur de l'âge est aussi important. Le gradient socioéconomique de l'HTA tend à diminuer avec l'âge, et ce d'autant plus chez les femmes que chez les hommes, ce qui conduit à une atténuation des différences entre genres aux âges plus avancés.

d. Conclusion

Cette étude confirme l'existence d'un gradient socioéconomique de prévalence de l'HTA en France, de façon cohérente avec ce qui est établi dans la littérature, mais révèle de différences marquées entre hommes et femmes avec des disparités socioéconomiques plus fortes, notamment pour le niveau d'éducation, chez les femmes. Cette étude souligne l'importance de la prise en compte des différences entre genres dans les stratégies de prévention de l'HTA et suggère de définir des approches spécifiques pour les hommes et pour les femmes ayant un faible niveau d'éducation.

2. Article 2: “Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France: a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort”

La suite de ce chapitre présente l'article accepté pour publication dans la revue *PLoS One*.

Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France: a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort

Short title: Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension

Lola Neufcourt ^{(1)*}, **Séverine Deguen** ⁽²⁾, **Sahar Bayat** ⁽¹⁾, **Marie Zins** ^(3,4), **Olivier Grimaud** ⁽¹⁾

1. Univ Rennes, EHESP, REPERES (Recherche en pharmaco-épidémiologie et recours aux soins) – EA 7449, F-35000 Rennes, FRANCE
2. EHESP, IPLESP (Institut Pierre-Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique) UMRS 1136, F-35000 Rennes, FRANCE
3. INSERM, Population-Based Epidemiological Cohorts Unit, UMS 011, Villejuif, FRANCE
4. Paris Descartes University, Paris, FRANCE

* Corresponding author : Lola Neufcourt,

15 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes

Tel: +33 (0)2 99 02 27 64

Email: lola.neufcourt@ehesp.fr

Abstract

Background: Hypertension prevalence increases when socioeconomic status decreases but gender differences in the relationship between socioeconomic status and hypertension have been less studied. This work aimed to explore the pattern of associations between three indicators of socioeconomic status at individual, household, and municipal levels with hypertension across genders in a large sample of French adults from the CONSTANCES cohort.

Methods: Using data at inclusion from 59 805 participants (52% women) aged 25-69 years and recruited between 2012 and 2015, multilevel log-Poisson regressions with robust variance estimates were used to assess the associations of Relative Index of Inequality in education, monthly income per consumption unit and residential deprivation with hypertension. Modifying effects of gender and age in those associations were tested.

Results: Hypertension prevalence was higher in men than in women. Steep socioeconomic gradients of hypertension were observed for the three socioeconomic indicators in both genders and from the youngest to the oldest age class. Socioeconomic inequalities, especially educational inequalities, were larger among women than men: Relative Index of Inequality for highest versus lowest education among the 25-34 years were 0.43 [95%-confidence interval=0.28-0.67] in women and 0.70 [95%-confidence interval=0.53-0.92] in men. With increasing age, socioeconomic gradients of hypertension eased in men and even more in women so that gender differences decreased.

Conclusions: In this cross-sectional analysis of a large sample of adults, prevalence of hypertension was higher in men than in women. Moreover, socioeconomic status and especially education displayed a stronger association with hypertension prevalence in women compared to men. Reducing inequalities in hypertension may require gender-specific approaches.

Keywords

Hypertension, socioeconomic status, social inequalities, social epidemiology, cardiovascular disease risk factors

Introduction

Hypertension is a prominent risk factor for global burden of disease and especially for cardiovascular diseases which is the leading cause of death in the world (17.8 million [95% uncertainty interval 17.5–18.0] deaths in 2017) [1]. In 2010, hypertension was responsible for 51% and 45% of deaths due to stroke and coronary heart disease, respectively [2]. Its prevalence is increasing worldwide and reached 31.1% [95%-confidence interval (CI)=30.0%–32.2%] in 2010 [3]. In France, hypertension prevalence is stable around 31% since 2006 [4]. Hypertension prevalence tends to be higher in men than in women, especially at young ages [5]. Indeed, higher age-standardized rate of hypertension in men have been reported in developed countries such as Canada, England or Australia but also in low- and middle-income countries like Mexico or Cameroon [6]. In France, a recent study conducted among participants from the CONSTANCES cohort (2012-2015) showed a 14-percentage point difference in hypertension prevalence between men and women (37% versus 23% respectively) [7].

Several determinants of hypertension have been identified including age, obesity, physical inactivity, excess sodium intake [8] and more recently socioeconomic status (SES) [9,10]. Socioeconomic inequalities in hypertension have been widely described and several indicators of SES measured at various levels have been associated with hypertension. In high-income countries, it is now well established that

SES is inversely related to hypertension with greater risks generally observed among individuals with a lower level of education, a lower income and for those living in more disadvantaged areas [9]. In France, a lower educational level in particular has been associated with higher prevalence of hypertension [11,12]. As for other risk factors, social inequalities in hypertension are a major public health issue and reducing inequalities is one of the 17 Sustainable Development Goals defined by the United Nations Member States in 2015 [13]. However, whether associations between SES and hypertension differ between men and women is not clear, and to date, only few studies have investigated gender differences in these associations, most of them having been conducted in non-European countries [14–19]. Exploring gender differences and highlighting specificities or similarities between men and women could help understand mechanisms underlying socioeconomic disparities in hypertension and identify effective targets to act on to close the gap between socioeconomic groups. and improve the general health of the population [20].

In this context, our study aimed to examine the pattern of associations between three indicators reflecting different dimensions of the SES and operating at individual, household, and municipal levels and hypertension across genders in a large sample of French adults from the CONSTANCES cohort. We also investigated the modifying effect of age on the association between SES and hypertension prevalence.

Materials and Methods

Population

The CONSTANCES cohort is a large community-based cohort designed to be nationally representative of the French population of salaried workers affiliated to the National Health Insurance Fund (more than 85% of the French population, farmers and self-employed workers are excluded) [21] and aged 18-69 years at inclusion. The source population is restricted to individuals living in one of the 16 collaborating departments distributed across the French metropolitan territory (*S1 Fig*). Briefly, eligible persons were selected from the national social security database according to a random sampling scheme stratified on age, gender, SES and region of France in order to be representative of the source population. They received at home an invitation and those who volunteered and gave their informed consent were invited to undergo a free health examination in one of the collaborating Health Screening Centers. The full health check-up included anthropometric, physiological and biological measurements. Participants also filled in a series of self-administered questionnaires on demographic characteristics, SES, lifestyle, and personal and familial medical history. The CONSTANCES recruitment started in 2012 and aimed to include 200,000 individuals. The present study is based on compiled and cleaned data for 81 217 participants who agreed to take part in CONSTANCES between 2012 and 2015. The 2012-2013 participation rate was 7.4% [22], which is comparable to that of other cohort

studies based on voluntary participation, such as the UK Biobank (5.5%) [23]. Compared with nonparticipants, participants were more likely to be male, to be older than 40 years of age, to have high occupational grade, to be out of the labor force, to earn more than average income (2,400 euros or approximately US \$2,800 per month), to have regular medical follow-up and to have no chronic health problems [22]. Similar comparisons were drawn between CONSTANCES' participants and the general population. Sampling weights were computed to account for nonparticipation, however, we did not use them in these analyses as they were year-specific.

In the present study, we excluded 21 412 individuals, out of the 81 217 participants recruited in the CONSTANCES cohort between February 2012 and December 2015. We considered that participants younger than 25 years old may have not reached their highest level of education yet. The main reason for exclusion was a lack of matching with the national reimbursement database (N=12 039 (56%)) (*S2 Fig*). Compared with excluded people, the 59 805 included participants were most often men and older ($p < 0.0001$).

This study was approved by the National Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés - CNIL, number DE-2016-189), the Institutional Review Board (IRB00003888) and the CONSTANCES' scientific committee. Data are accessible providing authorizations from the previously mentioned authorities.

Blood pressure

Hypertension was defined as blood pressure measurements higher than 140/90 mmHg during the health check-up [24] and/or taking antihypertensive drugs.

Baseline blood pressure was assessed at inclusion by trained staff. A Standardized Operating Procedure [25] (available at www.constances.fr) and yearly inspected and calibrated oscillometric automated devices (OMRON® 705CP-II or OMRON® 705IT) with an appropriately sized cuff were provided by the CONSTANCES study coordinators. Blood pressure was measured three times after five-minute rest in lying position. The first measurement was taken on the right arm, the second on the left arm after 1min interval, and the third one on the arm with the highest value (reference arm) after another 1min interval. The mean of the two measurements on the reference arm was used as systolic and diastolic blood pressure. Only participants with three valid measurements were included in the present analysis.

To determine the presence of an antihypertensive treatment, the participants' records were matched with the national health insurance reimbursement database to obtain an exhaustive history of their healthcare consumption before inclusion. This has proved to be a valid source of information for identifying cardiovascular treatments in epidemiological investigations (26). Participants with at least one delivery of antihypertensive medication in a period of six months before

inclusion were considered as treated for hypertension.

Socioeconomic status

Because SES is a multidimensional construct, we included three complementary indicators, all expressed on an ordinal scale: self-reported education at an individual level, monthly income per consumption unit at the household level and deprivation index FDep at a municipal level. We chose to use education as an individual-level SES variable reflecting participant's inner resources that is established at age 25 and easily comparable between countries. Household income was considered as a proxy for household material resources, which have been shown to be associated with cardiovascular health [27]. Although subject to under-reporting, this variable is fairly well completed in our sample with more than 92% of usable responses. Finally, the FDep index is a contextual SES variable that influences health on top and above individual characteristics. This is a composite score built at the municipality level using data from the 2009 French census which constitutes a relevant and validated tool widely used to assess neighborhood socioeconomic disparities in France [28]. Negative values of FDep index indicate low level of deprivation whereas positive values of FDep indicate high level of deprivation.

We divided education into five classes corresponding to specific attainments in the French context: up to lower secondary education (corresponding to up to 8 years of education), professional qualification (9-11 years), high

school diploma or Baccalauréat (12-13 years), lower tertiary education (14-15 years), and higher tertiary education (16 years and more). We computed monthly income per consumption unit by dividing self-reported monthly household income by the number of consumption units per household, which was calculated according to the method recommended by the National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE): weighting 1 for the first adult in the household, 0.5 for other persons aged 14 years or older and 0.3 for children under 14 years) [29]. We categorized this indicator into quartiles. The FDep deprivation index measured at a municipal level [28] was also divided into quartiles.

Covariates

Biological sex and age at inclusion were included as binary and categorical (five groups: 25-34; 35-44; 45-54; 55-64; more than 65 years of age) covariates, respectively.

Statistical analyses

In descriptive analyses, continuous variables are expressed as means \pm standard deviations (SD), and categorical variables are expressed as numbers (percentage). Age-standardized prevalence of hypertension and 95%-CI was estimated in the whole sample and separately among men and women using the reference French population for 2015, INSEE. We used t-tests and χ^2 tests to compare respectively means and proportions between men and women. No sample weights were used in the presented analyses.

We examined the pattern of associations between SES and hypertension prevalence across genders using the Relative Index of Inequality (RII) [30]. The RII is a regression-based index that summarizes the magnitude of inequalities between SES groups. It takes into account both the size of the population and the relative disadvantage experienced by different groups. Individuals were ranked cumulatively from 0 to 1 according to their SES (education groups or quartiles of income per consumption unit and residential deprivation) so that “0” represented the lowest SES and “1”, the highest SES in the hierarchy. Each category was assigned a value based on the midpoint of the range in the cumulative distribution of the population of participants in the given category. Values of RII lower than 1 indicate that individuals with lower SES are more likely to experience hypertension compared with those with higher SES.

Statistical modeling

Literature suggests a growing preference for avoiding the use of odds ratios that are difficult to interpret [31]. Given the large prevalence of the hypertensive condition preventing the rare-disease assumption from being met and convergence issues related to log-binomial models, the RII in hypertension prevalence was calculated using multilevel log-Poisson regressions (integration method: mean-variance adaptive Gauss–Hermite quadrature) with robust variance estimations for the three socioeconomic indicators separately [32]. Multilevel modelling was justified by the design of the CONSTANCES cohort in which individuals

(level 1) are nested within municipalities (level 2, median number of 3 participants per municipality) grouped by healthcare centres (level 3, median number of 3337 participants per center).

In order to investigate gender differences in the associations between each of the socioeconomic indicators separately and hypertension prevalence, we introduced an interaction term between RII and gender in the models. We also tested whether those associations differed by age and included an interaction term between RII and age group in gender-specific models. Thus, one model testing interactions and the corresponding stratified models (two for gender and five for age) were computed for each of the three socioeconomic indicators. In this paper, we present gender- and age-stratified models for education, income per consumption unit and residential deprivation. Fixed effects included socioeconomic status as well as gender and age, as appropriate. Random effects included municipalities and healthcare centres.

All statistical analyses were carried out with Stata, version 13 (StataCorp, United States).

Missing data

To avoid a reduction in sample size and bias related to listwise deletion in our models, the small fraction (<3%) of missing values for socioeconomic characteristics, namely education and income per consumption unit, was imputed by the multiple imputation (MI) procedure. The proportion of respondents in the non-imputed and imputed datasets is presented in *SI Table*. We excluded from our analyses

participants with non-informative variables (namely “other” for education and “don’t know/want to answer” for income).

Results

Table 1 shows the participants’ characteristics. Mean age was 48.9±12.6 years, and mean systolic and diastolic blood pressure values were respectively equal to 130±17 and 77±10 mmHg. The age-standardized prevalence of hypertension was 32.7% [95%-CI=32.3-33.2], and was higher in men (40.2% [95%-CI=39.4-40.9]) than in women (25.7% [95%-CI=25.1-26.2], $p<0.0001$). Most participants reported higher tertiary education and median income per consumption unit was 1944€ per month, higher in men than women ($p<0.0001$). We imputed 1962 (3.3%) participants with missing data for education and/or income per consumption unit. The corresponding distributions were similar between the non-imputed and imputed datasets.

We found steep inverse socioeconomic gradients of hypertension: crude prevalence of hypertension was higher among participants with a lower level of education, a lower level of income per consumption unit or living in more deprived municipalities and gradually decreased as SES increased (*Fig 1*). Socioeconomic disparities in hypertension prevalence tended to be higher in women compared to men. There was a 5.4-percentage point absolute difference in hypertension prevalence between women with lower secondary education and women with

higher tertiary education among the 25-34 years. The corresponding figure for men was 10.1-percentage point.

There was a strongly significant interaction of gender in the association between education as well as monthly income per consumption unit and hypertension ($p < 10^{-4}$) but not for residential deprivation ($p = 0.81$). Gender-specific RII in hypertension prevalence are presented on **Fig 2** for the three socioeconomic variables. The largest disparities were observed for education, especially among women: those at the top of the educational hierarchy were more than three times less likely to have hypertension compared to those at the bottom (RII=0.28 [95%-CI=0.25-0.30]). The corresponding figure for men was RII=0.51 [95%-CI=0.47-0.56]). Individuals living in the least deprived municipalities were also less likely to have hypertension compared to those living in the most deprived areas and disparities were even stronger in women (RII=0.80 [95%-CI=0.72-0.89]) than in men (RII=0.89 [95%-CI=0.83-0.96]). Relative income inequalities in hypertension were less marked. We observed an inverse gradient of inequalities in men, which disappeared after adjusting on age groups.

We found a significant modifying effect of age in associations between RII for the three SES characteristics and hypertension in women and for education in men. Age-stratified models are presented on **Fig 3** separately for men and women. Higher education, higher income per consumption unit and lower residential deprivation (lower FDep) were associated with

lower hypertension prevalence in men and women across all age groups. However, inequalities were larger among women compared to men for the three indicators. Moreover, differences between genders in the relationship of socioeconomic inequalities and hypertension prevalence across age groups varied depending on the SES indicator: they were marked and significant for education whereas they were less pronounced for income per consumption unit and absent for FDep. Looking at variations across age groups, relative socioeconomic inequalities globally tended to decrease in older age groups, and this was especially visible for education and residential deprivation. This diminution appeared to be stronger in women so that gender differences also tended to reduce in older age groups for all the three indicators.

Discussion

This study contributes to the scarce literature investigating gender differences in the association between SES and hypertension prevalence. We found steep gradients of education, income per consumption unit and residential deprivation with hypertension prevalence in both genders. However, patterns of associations differed between genders with much stronger socioeconomic inequalities, especially educational inequalities, among women compared to men. These associations also varied across age groups and relative socioeconomic inequalities of hypertension between highest and lowest SES tended to

decrease among older age groups. We observed a crude higher rate of hypertension among richer compared to poorer men, which is explained by a confounding effect of age.

Our work supports previous studies regarding the strong and inverse association between SES and hypertension prevalence [9,10,33]. Regarding gender differences, relative socioeconomic inequalities in hypertension were more prominent in women, suggesting that underlying mechanisms may differ between men and women. This has been reported previously in a few other studies that have investigated gender differences in socioeconomic disparities of hypertension [14,16,18,19]. However, most of them were conducted in middle-income countries. While the reasons for the gender-related differences remain unclear, several plausible explanations that relate low SES to an increased risk of hypertension in women deserve consideration. First, the pattern of lifestyle behaviors associated with SES can affect differently men and women [34]. For example, effect modification by gender in the association between SES and obesity, which is a strong determinant of hypertension, was found in various countries including France, education-related inequalities in obesity being stronger in women than in men [35]. Moreover, the association between SES and obesity has been shown to vary across genders according to the SES indicator considered. Indeed, literature shows that in contrast to women, the risk of being obese is the same among poorer and richer men [36]. Second, lower SES is also related to less social support or integration, and health

beneficial effects of being more socially integrated may differ between men and women [37]. The working environment and the susceptibility to work-related stress or psychosocial exposure may also be differently experienced by men and women [38]. An additional explanation for the observed differences between genders may be related to the access to health care services. Poorer access to healthcare, which is observed among more disadvantage population, may lead to a lower detection and treatment of hypertension and associated risk factors. This phenomena may contribute to a greater extent to the SES gradient in women, who on average have more frequent contacts with a general practitioner than men [39]. To illustrate, socioeconomic gradient of treated hypertension in our sample was larger in women compared to men, with a 15.4 versus 9.4-percentage point difference between extreme levels of education.

An interesting point to underline is the gradual reduction in gender differences observed from younger to older age groups. In the 25-34 and 35-44 groups, gender differences are the highest for all the three indicators and this contrast tends to disappear in older age groups, where gender differences are no longer significant for education and income per consumption unit. We know that hypertension prevalence increases with age and that hypertension prevalence is higher in men than women approximately until the latter approach menopause, with associated mechanisms including the role of the kidneys, the renin-angiotensin system, relaxin, and developmental

programming [40]. Thus, if we consider the growth of hypertension prevalence with age as an “epidemic” phenomena, one possible explanation could be that our results align the evolution of hypertension prevalence in both genders whereas the dynamics differ between men and women: at younger ages, the absolute prevalence is low but already quite high among men thus relative socioeconomic differences between men and women are strongly visible. As age increases, prevalence also increases in women and tends to catch up with the prevalence rate in men and relative socioeconomic inequalities between genders tend to decrease. In other words, instead of comparing hypertension prevalence between men and women in the same age group, it may be more meaningful to compare, for example, prevalence in women aged 45-54 or 55-64 years to prevalence in men aged 35-44 years. This pattern is particularly clear for education, which is the only socioeconomic indicator measured at the individual level in this study.

In our analyses, relative socioeconomic inequalities were visible at all ages and from the youngest group (25-34 years). However, they differed in magnitude across age groups as illustrated by significant interaction tests, especially in women and tended to decrease across age groups. Although some studies have indicated similar health inequalities in all age groups or increasing over age [41,42], other studies have suggested that health inequalities decrease with increasing age [43]. Also, it is possible that SES is no more a major determinant of hypertension prevalence at older ages,

probably due to the increasingly stronger effect of age [44]. However, due to the cross-sectional design of this study, our results have limited ability to support these explanations. A cohort effect, which is plausible given marked educational attainment across generations, may partly explain the results.

SES is a multidimensional construct and the variety of indicators that may be utilized to define SES illustrates the complexity of this concept [45,46]. Also, special attention should be paid to the fact that different SES variables yielded different results. Unlike other studies which mostly focus on a single variable or a single level (individual or contextual), we used three different indicators to characterize SES in our study: i) individual level of education which is a valid, easily measurable, and stable indicator established during young adulthood which rarely changes over adult life and thus less subject to reverse causality; ii) monthly income per consumption unit which is strongly age-dependent and captures larger socioeconomic circumstances of the respondent’s household at a given point in time; iii) composite FDep index at a municipal level to account for the neighborhood characteristics of the participant’s SES. Those three variables reflect different dimensions and allow a very detailed description of the SES. Moreover, studying relative versus absolute inequalities makes it easier to compare three indicators measured at different levels. In the present study, relative socioeconomic inequalities in hypertension and gender differences in inequalities were more pronounced when using an individual-level

indicator (education), less pronounced when using an indicator derived from household SES (income per consumption unit) and finally not really visible when using a municipal-level indicator (FDep). This suggests that individual-level indicators are appropriate to quantify relative socioeconomic inequalities in hypertension in the French context. Nevertheless, the multiple dimensions of SES used in our work offer a panel of effective targets at different levels and at various stages in life in terms of prevention of socioeconomic disparities in hypertension. Education represents an early determinant of inequalities that primary prevention should focus on. In order to better disentangle the complex picture of social inequalities, it can be recommended that different SES variables should be used and compared in future studies.

Strengths and limitations

The major strengths of this study include: i) the use of a large sample that allowed precise estimations of socioeconomic variations of hypertension prevalence in gender- and age-stratified models; ii) the collection of a variety of socioeconomic variables which capture different dimensions and allow a detailed characterization of SES; and iii) the robust definition of hypertensive participants using the standardized blood pressure measurements along with the ascertainment of hypertension treatments by linkage to the national reimbursement database. However, as for many epidemiological investigations, the voluntary participation in CONSTANCES, resulting in typically healthier,

higher educated and more health conscious volunteers, limits the representativeness of the sample and makes it difficult to extrapolate findings to the general French population. However, regarding the relatively homogeneous SES in our sample (55% of the sample reported tertiary education), we might assume that socioeconomic inequalities in hypertension would be even stronger in the general population. In addition, the cross-sectional design of this study limits both the ability to distinguish between cohorts and age effects, and conclusions regarding causality.

Conclusions

This is the first French study to investigate patterns of socioeconomic associations with hypertension across genders using three different indicators of SES in a large sample of adults. We found that prevalence of hypertension was higher in men than in women. This work also underlines and confirms the existence of strong SES gradients of hypertension in both genders. This calls for specific prevention programs designed for individuals with lower SES. In addition, relative socioeconomic inequalities and especially educational disparities in hypertension prevalence were stronger in women compared to men, and this was observed from the youngest age group (25-34 years). Thus, gender-specific prevention measures targeting young adults may be required to address socioeconomic inequalities in hypertension. Besides, further studies with a longitudinal design are needed to explore the causal pathways linking SES and

hypertension and identify mediators of this association to better understand specific mechanisms operating in women and men.

Acknowledgements

The authors thank the “population-based epidemiological cohort” unit who designed and is in charge of the CONSTANCES Cohort Study as well as all the participants from the CONSTANCES cohort. They also thank the “Caisse nationale d’assurance maladie des travailleurs salariés” (CNAMTS) and the “Centres d’examen de santé” of the French Social Security which are collecting a large part of the data, as well as ClinSearch, Asqualab and Eurocell in charge of the data quality control.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by the French ministry of health and the Région Bretagne (research grant to LN). The CONSTANCES Cohort Study is supported by the Caisse Nationale d’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), the french Ministry of Health, the Council of the Ile de France Region, and by the Cohorts TGIR IReSP-ISP INSERM (Ministère de la santé et des sports, Ministère délégué à la

recherche, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national du cancer et Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie). CONSTANCES benefits from a grant from the French National Research Agency [grant number ANR-11-INBS-0002] and is also partly funded by MSD, AstraZeneca and Lundbeck. The funders had no role in study design, data collection and analysis, or preparation of this manuscript.

Author’s contributions

MZ obtained funding for the CONSTANCES study cohort and conducted the CONSTANCES study. LN, OG and SB formulated the research question. LN, OG and SD contributed to the study design and analysis plan. LN performed the statistical analyses and wrote the manuscript. All authors critically revised the manuscript and gave final approval. OG and LN agree to be accountable for all aspects of work ensuring integrity and accuracy.

References

1. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;**392**(10159):1736-88.
2. World Health Organization (WHO). Global brief on hypertension - Silent killer, global public health crisis. 2013.
3. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;**134**:441-50.
4. Perrine A-L, Lecoffre 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. Di Giosia P, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;**20**(3):13.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;**365**(9455):217-23.
7. Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Paillard F, Zins M, Grimaud O. Geographical variations in the prevalence of hypertension in France: Cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;**26**(12):1242-51.
8. Whelton PK. Epidemiology of hypertension. *Lancet*. 1994;**344**:101-6.
9. Leng B, Jin Y, Li G, Chen L, Jin N. Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;**33**(2):221-9.
10. Colhoun H, Hemingway H, Poulter N. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens*. 1998;**12**(2):91-110.
11. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, Castetbon K, et al. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008;**49**:478–483.
12. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Ruidavets J-B, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens*. 2011;**29**(1):43-50.
13. United Nations. Sustainable Development Goals [cited 19 June 2019]. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/sdgs>
14. Alves RFS, Faerstein E. Educational inequalities in hypertension: complex patterns in intersections with gender and race in Brazil. *Int J Equity Health*. 2016;**15**(1):146.
15. Cois A, Ehrlich R. Analysing the socioeconomic determinants of hypertension in South Africa: a structural equation modelling approach. *BMC Public Health*. 2014;**14**(1):414.

16. Baek T-H, Lee H-Y, Lim N-K, Park H-Y. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension incidence: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health*. 2015;**15**(1):852.
17. Van Minh H, Byass P, Chuc NTK, Wall S. Gender differences in prevalence and socioeconomic determinants of hypertension: findings from the WHO STEPs survey in a rural community of Vietnam. *J Hum Hypertens*. 2006;**20**(2):109-15.
18. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maître A, et al. Socioeconomic Inequalities in Hypertension Prevalence and Care: The IHPAF Study. *Hypertension*. 2002;**39**(6):1119-25.
19. Dalstra J, Kunst A, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol*. 2005;**34**(2):316-26.
20. Beckfield J, Olafsdottir S, Bakhtiari E. Health Inequalities in Global Context. *Am Behav Sci*. 2013;**57**(8):1014-39.
21. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol*. 2015;**30**(12):1317-28.
22. Santin G, Herquelot E, Guéguen A, Carton M, Cyr D, Genreau M, et al. Estimation de prévalences dans Constances : premières explorations. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(35-36):622-9.
23. Murphy M. UK Biobank. Joint Programming Initiative [cited 24 October 2019]. Available from: <http://www.jpi-dataproject.eu/Home/Database/56?topicId=0>
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;**39**(33):3021-104.
25. Ruiz F, Goldberg M, Lemonnier S, Ozguler A, Boos E, Brigand A, et al. High quality standards for a large-scale prospective population-based observational cohort: Constances. *BMC Public Health*. 2016;**16**(1):877.
26. Tuppin P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C, Danchin N, et al. Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;**106**(5):274-86.
27. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: a causal review. *Soc Sci Med*. 2015;**128**:316-26.
28. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;**9**:33.
29. National Institute of Statistics and Economic Studies. Consumption unit - definition [cited 22 May 2019]. Available from: <https://insee.fr/en/metadonnees/definition/c1802>

30. Mackenbach JP, Kunst AE. Measuring the magnitude of socio-economic inequalities in health: An overview of available measures illustrated with two examples from Europe. *Soc Sci Med.* 1997;**44**(6):757-71.
31. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1987;**125**(5):761-8.
32. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Relative Risk Estimation in Randomized Controlled Trials: A Comparison of Methods for Independent Observations. *Int J Biostat.* 2011;**7**(1):1-31.
33. Grotto I, Huerta M, Sharabi Y. Hypertension and socioeconomic status. *Curr Opin Cardiol.* 2008;**23**(4):335-9.
34. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu 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):937-52.
35. Mackenbach JP, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med.* 2008;**358**(23):2468-81.
36. de Saint Pol T. Evolution of obesity by social status in France, 1981-2003. *Econ Hum Biol.* 2009;**7**(3):398-404.
37. House JS, Landis KR, Umberson D. Social Relationships and Health. *Science.* 1988;**241**(4865):540-5.
38. Clougherty JE, Eisen EA, Slade MD, Kawachi I, Cullen MR. Gender and sex differences in job status and hypertension. *Occup Environ Med.* 2011;**68**(1):16-23.
39. National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). Femmes et hommes, l'égalité en question. 2017.
40. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;**27**(3):176-81.
41. Benzeval M, Green MJ, Leyland AH. Do social inequalities in health widen or converge with age? Longitudinal evidence from three cohorts in the West of Scotland. *BMC Public Health.* 2011;**11**(1):947.
42. Prus SG. Age, SES, and health: a population level analysis of health inequalities over the lifecourse. *Sociol Health Illn.* 2007;**29**(2):275-96.
43. Brown TH, Richardson LJ, Hargrove TW, Thomas CS. Using Multiple-hierarchy Stratification and Life Course Approaches to Understand Health Inequalities: The Intersecting Consequences of Race, Gender, SES, and Age. *J Health Soc Behav.* 2016;**57**(2):200-22.
44. Mosquera PA, San Sebastian M, Waenerlund A-K, Ivarsson A, Weinehall L, Gustafsson PE. Income-related inequalities in cardiovascular disease from mid-life to old age in a Northern Swedish cohort: A decomposition analysis. *Soc Sci Med.* 2016;**149**:135-44.
45. Galobardes B. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health.* 2006;**60**(1):7-12.
46. Galobardes B. Indicators of socioeconomic position (part 2). *J Epidemiol Community Health.* 2006;**60**(2):95-101.

Tables

Table 1: Main characteristics of the study participants recruited in the French CONSTANCES cohort between 2012 and 2015, by gender (N=59 805).

	All	Men	Women	P [†]
	N=59 805	N=28 664	N=31 141	
Age, mean (SD)	48.9 (12.6)	49.5 (12.6)	48.3 (12.5)	<.0001
Systolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	130 (17)	136 (15)	125 (16)	<.0001
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	77 (10)	79 (10)	75 (9)	<.0001
Hypertension prevalence, % [95%-CI] [¤]	32.7 [32.3-33.2]	40.2 [39.4-40.9]	25.7 [25.1-26.2]	<.0001
Education, %				
Lower secondary education	9.4	9.2	9.6	<.0001
Professional qualification	17.7	21.5	14.2	
High school diploma (Baccalauréat)	15.1	14.3	15.9	
Lower tertiary education	24.5	20.5	28.2	
Higher tertiary education	31.6	32.8	30.5	
Other	0.2	0.2	0.2	
Missing	1.5	1.6	1.4	
Monthly household income per unit consumption (euros), median (IQR)	1944 (1139)	1963 (1486)	1944 (1163)	<.0001
Available, %	92.2	92.9	91.6	
Don't know/ don't want to answer, %	4.8	4.2	5.3	
Missing, %	3.0	2.9	3.1	
FDep index, median (IQR)	-0.643 (1.99)	-0.643 (1.98)	-0.643 (1.96)	0.61

CI: confidence interval; IQR: interquartile range; SD: standard deviation

[¤] Age-standardized prevalence using the 2015 French population

[†] Chi-squared or Student's t-test as appropriate (comparison between men and women)

Figures

Fig 1: Socioeconomic variations in hypertension prevalence by gender and age groups, CONSTANCES cohort, 2012-2015 (N=59 805).

CU: consumption unit.

Fig 2: Relative index of inequalities in hypertension prevalence among men and women for education, income and residential deprivation, CONSTANCES cohort, 2012-2015 (N=59 805).

CU: consumption unit; RII: relative index of inequalities.

RII compare the highest versus lowest level of education, the highest versus lowest quartile of income per consumption unit and the lowest (least deprived) versus highest quartile of FDep.

^a p for interaction between RII and gender

Fig 3: Relative index of inequalities in hypertension prevalence among men and women across age groups, CONSTANCES cohort, 2012-2015 (N=59 805).

CI: confidence interval; CU: consumption unit; RII: relative index of inequalities.

RII compare the highest versus lowest level of education, the highest versus lowest quartile of income per consumption unit and the lowest (least deprived) versus highest quartile of FDep.

^a p for interaction between RII and age group

Fig 1

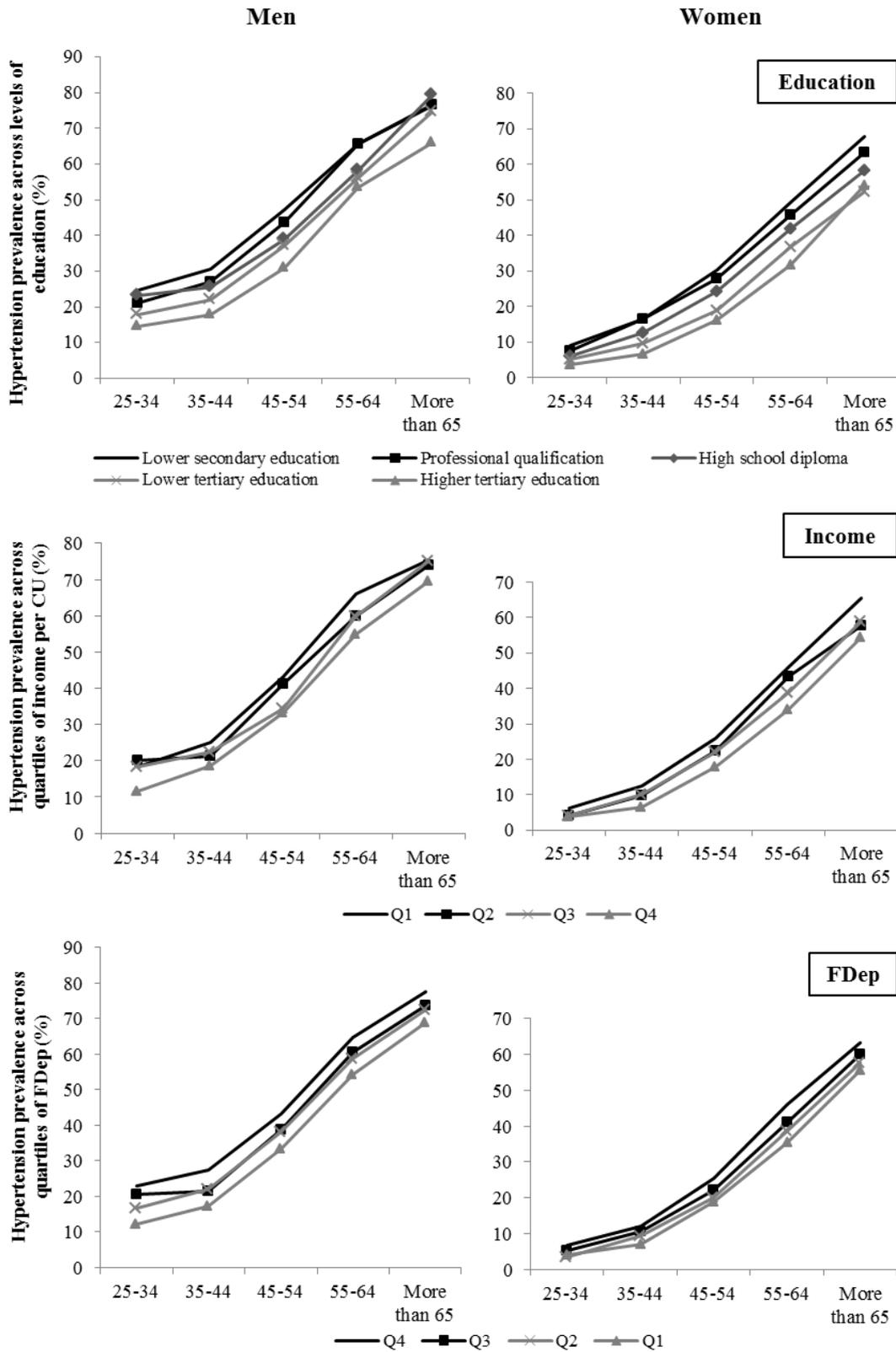


Fig 2

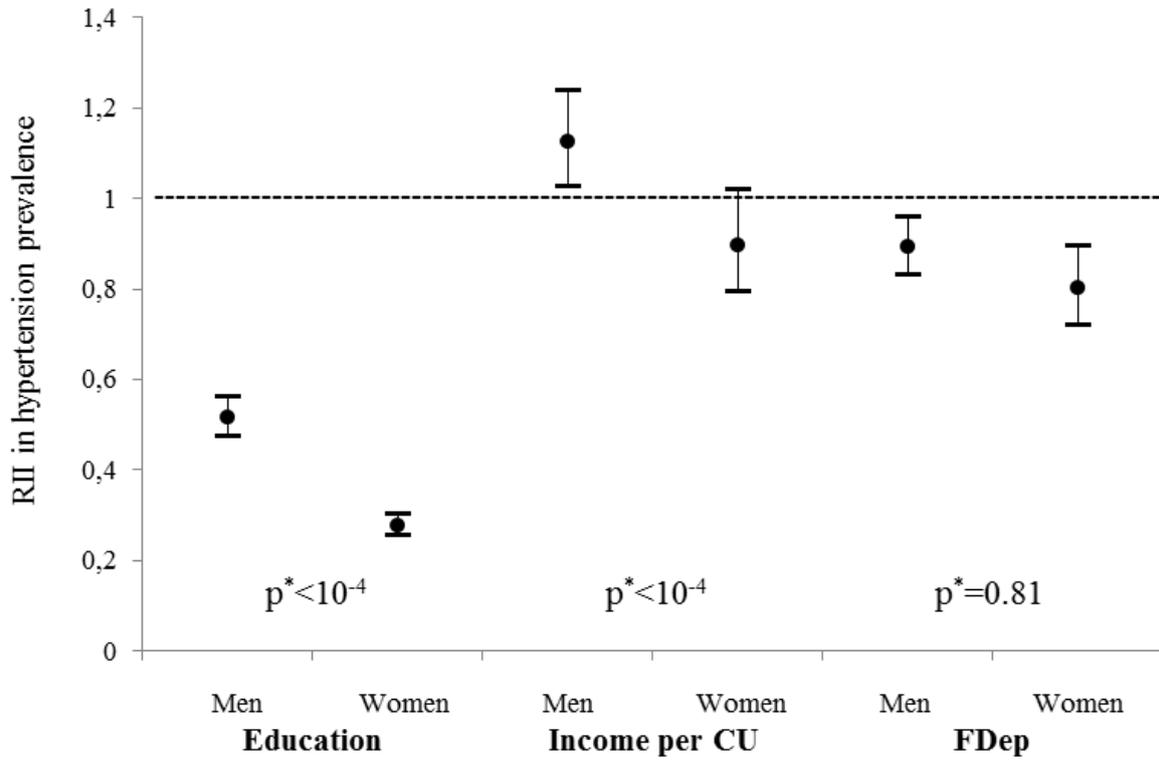
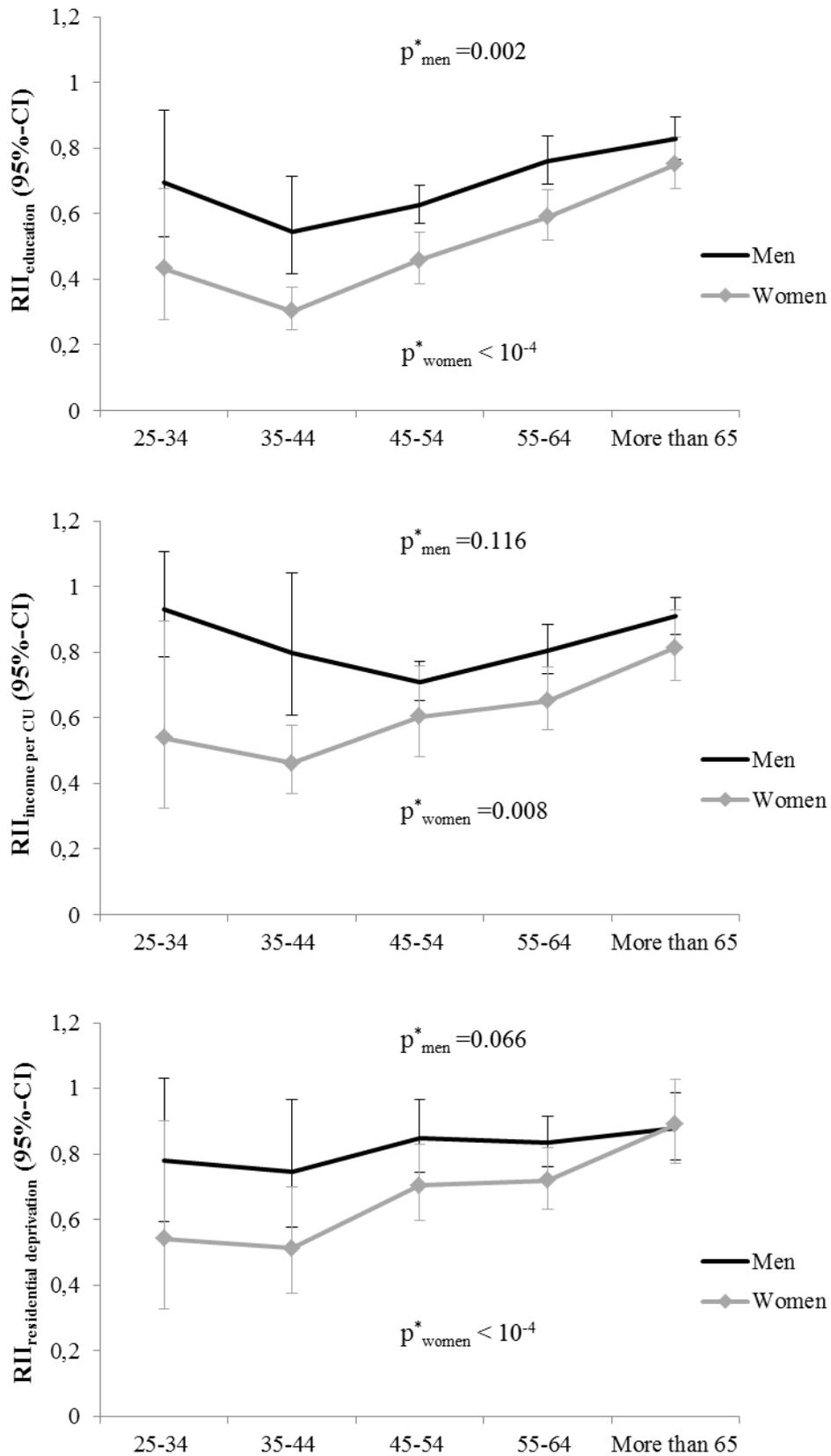


Fig 3



Supporting information

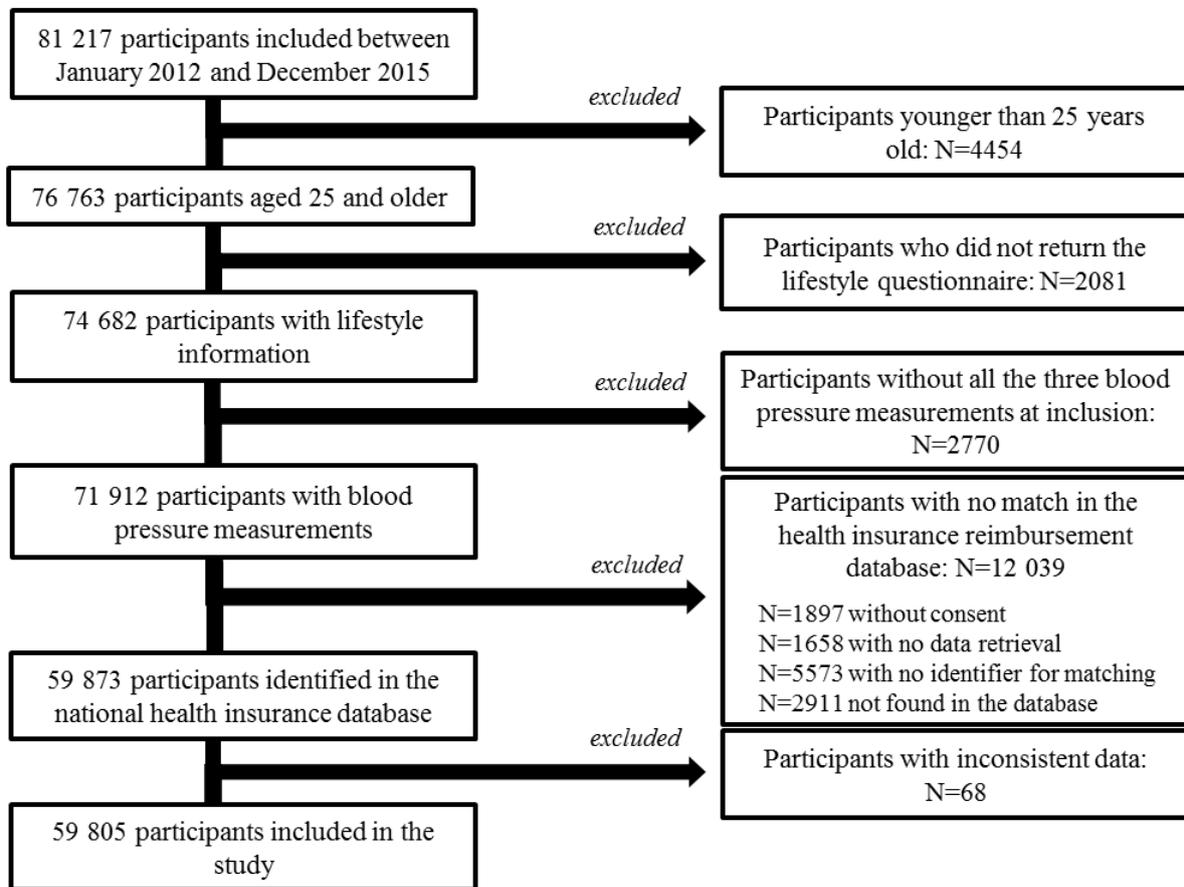
S1Table: Proportion of missing values imputed for socioeconomic characteristics

	Non-imputed dataset, N	Missing, N (%)	Imputed dataset, N
Education	58 921	884 (1.5)	59 805
Monthly income per consumption unit	58 024	1781 (3.0)	59 805

S1 Fig: Distribution of the 16 CONSTANCES recruitment centers in mainland France



S2 Fig: Flowchart



3. Analyses complémentaires

Les inégalités absolues de prévalence de l'HTA mesurées pour chacun des indicateurs socioéconomiques (niveau d'éducation, niveau de revenu et niveau résidentiel de défaveur sociale) et estimées par le SII sont présentées sur la Figure 21. Ici, le SII représente la différence de prévalence de l'HTA entre le groupe d'individus situé au plus haut niveau de la hiérarchie sociale et celui situé au plus bas niveau (voir Chapitre 2, section III.2 pour plus de détails sur le SII).

La prévalence de l'HTA est plus élevée chez les individus ayant un niveau d'éducation plus faible, un niveau de revenu plus faible et vivant dans des communes plus défavorisées.

Quel que soit l'indicateur considéré, les inégalités absolues de prévalence de l'HTA entre groupes socioéconomiques semblent être similaires entre les hommes et les femmes, sauf chez les 25-34 ans pour lesquels les inégalités absolues tendent à être un peu plus élevées chez les hommes. Pour les deux genres, les inégalités les plus marquées sont observées vis-à-vis de l'éducation (12% à 20% d'écart de prévalence entre les plus versus les moins éduqués chez les hommes et 4% à 22% chez les femmes, selon la classe d'âge considérée).

Cependant, les inégalités absolues de prévalence de l'HTA entre classes d'âge ne sont pas les mêmes entre genres. Chez les hommes, elles sont de plus en plus importantes dans les classes d'âge plus élevées jusqu'à 45-54 ans puis s'atténuent chez les 55-64 ans et encore plus chez les 65 ans et plus. L'association avec le FDep est un peu différente de celle avec le niveau d'éducation ou de revenu : les inégalités sont les plus fortes chez les plus jeunes et diminuent dans les classes d'âge plus avancées. Chez les femmes, les inégalités absolues de prévalence de l'HTA sont de plus en plus importantes dans les classes d'âge plus élevées jusqu'à 55-64 ans puis diminuent chez les 65 ans et plus, pour les trois indicateurs.

La mesure des inégalités absolues est complémentaire de celle des inégalités relatives présentée dans la section I.2 de ce chapitre et permettent d'approcher deux dimensions différentes de l'association entre SSE et HTA. En effet, les inégalités absolues de prévalence de l'HTA sont comparables chez les hommes et les femmes. Cependant, la prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Ainsi, les inégalités relatives sont logiquement plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Ces résultats permettent de mettre en lumière la nécessité de viser un objectif double lorsque l'on cherche à mettre en place des stratégies efficaces de prévention de l'HTA: i) la diminution globale de la prévalence de l'HTA, notamment chez les hommes, tout en veillant à ne pas accroître les inégalités, en adoptant par exemple des stratégies spécifiques pour les groupes de SSE différents, et ii) la réduction des inégalités relatives de prévalence entre groupes socioéconomiques, particulièrement marquées chez les femmes. Des actions spécifiques de prévention à destination des femmes de plus faible niveau socioéconomique, et en particulier de bas niveau d'éducation, semblent pertinentes et nécessaires.

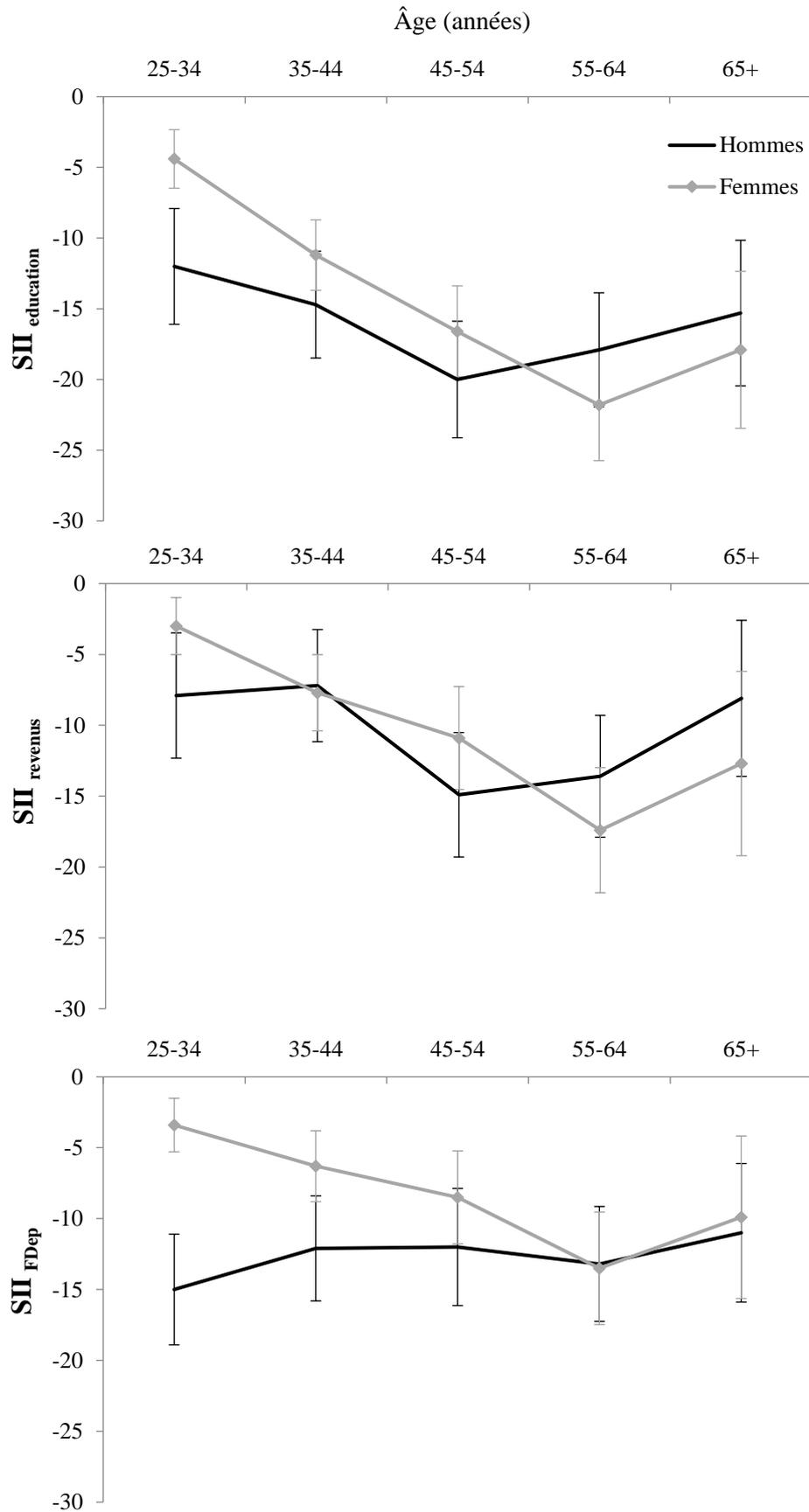


Figure 21 : Inégalités absolues de prévalence de l'HTA chez les hommes et les femmes par classe d'âges

II. Niveau d'éducation et HTA : quels sont les facteurs médiateurs de cette association ?

1. Contexte

Comme largement démontré dans la littérature et illustré précédemment dans ce chapitre, il existe de fortes disparités socioéconomiques dans l'HTA, qui s'expriment plus fortement chez les femmes que chez les hommes. Cependant malgré des efforts pour les diminuer en France (par exemple l'amélioration de la nutrition des collégiens et lycéens⁴) et dans le monde⁵, les inégalités persistent. Identifier les facteurs médiateurs de l'association entre SSE et HTA semble pertinent pour pouvoir mettre en place des actions de prévention efficaces et réduire le poids de l'HTA et de ses conséquences dans le fardeau mondial des maladies. Seules quelques études se sont penchées sur cette question^{6,7}, dont une en France conduite par Chaix et al en 2007-2008⁸. Ces études suggèrent un rôle médiateur important de l'IMC mais montrent surtout qu'une large part de variations socioéconomiques ne sont pas expliquées. L'objectif de ce travail est d'utiliser les récentes techniques d'analyse de médiation pour estimer le rôle médiateur potentiel de facteurs socioéconomiques et comportementaux dans la relation entre niveau d'éducation et HTA et ainsi contribuer à ce pan de recherche encore peu exploré.

2. Justification méthodologique

L'analyse de médiation suppose dans l'idéal l'utilisation de données longitudinales pour s'assurer que l'exposition précède le(s) médiateur(s) et que le(s) médiateur(s) précède(nt) l'événement de santé, afin de limiter l'effet de causalité inverse. Toutefois, le calendrier de thèse n'a permis de disposer pour ce travail que des données de CONSTANCES, données transversales recueillies à l'inclusion. Bien que ce type d'analyse ne soit pas recommandé sur des données transversales^{9,10}, il nous a semblé intéressant de conduire une étude exploratoire avec les données à disposition, comme étape préalable à des analyses ultérieures, plus robustes, sur données longitudinales. Pour essayer au mieux de respecter la séquence temporelle entre exposition – médiateurs – HTA, nous avons fait le choix de l'éducation comme exposition socioéconomique, qui peut être considérée comme un marqueur primordial du SSE établi dès le jeune âge adulte. Il est raisonnable de supposer que l'HTA ainsi que les médiateurs étudiés sont vraisemblablement postérieurs à l'éducation. La question de la séquence temporelle peut se poser entre médiateurs et HTA puisque tous sont estimés à l'inclusion. Bien que les mesures ponctuelles de consommation d'alcool, d'alimentation, d'activité physique ou de l'IMC à l'inclusion ne soient pas strictement antérieures à l'HTA, on peut raisonnablement faire l'hypothèse qu'elles reflètent des habitudes de vie établies depuis plusieurs mois ou années et possiblement bien avant l'apparition éventuelle de l'HTA. L'existence d'une part de causalité inverse, c'est-à-dire par

exemple que la découverte de l'HTA conduise à adopter un mode de vie plus sain et plus actif, n'est cependant pas exclue, ce qui limite fortement l'interprétation des résultats présentés. Cette étude préliminaire constitue une première étape dans l'analyse de médiation entre statut socioéconomique et HTA et a vocation à être répliquée sur des données longitudinales (HRS puis CONSTANCES).

Dans l'étude qui suit, nous allons employer le terme « effet » pour parler des associations observées entre exposition, médiateurs et HTA. Ceci constitue un abus de langage au vu du design transversal de l'étude, cependant l'utilisation de ce terme nous a semblé utile pour faciliter la lecture et la compréhension de la méthode statistique.

3. Matériels et méthodes

Population d'étude

Les données proviennent de la cohorte CONSTANCES dont le schéma d'étude est décrit dans le Chapitre 2, section I du manuscrit.

Mesures

Evènement d'intérêt

L'HTA est définie comme suit : mesure de PAS/PAD supérieure à 140/90 mmHg lors de l'examen d'inclusion et / ou au moins une délivrance de médicaments antihypertenseurs dans les six mois précédents l'examen médical d'inclusion. Les détails concernant les modalités de mesure de la PA et les données de traitements sont présentés au Chapitre 2, section I.

Exposition

Le niveau d'éducation est dichotomisé à l'obtention du baccalauréat. On distingue les individus ayant un niveau primaire ou secondaire (sans diplôme, brevet des collèges, BEP ou CAP, et baccalauréat) des individus ayant un diplôme universitaire (Bac+2 et au-delà).

Médiateurs

Deux catégories de médiateurs sont utilisées : les médiateurs socioéconomiques comprenant le niveau de revenu, la CSP et le niveau résidentiel de défaveur sociale, et les médiateurs comportementaux et anthropométrique qui incluent la consommation d'alcool, l'alimentation, le niveau d'activité physique et l'IMC. Le statut tabagique n'a pas été intégré dans les modèles puisque des analyses préliminaires ont montré qu'il n'était pas associé de façon significative avec la prévalence de l'HTA dans la population d'étude CONSTANCES.

Le niveau de revenu mensuel net du foyer est catégorisé en trois groupes : faible (moins de 2800€), intermédiaire (de 2800€ à 4200€) et élevé (4200€ et plus). De même, la CSP la plus longtemps occupée

par le volontaire est divisée en trois classes : basse (ouvriers et employés), intermédiaire (professions intermédiaires et artisans) et élevée (cadres). Le niveau résidentiel de défaveur sociale, mesuré par le FDep¹, est divisé en tertiles spécifiques pour les hommes et pour les femmes.

Les données sur les facteurs comportementaux proviennent du questionnaire « mode de vie » auto-administré à chaque participant. Ces médiateurs potentiels sont dichotomisés dans les analyses : la déclaration des habitudes de consommation d'alcool lors d'une semaine type permet d'estimer la consommation excessive d'alcool au-delà des recommandations françaises de 2 verres par jour (oui/non). La qualité du régime alimentaire est évaluée par un score d'adéquation aux recommandations françaises adapté, calculé à partir des questionnaires fréquentiels d'aliments ; une mauvaise qualité d'alimentation (oui/non) est définie par un score inférieur à 7 sur 13,5 points maximum. Enfin, l'inactivité physique (oui/non) est définie par un score concernant les trajets actifs, la pratique d'un sport et les travaux quotidiens, chacun compris entre 0 et 3 pour un maximum de 6. L'IMC, calculé en utilisant les mesures du poids et de la taille recueillies lors de l'examen de santé, est divisé en trois classes, selon les seuils internationaux : normal ($<25 \text{ kg/m}^2$), surpoids ($[25-30[\text{ kg/m}^2$) et obésité ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Covariables

L'âge (continu) et les antécédents familiaux d'HTA (oui/non) ont été utilisés comme variables d'ajustement dans cette étude.

Analyses statistiques

Les analyses ont été conduites avec le logiciel STATA, version 15 (StataCorp, United States).

Compte-tenu de la littérature et de l'étude présentée dans la section I de ce chapitre qui suggère l'existence de mécanismes spécifiques des inégalités sociales dans l'HTA chez les hommes et les femmes, les analyses sont stratifiées sur le sexe.

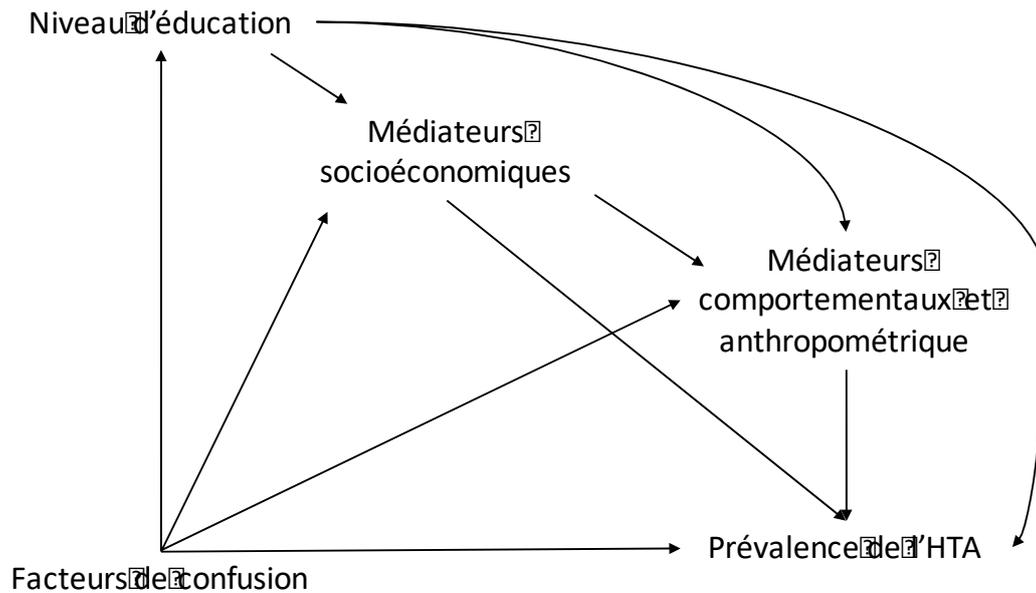


Figure 22 : Diagramme causal simplifié de l'association entre le niveau d'éducation et la prévalence de l'HTA

Médiateurs socioéconomiques : catégorie socio-professionnelle, revenus, défaveur résidentielle ; médiateurs comportementaux : consommation d'alcool, activité physique, alimentation ; médiateur anthropométrique : indice de masse corporelle ; facteurs de confusion : âge, antécédents familiaux d'HTA.

Le modèle causal proposé dans cette étude est représenté sous forme de DAG sur la Figure 22. Les corrélations entre niveau d'éducation et chacun des médiateurs (socioéconomiques et comportementaux) ont été mesurées par le test du Chi² de Pearson. Les associations entre chacun des médiateurs et l'HTA ont été mesurées par des modèles linéaires généralisés de type log-Poisson.

L'analyse de médiation proposée dans cette étude utilise la méthode de médiation par pondération par l'inverse du rapport des cotes (ou IORW pour *Inverse Odds-Ratio Weighting method*)^{11,12}. C'est une méthode contrefactuelle qui permet de décomposer l'effet total (l'effet de l'éducation sur le niveau de prévalence de l'HTA) en effets naturels indirect (l'effet de l'éducation qui opère via certaines variables médiatrices qui modifient l'effet total) et direct (l'effet de l'éducation résiduel, qui n'opère pas via les médiateurs considérés)¹³ sans avoir à spécifier de modèle pour le médiateur. Elle peut être utilisée pour modéliser des relations linéaires et non linéaires. Brièvement, la méthode IORW condense l'information sur la relation entre l'exposition et le médiateur dans un poids ajusté sur les facteurs de confusion¹². De ce fait, elle autorise l'introduction simultanée de multiples médiateurs dans un même modèle pour une exploration d'effets combinés. La prise en compte de ce poids dans le modèle ferme tous les chemins indirects via ce(s) médiateur(s), isolant l'effet direct de l'exposition sur l'événement d'intérêt. L'effet indirect correspond alors à la différence entre l'effet total et l'effet direct. Les détails de cette méthode ainsi que le code statistique correspondant sont présentés dans un récent papier par Nguyen et al¹¹. Les

étapes de calcul sont les suivantes. Premièrement, les cotes prédites sont issues d'une régression logistique de l'exposition sur le(s) médiateur(s) potentiel(s) ainsi que sur les variables d'ajustement. La méthode IORW classique propose des pondérations basées sur les rapports des cotes prédits mais l'utilisation des cotes seules permet d'obtenir des pondérations plus stables¹¹. La deuxième étape consiste en la création des pondérations qui correspondent à l'inverse des cotes prédites pour les individus exposés et à 1 pour les individus non exposés. Troisièmement, on estime l'effet total de l'exposition sur l'HTA. Quatrièmement, l'étape 3 est répétée en appliquant cette fois-ci les pondérations pour ajuster sur le(s) médiateur(s) et ainsi mesurer l'effet direct. L'utilisation des pondérations en lieu et place du(des) médiateur(s) lui(eux)-même(s) permet de garantir l'indépendance avec l'exposition, et assure ainsi la validité de cette méthode même en présence d'interaction entre l'exposition et le(s) médiateur(s). Finalement, on obtient l'effet indirect de l'exposition sur l'événement d'intérêt via le(s) médiateur(s) par soustraction du coefficient correspondant à l'effet direct à celui correspondant à l'effet total.

Tout d'abord, l'effet médiateur de chacun des facteurs potentiels a été estimé séparément. Ensuite, en s'appuyant sur l'approche de médiation séquentielle¹⁴, nous avons estimé l'effet médiateur combiné de l'ensemble des facteurs socioéconomiques, puis l'effet de médiation conjointe de tous les médiateurs, y compris les comportements de santé. Ce type d'approche suppose un ordre dans la structure causale des différents médiateurs. Comme cela a été proposé dans la littérature¹⁵, nous avons supposé que les médiateurs comportementaux étaient les descendants causaux des médiateurs socioéconomiques. Par ailleurs, la proportion médiée est calculée de la manière suivante : [(effet direct – effet total) / effet total]. Ainsi, une variation positive indique une exacerbation de l'effet de l'éducation sur l'HTA après prise en compte du(des) médiateur(s) tandis qu'une variation négative indique une atténuation de l'effet de l'éducation sur l'HTA après prise en compte du(des) médiateur(s). Les erreurs standards des différents effets sont calculées en utilisant une procédure de *bootstrapping* avec 100 répliquations. Les estimations sont présentées sous la forme de rapport de taux (ou RR pour *rate ratios*) avec les intervalles de confiance à 95%. Pour pouvoir appliquer la méthode de médiation, nous avons fait l'hypothèse d'absence d'effets de confusion non mesurés entre les différents facteurs¹³ (niveau d'éducation et HTA, médiateurs et HTA, niveau d'éducation et médiateurs).

Données manquantes

La proportion totale d'observations incomplètes dans l'échantillon s'élève à 23% et varie entre 0% et 13% selon la variable considérée (voir

Tableau 9). Nous avons utilisé une procédure d'imputation multiple par équations chaînées¹⁶ (commande `–mi–` sous Stata, 10 itérations) pour limiter la perte de puissance statistiques et le biais de sélection potentiel généré par ces données manquantes. Les résultats présentés ci-dessous correspondent aux estimations combinées issues des 10 bases de données imputées.

Tableau 9 : Fréquence et proportion de données manquantes

	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
Niveau d'éducation	418	1,5	403	1,4	821	1,5
Catégorie socioprofessionnelle	1227	4,5	1251	4,3	2478	4,4
Revenus	493	1,8	643	2,2	1136	2,0
FDep	0	0	0	0	0	0
Consommation d'alcool	2713	10,0	4038	13,9	6751	12,0
Qualité de l'alimentation	430	1,6	404	1,4	834	1,5
Niveau d'activité physique	799	3,0	1205	4,1	2004	3,6
Indice de masse corporelle	343	1,3	389	1,3	732	1,3

4. Résultats

A partir de la population d'étude décrite dans le Chapitre 3, section I (N=62 247), nous avons exclu les individus de 18 à 25 ans (N=2442) en considérant que ces individus n'avaient peut-être pas terminé leurs études, ainsi que les individus présentant des données non informatives pour les indicateurs socioéconomiques ('autre' pour le niveau d'éducation ou 'ne sait pas ou ne veut pas répondre' pour les revenus, N=3741). Finalement, l'échantillon contient 56 064 volontaires.

Le Tableau 10 présente la distribution des facteurs comportementaux, anthropométrique et socioéconomiques selon le niveau d'éducation chez les hommes et les femmes. Comparés aux hommes ayant un diplôme universitaire, les hommes de niveau d'éducation primaire ou secondaire présentent une prévalence de l'HTA plus élevée. Ce sont plus souvent des ouvriers ou des employés, ayant de faibles revenus et vivant dans des communes plutôt défavorisées. De plus, ces hommes ont tendance à être un peu plus actif mais consomment plus d'alcool, ont une moins bonne alimentation et sont plus nombreux à présenter un surpoids ou être obèses. Les tendances sont similaires chez les femmes, sauf pour la consommation d'alcool, plus élevées chez celles ayant un niveau d'éducation universitaire.

Tableau 10 : Caractéristiques de la population par niveau d'éducation et par sexe

Variables	Hommes (N=26 608)*				Femmes (N=28 635)*				
	Niveau d'éducation primaire ou secondaire		Niveau d'éducation universitaire		Niveau d'éducation primaire ou secondaire		Niveau d'éducation universitaire		
	N	% [IC-95%]	N	% [IC-95%]	N	% [IC-95%]	N	% [IC-95%]	
Âge moyen	11 900	52,4 (11,6)	14 708	47,0 (12,8)	11 242	52,3 (11,7)	17 393	45,4 (12,2)	
Evènement de santé									
Prévalence de l'HTA [†]	11 900	44,6 [43,7-45,6]	14 708	35,6 [34,7-36,4]	11 242	23,3 [22,4-24,2]	17 393	15,9 [15,3-16,5]	
Médiateurs									
<i>Facteurs comportementaux</i>									
Consommation élevée d'alcool	oui	3007	25,3	3516	23,9	691	6,1	1497	8,6
	non	7385	62,1	10 175	69,2	8484	75,5	14 113	81,1
	manquant	1508	12,7	1017	6,9	2067	18,4	1783	10,3
Mauvaise qualité de l'alimentation	oui	7834	65,8	8390	57,0	6740	60,0	9448	54,3
	non	3912	32,9	6154	41,8	4376	38,9	7750	44,6
	manquant	154	1,3	164	1,1	126	1,1	195	1,1
Faible niveau d'activité physique	oui	5577	46,9	7451	50,7	5016	44,6	8384	48,2
	non	5822	48,9	7058	48,0	5496	48,9	8628	49,6
	manquant	501	4,2	199	1,4	730	6,5	381	2,2
<i>Facteur anthropométrique</i>									
Indice de masse corporelle	normal	4472	37,6	7927	53,9	5973	53,1	12 222	70,3
	surpoids	5156	43,3	5280	35,9	3154	28,1	3544	20,4
	obésité	2118	17,8	1314	8,9	1962	17,5	1397	8,0
	manquant	154	1,3	187	1,3	153	1,4	230	1,3

Facteurs socioéconomiques

Catégorie socioprofessionnelle	basse	6523	54,8	1360	9,2	7833	69,7	3027	17,4
	intermédiaire	3369	28,3	3821	26,0	2305	20,5	7270	41,8
	élevée	1392	11,7	8963	60,9	529	4,7	6460	37,1
	manquant	616	5,2	564	3,8	575	5,1	636	3,7
Revenus	faibles	6284	52,8	3246	22,1	6528	58,1	5408	31,1
	intermédiaires	3893	32,7	4486	30,5	3320	29,5	5544	31,9
	élevés	1469	12,3	6881	46,8	1088	9,7	6238	35,9
	manquant	254	2,1	95	0,6	306	2,7	203	1,2
FDep, communes	défavorisées	5302	44,6	3594	24,4	4952	44,0	4724	27,2
	intermédiaires	4037	33,9	4977	33,8	3692	32,8	5886	33,8
	favorisées	2561	21,5	6137	41,7	2598	23,1	6783	39,0

* Niveau d'éducation manquant pour 418 hommes et 403 femmes avant imputation

† ajustée sur l'âge

Le Tableau 11 présente les risques relatifs associés aux effets total, direct et indirect. La contribution des médiateurs à expliquer les disparités éducationnelles dans l'HTA (calculée dans la colonne 'pourcentage médié') constitue le résultat d'intérêt principal. Comparés aux individus ayant un diplôme universitaire, ceux ayant un niveau d'éducation primaire ou secondaire ont un risque plus élevé de 24% d'être hypertendus ($RR_{\text{effet total}} (RR_{ET}) = 1,23$ [IC-95% 1,20-1,26] chez les hommes et $RR_{ET} = 1,35$ [1,31-1,40] chez les femmes).

Chez les hommes, la prise en compte des facteurs socioéconomiques atténue de 40% l'effet de l'éducation sur la prévalence de l'HTA ($RR_{\text{effet naturel indirect}} (RR_{ENI}) = 1,09$ [1,05-1,13]). Les facteurs comportementaux ne semblent pas expliquer l'association inverse entre éducation et HTA, et leur rôle de médiateur ne semble pas significatif dans cette relation. Par contre, l'IMC atténue quant à lui l'effet de l'éducation de 23% ($RR_{ENI} = 1,05$ [1,04-1,06]). L'atténuation combinée par l'ensemble des médiateurs s'élève à 60% ($RR_{ENI} = 1,13$ [1,09-1,18]). Par ailleurs, l'association directe entre le niveau d'éducation et la prévalence de l'HTA persiste indépendamment des médiateurs étudiés et représente 40% de l'effet total ($RR_{\text{effet naturel direct}} (RR_{END}) = 1,09$ [1,03-1,14]).

Chez les femmes, les effets observés suivent la même tendance mais la contribution des médiateurs semble un peu plus modérée. Les facteurs socioéconomiques comptent pour 37% de l'effet total ($RR_{ENI} = 1,12$ [1,07-1,17]) ; les facteurs comportementaux encore une fois ne semblent pas être des médiateurs de cette association ; l'IMC atténue l'effet de l'éducation de 22% ($RR_{ENI} = 1,07$ [1,06-1,08]) ; enfin, la combinaison de tous ces médiateurs suggère une atténuation globale de 51% de l'effet de l'éducation sur la prévalence de l'HTA ($RR_{ENI} = 1,17$ [1,11-1,22]). Enfin, l'effet direct de l'éducation sur la prévalence de l'HTA, qui correspond à 49% de l'effet total, reste largement significatif ($RR_{END} = 1,16$ [1,09-1,23]).

Tableau 11 : Analyse de médiation de l'association entre niveau d'éducation et prévalence de l'HTA chez les hommes et les femmes

	Hommes (N=27 026)							Femmes (N=29 038)						
	Effet total†		Effet naturel direct‡		Effet naturel indirect			Effet total†		Effet naturel direct‡		Effet naturel indirect		
	RR	IC-95%*	RR	IC-95%*	RR	IC-95%*	% médié§	RR	IC-95%*	RR	IC-95%*	RR	IC-95%*	% médié§
CSP	1,23	(1,20-1,26)	1,16	(1,12-1,20)	1,06	(1,02-1,10)	-28	1,35	(1,31-1,40)	1,24	(1,16-1,32)	1,09	(1,04-1,14)	-28,8
Revenus	1,23	(1,20-1,26)	1,19	(1,16-1,22)	1,03	(1,00-1,06)	-16,2	1,35	(1,31-1,40)	1,30	(1,25-1,36)	1,04	(1,02-1,06)	-13,2
FDep	1,23	(1,20-1,26)	1,22	(1,18-1,26)	1,01	(0,99-1,03)	-5,2	1,35	(1,31-1,40)	1,35	(1,29-1,41)	1,00	(0,98-1,02)	-0,8
(1): Facteurs socioéconomiques	1,23	(1,20-1,26)	1,13	(1,09-1,18)	1,09	(1,05-1,13)	-39,7	1,35	(1,31-1,40)	1,21	(1,14-1,28)	1,12	(1,07-1,17)	-36,8
Consommation d'alcool	1,23	(1,20-1,26)	1,25	(1,22-1,28)	0,99	(0,98-0,99)	6,1	1,35	(1,31-1,40)	1,39	(1,34-1,45)	0,97	(0,96-0,99)	9,1
Alimentation	1,23	(1,20-1,26)	1,24	(1,21-1,27)	0,99	(0,99-1,00)	2,9	1,35	(1,31-1,40)	1,37	(1,32-1,43)	0,99	(0,97-1,00)	4,3
Activité physique	1,23	(1,20-1,26)	1,25	(1,22-1,28)	0,99	(0,98-0,99)	6,3	1,35	(1,31-1,40)	1,38	(1,33-1,44)	0,98	(0,97-0,99)	6,9
(2): Facteurs comportementaux	1,23	(1,20-1,26)	1,24	(1,21-1,27)	0,99	(0,99-1,00)	3,7	1,35	(1,31-1,40)	1,37	(1,32-1,43)	0,99	(0,97-1,00)	4,5
IMC	1,23	(1,20-1,26)	1,17	(1,14-1,21)	1,05	(1,04-1,06)	-22,9	1,35	(1,31-1,40)	1,27	(1,22-1,32)	1,07	(1,06-1,08)	-21,9
(3): IMC + (2)	1,23	(1,20-1,26)	1,17	(1,14-1,20)	1,05	(1,04-1,06)	-23,9	1,35	(1,31-1,40)	1,26	(1,21-1,30)	1,08	(1,07-1,08)	-24,6
(4): Tous [(1) + (3)]	1,23	(1,20-1,26)	1,09	(1,03-1,14)	1,13	(1,09-1,18)	-60,4	1,35	(1,31-1,40)	1,16	(1,09-1,23)	1,17	(1,11-1,22)	-51,2

* Intervalle de confiance bootstrappés

† Ajustés pour l'âge et les antécédents familiaux d'hypertension

‡ Obtenus par l'application de pondérations (*inverse odds weights*) en plus de l'ajustement sur l'âge et les antécédents familiaux d'HTA

§ La part médiée est calculée en utilisant la formule suivante : $\{(\text{effet direct} - \text{effet total}) / \text{effet total} \} * 100$.

5. Discussion et conclusion

Dans ce travail, nous avons utilisé une méthode d'analyse de médiation récente pour estimer l'effet médiateur potentiel des facteurs socioéconomiques, comportementaux et anthropométrique dans la relation entre niveau d'éducation et prévalence de l'HTA. Les résultats montrent des différences marquées de prévalence de l'HTA selon le niveau d'éducation, et ces différences sont encore plus prononcées chez les femmes. L'analyse de médiation suggère que 50% à 60% de l'effet de l'éducation sur le niveau de prévalence de l'HTA est médié par l'ensemble de ces facteurs considérés, les principaux contributeurs étant la CSP et l'IMC.

Les facteurs comportementaux, c'est-à-dire la consommation d'alcool, l'activité physique et l'alimentation, ne semblent pas intervenir comme médiateur de l'association entre niveau d'éducation et HTA, bien que les associations avec l'HTA soient significatives. Ceci pourrait s'expliquer par l'utilisation d'un score global d'alimentation, construit à partir de données fréquentielles peu précises, qui n'est peut-être pas assez spécifique pour répondre à cette question. D'autre part, les variations de consommations alimentaires sont certainement limitées dans cette population sélectionnée et ne permettent probablement pas de refléter la grande variété des régimes alimentaires présente dans le pays. Enfin, le caractère transversal de l'étude et le risque de causalité inverse associé pourraient aussi expliquer ces observations. A l'inverse, l'IMC joue un rôle médiateur important dans l'association entre niveau d'éducation et HTA et explique 22% à 23% des disparités observées. Ceci est cohérent avec les résultats d'une précédente étude française transversale, conduite sur les participants de RECORD (Residential Environment and CORonary heart Disease), dans laquelle l'IMC expliquait 28% de l'association entre niveau d'éducation et PAS élevée⁸, et avec d'autres études dans le monde^{6,7}.

L'ensemble des facteurs socioéconomiques, comportementaux et anthropométrique permettent d'expliquer entre 50% et 60% des inégalités éducationnelles dans l'HTA. Il est intéressant d'observer que bien que l'ampleur des inégalités sociales dans l'HTA soit différente entre les hommes et les femmes, la contribution des facteurs de risque investigués est relativement comparable. Ceci traduit l'absence d'effet différentiel entre genres des facteurs de risque considérés sur les inégalités sociales dans l'HTA, c'est-à-dire que l'intensité de l'effet médiateur de ces facteurs dans l'association éducation – HTA est similaire chez les hommes et les femmes. D'autres facteurs non pris en compte dans ce travail pourraient également avoir un rôle médiateur dans cette relation, étant associés à la fois au SSE et à l'HTA, dont l'ampleur pourrait varier selon le genre, comme par exemple le niveau de stress, l'environnement de travail ou l'environnement social (relations sociales, cohésion sociale)¹⁷.

Par ailleurs, l'hypothèse de la descendance causale des facteurs comportementaux issus des facteurs socioéconomiques ne semble pas être entièrement vérifiée puisque la somme des effets indirects de chaque groupe de médiateurs ne correspond pas à l'effet indirect global de l'ensemble des médiateurs.

Forces et limites

Cette étude présente trois avantages principaux : tout d'abord, la taille importante de l'échantillon permet de disposer d'une forte puissance statistique ; ensuite la variété d'indicateurs socioéconomiques et comportementaux à disposition autorise l'analyse de modèles de médiation complexes ; enfin, la définition du statut hypertendu repose à la fois sur des données mesurées de PA et sur des données de traitements médicamenteux.

La principale limite provient du schéma transversal de l'étude, qui empêche a priori toute analyse causale du fait de la simultanéité du recueil de l'exposition, des médiateurs et de l'événement de santé d'intérêt. Bien que nous ayons essayé de respecter une certaine temporalité dans la relation étudiée, notamment par le choix du niveau d'éducation comme marqueur socioéconomique primordial fixé en amont de l'inclusion dans la cohorte, l'existence de causalité inverse ne peut être exclue pour certains médiateurs. Il convient de mentionner que ce travail constitue avant tout une étape exploratoire, l'objectif étant d'utiliser cette méthode et ce type de modèles sur des données longitudinales ou permettant de bien déterminer la temporalité des expositions pour pouvoir obtenir des conclusions exploitables. De plus, les données transversales à disposition n'offrent que des mesures uniques et ponctuelles des facteurs médiateurs, ce qui peut conduire à une sous-estimation des effets indirects par rapport à l'utilisation de mesures répétées¹⁸.

D'autre part, les analyses présentées reposent sur l'hypothèse d'absence de facteurs de confusion non mesurés. Or, les effets indirects peuvent être surestimés si tous les facteurs de confusion de la relation causale n'ont pas été pris en compte. Des analyses de sensibilité devront être conduites pour mesurer l'ampleur du biais de confusion existant et évaluer la validité de l'hypothèse d'absence de facteurs de confusion non mesurés^{11,19}. Toutefois, on peut déjà mentionner par exemple le poids de naissance comme facteur de confusion dans l'association entre IMC et HTA ou encore certaines caractéristiques du lieu de vie (environnement alimentaire, installations sportives) dans l'association entre alimentation ou activité physique et prévalence de l'HTA.

Conclusion

Les résultats de cette étude menée sur plus de 56 000 volontaires CONSTANCES suggèrent un rôle important de l'IMC, qui peut être vu comme une « voie finale commune des comportements de santé », dans la relation entre niveau d'éducation et prévalence de l'HTA. En effet, l'IMC mesuré à un moment donné peut être considéré comme la conséquence ou le reflet de comportements alimentaires et d'activité physique antérieurs. Les facteurs socioéconomiques et notamment la CSP semblent également intervenir comme médiateur dans cette relation. Cependant, ces résultats d'analyse de données transversales doivent être interprétés avec une grande précaution et nécessitent d'être confirmés par l'analyse de données longitudinales. En particulier, cette étude constitue une étape préliminaire à l'analyse de la relation entre niveau d'éducation et incidence de l'HTA dans la cohorte américaine HRS.

Références – Chapitre 5

1. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;**9**:33.
2. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol*. 2004;**159**(7):702-6.
3. Yelland LN, Salter AB, Ryan P. Relative Risk Estimation in Randomized Controlled Trials: A Comparison of Methods for Independent Observations. *Int J Biostat*. 2011;**7**(1):1-31.
4. Bonsergent E, Agrinier N, Thilly N, Tessier S, Legrand K, Lecomte E, et al. Overweight and Obesity Prevention for Adolescents: A Cluster Randomized Controlled Trial in a School Setting. *Am J Prev Med*. 2013;**44**(1):30-9.
5. Mackenbach JP, Stronks K. A strategy for tackling health inequalities in the Netherlands. *BMJ*. 2002;**325**(7371):1029-32.
6. Cois A, Ehrlich R. Analysing the socioeconomic determinants of hypertension in South Africa: a structural equation modelling approach. *BMC Public Health*. 2014;**14**:414.
7. Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Shanahan M, Harris KM, Elder GH, et al. Systolic Blood Pressure, Socioeconomic Status, and Biobehavioral Risk Factors in a Nationally Representative US Young Adult Sample. *Hypertension*. 2011;**58**(2):161-6.
8. Chaix B, Bean K, Leal C, Thomas F, Havard S, Evans D, et al. Individual/Neighborhood Social Factors and Blood Pressure in the RECORD Cohort Study: Which Risk Factors Explain the Associations? *Hypertension*. 2010;**55**(3):769-75.
9. Shrout PE. Commentary: Mediation Analysis, Causal Process, and Cross-Sectional Data. *Multivariate Behav Res*. 2011;**46**(5):852-60.
10. O’Laughlin KD, Martin MJ, Ferrer E. Cross-Sectional Analysis of Longitudinal Mediation Processes. *Multivariate Behav Res*. 2018;**53**(3):375-402.
11. Nguyen QC, Osypuk TL, Schmidt NM, Glymour MM, Tchetgen Tchetgen EJ. Practical Guidance for Conducting Mediation Analysis With Multiple Mediators Using Inverse Odds Ratio Weighting. *Am J Epidemiol*. 2015;**181**(5):349-56.
12. Tchetgen Tchetgen EJ. Inverse odds ratio-weighted estimation for causal mediation analysis. *Stat Med*. 2013;**32**(26):4567-80.
13. Pearl J. Direct and Indirect Effects. In: Breese J, Koller D (Eds), Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence. San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers Inc.; 2001. pp. 411-20.
14. VanderWeele T, Vansteelandt S. Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiol Methods*. 2014;**2**(1):95-115.
15. Hossin MZ, Koupil I, Falkstedt D. Early life socioeconomic position and mortality from cardiovascular diseases: an application of causal mediation analysis in the Stockholm Public Health Cohort. *BMJ Open*. 2019;**9**(6):e026258.

16. Royston P, White I. Multiple imputation by chained equations (MICE): implementation in Stata. *J Stat Softw.* 2011;**45**(4):1-20.
17. Williams RB. How Does Lower Education Get Inside the Body to Raise Blood Pressure? What Can We Do to Prevent This? *Hypertension.* 2010;**55**(3):617-8.
18. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, et al. Association of Socioeconomic Position With Health Behaviors and Mortality. *JAMA.* 2010;**303**(12):1159-66.
19. Tchetgen EJT, Shpitser I. Semiparametric Theory for Causal Mediation Analysis: efficiency bounds, multiple robustness, and sensitivity analysis. *Ann Stat.* 2012;**40**(3):1816-45.

CHAPITRE 6 : INEGALITES SOCIALES D'INCIDENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AUX ETATS-UNIS

Dans ce chapitre, nous abordons l'axe de recherche des inégalités socioéconomiques d'incidence de l'HTA. Ne disposant pas encore des données longitudinales dans CONSTANCES, les analyses présentées ci-dessous s'appuient sur les données de la cohorte américaine HRS. Ce travail a fait l'objet d'une mobilité de recherche de trois mois dans l'équipe du Dr. Lisa Berkman au Harvard Center for Population and Development Studies au printemps 2019. A terme, ces analyses pourront être répétées sur les données de suivi de CONSTANCES.

I. Résumé de l'article 3

1. Contexte et objectifs

L'HTA, qui constitue l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire modifiable, représente un levier d'action intéressant pour réduire le poids des maladies cardiovasculaires dans le monde, en particulier pour l'AVC et l'insuffisance cardiaque. Comme discuté dans les précédents chapitres, des inégalités socioéconomiques de prévalence de l'HTA ont été décrites dans la littérature et confirmées dans cette thèse. Cependant, les associations longitudinales entre le SSE et le risque d'HTA ont été beaucoup moins analysées et les quelques études sur le sujet se concentrent sur les populations d'adultes jeunes. De plus, le niveau de richesse est un indicateur socioéconomique très peu utilisé dans ce type d'étude, et plus largement dans celles sur les inégalités sociales en général, notamment en Europe. L'objectif de ce travail est d'explorer l'association entre trois caractéristiques socioéconomiques individuelles, qui sont les niveaux d'éducation, de revenu et de richesse, et l'incidence de l'HTA dans un large échantillon d'adultes âgés de 50 ans et plus vivant aux Etats-Unis.

2. Matériels et méthodes

Tous les individus âgés de plus de 50 ans, non hypertendus à l'inclusion, ne présentant pas d'antécédents de maladies cardiovasculaires et ayant au moins un questionnaire de suivi sur la période 1992-2012 ont été inclus dans les analyses. La population compte 16 587 adultes. Le suivi des participants est réalisé tous les deux ans par questionnaire administré par téléphone dans la majorité des cas, ou en face à face. L'incidence de l'HTA correspond à la déclaration du participant d'un changement de statut de non hypertendu à hypertendu. Les indicateurs du SSE ont été catégorisés en quatre classes pour l'éducation (sans diplôme, niveau secondaire équivalent au Bac, niveau 'Bachelor' équivalent à Bac+3 et niveau Master équivalent à Bac+5), et en quartiles sexe-spécifiques pour les niveaux de revenu et de richesse. Les facteurs d'ajustement sont l'appartenance ethnique, la région de naissance et la vague d'inclusion. Les facteurs intermédiaires considérés sont la consommation d'alcool (consommation excessive ou non), de tabac (fumeur ou non), l'activité physique (activité intense au moins une fois par semaine ou non) et l'IMC (normal, surpoids, obésité).

Les analyses sont présentées séparément pour les hommes et les femmes. Les fonctions de survie ont été modélisées par l'estimateur de Kaplan-Meier. Les associations entre le SSE à l'inclusion et le risque d'HTA ont été estimées par des modèles de Cox à risques proportionnels prenant en compte l'âge comme échelle temporelle (modèles présentés dans le Chapitre 2, section III.3).

3. Résultats

Au cours d'un suivi médian de 7,8 années, 6817 cas d'HTA se sont développés, ce qui correspond à une incidence brute cumulée de 45,3 pour 1000 personnes-années. Appartenir à une classe socioéconomique basse (faible niveau d'éducation, faibles niveaux de revenu et de richesse) est associé à un risque accru de développer une HTA dans les années qui suivent. Les rapports de risque correspondant au niveau de richesse, par quartile décroissant, sont les suivants : 1,0 (référence) ; 0,97 [IC-95%=0,88-1,08], 1,17 [1,05-1,30], and 1,20 [1,07-1,35] chez les hommes et 1,0 (référence), 1,28 [1,17-1,41], 1,21 [1,09-1,33], and 1,28 [1,16-1,42] chez les femmes. Ceci suggère un effet de seuil visible dès le deuxième quartile de niveau de richesse chez les femmes et au troisième quartile chez les hommes. Dans les analyses qui combinent les trois indicateurs socioéconomiques, le niveau de richesse reste fortement associé au risque d'HTA chez les femmes, même après ajustement pour les facteurs comportementaux et anthropométrique.

4. Conclusion

Le SSE, et en particulier le niveau de richesse, est un prédicteur indépendant du risque d'HTA dans une population d'adultes âgés de 50 ans et plus. Pour réduire le poids de l'HTA dans le fardeau de la maladie, il semble important de mettre l'accent sur l'identification des mécanismes qui sous-tendent de telles associations entre SSE et développement de l'hypertension à un âge avancé. Par ailleurs, ces résultats encouragent la mise en place d'actions de prévention à destination des individus les plus vulnérables appartenant aux classes socioéconomiques les plus basses pour réduire le risque d'HTA dans les populations plus âgées.

II. Article 3: “Socioeconomic disparities and risk of hypertension among older Americans: The Health and Retirement Study”

La suite de ce chapitre présente l'article en préparation pour soumission au journal *Hypertension* au premier trimestre 2020. L'article présenté ci-dessous n'est donc pas la version finale et n'a pas encore été relu par tous les co-auteurs, dont la liste n'est pas définitive.

Socioeconomic disparities and risk of hypertension among older Americans: The Health and Retirement Study

Lola Neufcourt ^{(1)*}, Marie Zins ^(2,3), Lisa Berkman ⁽⁴⁾, Olivier Grimaud ⁽¹⁾

1. Univ Rennes, EHESP, REPERES (Recherche en pharmaco-épidémiologie et recours aux soins)
– EA 7449, F-35000 Rennes, FRANCE
2. INSERM, Population-Based Epidemiological Cohorts Unit, UMS 011, Villejuif, FRANCE
3. Paris Descartes University, Paris, France
4. Harvard Center for Population and Development Studies, Harvard T.H. Chan School of Public
Health, Cambridge MA, United States

* Corresponding author : Lola Neufcourt,

15 Avenue du Professeur Léon Bernard, 35043 Rennes

Tel: +33 (0)2 99 02 27 64

Email: lola.neufcourt@ehesp.fr

Abstract

Background: Acting on hypertension represents a critical point of intervention to lower the burden of cardiovascular disease worldwide. Although the relationship between socioeconomic status and prevalent hypertension has been substantially assessed, literature is scarce regarding longitudinal effects of socioeconomic status on hypertension risk and focuses on young populations. In addition, wealth has rarely been included as an indicator of socioeconomic status in such studies. The aim of the present study was to investigate the association of individual-level socioeconomic status, namely education, income and wealth, with incident hypertension among adults living in the United States later in life.

Methods: We included 16,587 individuals aged 50 years and older, free of hypertension and cardiovascular disease at baseline from the Health and Retirement Study over the period 1992-2012. Incident hypertension was defined as self-reported diagnosis. We used Cox proportional hazards models to examine the association of socioeconomic status at baseline with incident hypertension using education and sex-specific quartiles of income and wealth.

Results: During a median follow-up of 7.8 years, 6817 cases of incident hypertension occurred. Overall, being in low as compared with high socioeconomic status categories was associated with a higher risk of developing hypertension in late life. Adjusted hazard ratios (95% confidence interval) across decreasing wealth quartiles were 1.0 (reference), 0.97 [0.88-1.08], 1.17 [1.05-1.30], and 1.20 [1.07-1.35] in men and 1.0 (reference), 1.28 [1.17-1.41], 1.21 [1.09-1.33], and 1.28 [1.16-1.42] in women, suggesting a threshold effect in both genders. In joint analyses, wealth remained strongly associated with incident hypertension among women after accounting for lifestyle and anthropometric risk factors.

Conclusion: Socioeconomic status, especially wealth, is a strong independent predictor of incident hypertension in older adults. Our findings support population-based interventions tailored to those in disadvantaged SES groups in late life to reduce risk of hypertension among those vulnerable populations.

Keywords

Hypertension incidence, socioeconomic status, social inequalities, social epidemiology, longitudinal study.

Introduction

As the most important modifiable risk factor for cardiovascular diseases and especially stroke and heart failure, hypertension represents a critical point of intervention to lower this medical and economic burden in the world¹⁻³. In 2016, hypertension was responsible for nearly 500,000 deaths and 8.5% of disability-adjusted life-years (DALYs) in the United States⁴. This is an increasingly important issue given the context of ageing population, the elevated prevalence of hypertension in this older population (over 65% among 55 years and older)⁵ and the high risk of developing hypertension over the remaining lifetime of non-hypertensive individuals (70 to 90% for adults aged 55 and 65 years)⁶. Although some determinants of hypertension have been identified, there is a need to understand the determinants of hypertension onset in late adulthood.

Socioeconomic status (SES) is conceptualized as a fundamental cause of disease⁷. In particular, a lower SES is associated with higher risk of major cardiovascular diseases such as stroke, myocardial infarction and heart failure⁸. The relationship between lower SES and higher rate of prevalent hypertension has also been established and is visible in all age groups^{9,10}. A recent literature review reported an overall increased risk of hypertension among the lowest SES for income (pooled OR 1.19 [95%-CI 0.96–1.48]), occupation (pooled OR 1.31 [95%-CI 1.04–1.64]) and education (pooled OR 2.02 [95%-CI

1.55–2.63]). However, there is limited longitudinal research on SES and hypertension incidence conducted among older adults and results were not consistent: some studies underlined an association between disadvantaged SES and greater risk of hypertension¹¹⁻¹³, other studies showed different associations according to the socioeconomic indicator used^{14,15} and others did not find any association¹⁶. Moreover, most of these studies focused on education and income to characterize SES. However, the latter may not be the most appropriate indicators for older adults as level of income decreases at retirement and education-based inequalities have been shown to have a lower impact at older ages¹⁷. In contrast, wealth more comprehensively reflects both lifelong earnings and intergenerational transfers¹⁸. In the cardiovascular field, wealth has been identified as an independent predictor of stroke¹⁹.

Using longitudinal data (1992-2014) from the Health and retirement Study (HRS), we investigated the independent effects of education, income and wealth on incidence of hypertension. We also assessed the contribution of behavioral and anthropometric cardiovascular risk factors to hypertension disparities in older American adults. We hypothesized that a lower SES will be associated with a higher incidence of hypertension in late life and that each indicator will have an independent effect on hypertension risk.

Methods

Study population

Data were collected from HRS, which is a nationally representative longitudinal survey of more than 37,000 adults over age 50 and their spouses in 23,000 households in the USA²⁰. Enrolment was staggered by birth cohort with enrolments in 1992 (initial HRS cohort, born in 1931-41), 1993 (Asset and Health Dynamics Among the Oldest Old - AHEAD - cohort, born in 1890-1923), 1998 (Children of the Depression - CODA - and War Babies cohorts, respectively born in 1924-30 and 1942-47), 2004 (Early Baby Boomers cohort born in 1948-53) and 2010 (Mid Baby Boomers cohort born in 1954-59). The HRS sample is based on a multi-stage area probability design involving geographical stratification and clustering and oversampling of certain demographic groups²¹. The majority of baseline interviews were face-to-face and biennial follow-up interviews were conducted face-to-face or by telephone through 2014, corresponding to the most recent available data. Response rates and retention rates were high, ranging from 70% to more than 90% according to the year considered. HRS was approved by the University of Michigan Health Sciences Human Subjects Committee.

We used the RAND HRS longitudinal file and included all participants aged over 50 years old (HRS target population) and hypertension-free at baseline interview. Population at risk excluded people with history of cardiovascular

disease who may have impaired blood pressure due to medication.

Incident hypertension

Onset of hypertension was assessed biennially by the participant's self-report of a doctor diagnosis of hypertension or high blood pressure ("Since we last talked to you, has a doctor told you that you have high blood pressure or hypertension?"). It has been shown that in this sample, self-reported hypertension was a highly sensitive (>83%) indicator for estimating hypertension status²². For participants who had died and those unavailable for a direct interview, interviews were conducted with proxy informants, typically spouses. The outcome is a binary variable corresponding to the respondent's report. We dated onset of hypertension using the middle of the interval between the date of hypertension-free participant's last interview and the date of hypertension reporting interview.

Socioeconomic status

We used three different indicators of socioeconomic status: household wealth, household income and education. Household wealth comprised the sum of all financial and housing wealth minus liabilities of all members of the household. Household income comprised information on annual earnings by all members of the household.

To obtain individual measures of income and wealth and considering that the increased consumption needs for a household does not occur in a proportional way, we adjusted for

household size by dividing household income and wealth values by the square root of the number of members in the household²³. We reclassified wealth and income by quartiles. Education was categorized in four groups: no degree, high-school diploma/general education development (GED) diploma, associate/bachelor's degree, master's degree and over.

Confounders and intermediary factors

We adjusted our models for the following potential confounders: ethnicity (Caucasian, Afro-American, Hispanic, or other) and region of birth (Northeast, Midwest, South, West, non-US, unknown).

Intermediary variables on the pathway between SES and hypertension incidence included the following factors, measured at baseline: vigorous physical activity (dichotomized at least once a week), heavy alcohol consumption (dichotomized according to the national guidelines at 4 units a day or 8 units a week for women and 5 units a day or 15 units a week for men), current smoking status (yes or no) and body mass index (BMI) categorized in normal ($<25\text{kg/m}^2$), overweight (≥ 25 and $<30\text{kg/m}^2$) and obese ($\geq 30\text{kg/m}^2$).

Statistical analyses

Because of the difference in the natural history of hypertension between men and women (lower prevalence in women up to menopause)²⁴, and a significant interaction between education and sex, we computed separate models for men and women.

Descriptive statistics were used to analyze demographic, socioeconomic and lifestyle variables by gender. We used χ^2 test to compare categorical variables, Student test to compare continuous, normal variables, and Wilcoxon test for continuous, non-normal data.

Probabilities of hypertension incidence were estimated using non-parametric Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test. We computed Cox proportional hazard models to estimate the association of education, wealth and income with incidence of hypertension adjusting for potential confounders. To capture the structure of age presumed dependence of the outcome, we used age as the primary time-scale (left-truncation on age at entry)²⁵ so that for each person in the study, the time variable started from age at entry up to the earliest of age at incidence of hypertension, age at time of last interview, or age at death. We accounted for a period effect by adjusting for inclusion wave. Proportional hazard assumption was checked for all significant associations by log(-log) plots of stratified Kaplan-Meier curves.

Income, wealth and education were first modeled separately and were then simultaneously incorporated into the models to estimate their effect independent of each other. Crude and adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95%-CI) are presented. M0 referred to the crude model, M1 was adjusted for ethnicity, region of birth and inclusion wave. To assess the contribution of cardiovascular risk factors to hypertension disparities, M2 further included BMI and M3 additionally accounted for smoking, alcohol consumption and physical activity. The

contribution of those cardiovascular risk factors to socioeconomic disparities was estimated using the following formula: $[\ln(\text{HR})_{M1} - \ln(\text{HR})_{M3}] / \ln(\text{HR})_{M1} * 100$.

The proportion of missing data in the sample was generally low (<2%) for most covariates, except for physical activity (18%) due to the lack of this item in the 1993 questionnaire. Household wealth and income available to researchers were previously imputed by the HRS staff using hot deck procedures²⁶. We conducted multiple imputation using chained equations for missing variables (physical activity, alcohol consumption and BMI) with age, sex, ethnicity, region of birth and socioeconomic characteristics as predictors and created ten datasets with complete data²⁷. Analyses were carried out using SAS (version 9.3).

Results

From 33,973 age-eligible individuals interviewed at baseline, we excluded 13,713 (40%) prevalent cases of hypertension and 22 (0.06%) with unknown status at enrolment; 1354 (4%) without follow-up information; 2286 (6.7%) who declared history of stroke or heart disease but no hypertension, suspecting that post-event medications could alter participant's blood pressure; and 11 (0.03%) with missing values for sociodemographic covariates. The primary analyses were based on 16,587 participants (*SI Fig*). Compared to included participants, those excluded individuals with

history of cardiovascular disease were more often Caucasian men and older. They had a lower level of education and income but there was no difference in terms of wealth.

Characteristics at baseline of included participants

Table 1 shows participants' characteristics. Mean age at baseline was 60.2±9.6 years. Caucasian, Afro-Americans and Hispanic respectively accounted for 72%, 13% and 12% of the sample. Three participants out of four had a high school diploma or lower. Median wealth per capita was 73,254 US\$ and annual median income per capita was about 25,000 US\$. Compared to men, women were older at enrollment and had less education and income but similar wealth. They also had lower BMI, smoked less and drank less than men. The three socioeconomic indicators were correlated but the magnitude of these correlations was modest. Associated Pearson's coefficients were 0.37 (P<0.001) between education and quartiles of wealth, 0.47 (P<0.001) between education and quartiles of income and 0.51 (P<0.001) between quartiles of wealth and quartiles of income in men. Corresponding values among women were respectively 0.35, 0.47 and 0.53 (P<0.001).

We imputed 3197 participants with missing data for physical activity (93%) or other cardiovascular risk factors (alcohol consumption, BMI or smoking status). The corresponding distributions were similar between the non-imputed and imputed datasets.

Incidence of hypertension

Among 16,587 individuals, 6817 developed hypertension within a median follow-up of 7.8 years (interquartile range 3.6-13.9 years) corresponding to a crude incidence rate of 45.3 [95%-CI=44.2-46.4] per 1000 person-years. Crude incidence rate of hypertension was slightly higher among women (46.2 [95%-CI=44.8-47.7] per 1000 person-years) compared to men (44.1 [95%-CI=42.6-45.7] per 1000 person-years) (*Table 1*). Kaplan-Meier estimators using age at inclusion as time scale are presented of *S2 Fig* for men and women. Incidence of hypertension tended to be lower among women up to 70 years old and tended to become higher in older ages ($P_{\log\text{-rank}}=0.0840$). Incidence rate of hypertension did not vary across age groups in men. However, in women, incidence rate increased from 50 to 69 years old to reach a threshold around 55 cases per 1000 person-years (*Figure 1*).

Association between socioeconomic status and incidence of hypertension (models 0 and 1)

Failure curves for onset of hypertension differed across quartiles of wealth is presented in *Figure 2* for men and women. Corresponding curves for levels of education and quartiles of income per capita are available in supplementary material (*S3 Fig* and *S4 Fig*). Globally, a lower level of education, a lower level of income and a lower level of wealth were associated with a higher risk of developing hypertension among both men and women, even after adjustment for sociodemographic confounders (model 1 in *Tables 2 and 3*).

However, the relationship of the three socioeconomic variables with hypertension risk differed across genders. In men, in models including each SES indicator separately, an educational gradient was visible even after adjustment for sociodemographic confounders. A lower level of income was associated with a gradually higher risk of hypertension. Hazard ratios for level of wealth suggest a threshold effect starting from the second quartile (*Figure 3*). Models combining the three socioeconomic indicators are presented in *Table 2*. In men, adjustment for education and wealth erased the association between income and hypertension risk. However, education and wealth were strong and independent predictors of hypertension onset (model 1).

Compared to men, educational gradient was stronger in women, especially regarding the risk associated with the lowest level of education. Results for level of income suggest a strong and robust threshold effect in women, visible from the third quartile. Hazard ratios for level of wealth show a threshold effect starting from a higher level of wealth compared to men (Q3 versus Q2 in men) (*Figure 3*). Models combining the three socioeconomic indicators for women are presented in *Table 3*. Adjustment for education and income modestly attenuated the association between wealth and hypertension risk, which remained strongly significant. Patterns of associations for education (net of income and wealth) and income (net of education and wealth) did not change but were no longer significant (model 1).

Contribution of lifestyle and anthropometric risk factors (models 2 and 3)

In men, adding BMI to the model did not modify associations of income and wealth with hypertension risk and slightly attenuated educational disparities in incident hypertension whereas lifestyle variables (alcohol consumption, smoking and physical activity) decreased associations of education and wealth with hypertension incidence, as well as income in the income-specific model. Among men, adjustment for cardiovascular risk factors attenuated socioeconomic disparities by 16% up to 36% in models including SES indicators separately (e.g. for education: $[\ln(1.32) - \ln(1.20)] / \ln(1.30) * 100 = (0.28 - 0.18) / 0.28 * 100 = 35.7\%$) (*Table 2*).

Conversely, in women, adjustment for BMI attenuated the associations of education, income and wealth (model 3) with hypertension risk but these associations remained unchanged after introduction of lifestyle risk factors (model 4). Among women, adjustment for cardiovascular risk factors homogeneously attenuated socioeconomic disparities by 22% to 30% in models including SES indicators separately (*Table 3*).

Discussion

Summary of results

In this large population-based sample, our results suggest that lower individual-level SES characteristics were associated with higher

hypertension incidence in later life. The inclusion of lifestyle and anthropometric factors attenuated these associations in men but did not fully explain them in women. In particular, level of wealth remained inversely associated with hypertension risk after accounting for other SES indicators as well as lifestyle and anthropometric risk factors among women.

Incidence rate of hypertension

Although comparisons of incidence rates are problematic due to the differences in age, gender and race distributions of the samples and should be made with caution, we found hypertension incidence rate within a similar range compared to other studies conducted among American older adults^{11,14}. Besides, even though gender differences in hypertension prevalence have been widely assessed²⁸⁻³², we did find only a slight gender difference in hypertension incidence. However, literature in this field is not consistent^{11,33-36}. Moreover, there was no relationship between incidence and age in men whereas in women, incidence rates tended to increase in older age groups, which does not corroborate the scarce literature^{33,34}.

Socioeconomic status and incidence of hypertension

We found a detrimental association of lower education and lower levels of income and wealth with hypertension risk. Socioeconomic disparities in incident hypertension have been previously reported in few studies conducted in this older population for education^{11,12,14,15},

income^{11,12} and neighborhood deprivation¹², with lower level of education, income and higher deprivation being associated with higher hypertension risk. However, this is the first study to report wealth disparities in incident hypertension in late life. Only two previous studies have included wealth as SES indicator, both conducted in the general US population. The first one used data from the Panel Study of Income Dynamics (all ages) collected between 1999 and 2005 and found a weak and not significant association between wealth and hypertension incidence³⁷. The other one used data from the Jackson Heart Study (21–95 years old) collected between 2000 and 2013 and showed that moderate wealth was inversely associated with incident hypertension in minimally adjusted models but no longer after full adjustment³⁸. Conversely, in the present work, we found a strong inverse association between wealth and hypertension risk in men and women in models adjusted for age, lifestyle factors and BMI. This association remained in model further adjusted for other socioeconomic indicators in women and was the only one significant, suggesting that wealth become a stronger socioeconomic determinant of health than education or income at older ages. Poor SES among older adults and especially low level of wealth may reflect the cumulative history of low SES and cumulative exposure to adverse conditions associated with low SES over the lifecourse³⁹.

The present study underlined strong socioeconomic inequalities in hypertension risk among older adults. This suggests that selective

survival, which postulates that low SES individuals who have survived or are disease free at old age may be more resilient or better adapted to their social position and environments compared with other high SES individuals, did not play an important role in this population. Those from lower SES groups still suffered from a disadvantage for disease.

Gender differences

In our study, socioeconomic disparities were stronger among women, especially for wealth. Such gender differences have already been reported for education^{13,40}, wages⁴¹, income⁴⁰ or job status indicator⁴², but not for wealth. Besides, BMI tended to contribute for a larger part of socioeconomic disparities in women compared to men, whereas lifestyle and anthropometric factors accounted for a higher proportion among men. Jointly, alcohol consumption, smoking, level of physical activity and BMI partially explained socioeconomic disparities in hypertension risk. We hypothesize that including neighborhood-level risk factors such as safety, cohesion⁴³ or pollution⁴⁴ as well as markers of psychosocial stress⁴⁵ might have explained a more important part of the differences. Moreover, those four factors explained a larger part of socioeconomic disparities among men compared to women for whom adjusted hazard ratios remained greater and significant in separate and combined models.

Study limitations and strengths

Some limitations of this work should be acknowledged. First, we relied on socioeconomic exposure measured at baseline. If this is not an important issue for education, which is generally established in late twenties and remains stable over life course, income and wealth may change over time, especially regarding income at retirement period. Future work should take advantage of the richness of the HRS data to compute models with time-varying exposure and covariates, using marginal structural modelling. Besides, we did not take into account the neighborhood socioeconomic conditions, which have shown an independent association with both incidence and prevalence of hypertension^{12,43,46-48}.

Regarding the outcome, misreporting of hypertension onset is possible although self-reported diagnostic of hypertension has proven a valid tool in the HRS context²². However, this would lead to biased results only if self-reporting is different across SES groups. Besides, we dated the onset of hypertension using the middle of the interval between last hypertension-free interview and interview of hypertension declaration. This may lead to an inaccurate date of hypertension onset. However, sensitivity analyses showed that considering the interview date of hypertension declaration to date hypertension onset did not change our results.

We adjusted for major sociodemographic confounders (age, race, sex, place of birth) but we did not account for the heritability of hypertension, which may confound the

observed associations. Nevertheless, we may hypothesize that genetic factors mostly determine early onset of hypertension⁴⁹. Besides, we categorized cardiovascular risk factors in our analysis due to the lack of log-linearity with the outcome needed for continuous variables in Cox models. This modification, especially for BMI, might have resulted in a loss of accuracy.

Additionally, we censored individuals at date of hypertension onset, date of last interview or date of death, whichever occurred first. In real settings, all deceased individuals had a date of last interview prior to the date of death. Considering death in a competing risk model should be an appropriate way to measure the effect of death.

Finally, we did not use the sampling weights in our analyses thus we cannot generalize the present results to the American population.

This work also presents several strengths. First, this is a large multicenter, community-based prospective cohort study with more than a decade of follow-up and rigorous measurement of SES, confounders and risk factors. Second, we used three distinct indicators of SES including wealth, which is rarely analyzed in studies examining the social patterning of hypertension onset. However, this indicator seems particularly appropriate to estimate of SES in older adults as it better reflects lifelong earnings and intergenerational transfers, unlike income, which decline dramatically at retirement, or education, which is subject to a strong cohort effect.

Perspectives

The present findings suggest that incident hypertension is associated with SES, especially wealth, among older adults who had not developed hypertension by midlife, even after adjustment for lifestyle and anthropometric cardiovascular risk factors. An increased focus on determining the processes through which SES over the life course shapes the development of hypertension at older ages is critical to reducing disease burden. Further work should be conducted to identify causal pathways and mediators of this association between SES and hypertension onset. In addition, population-based interventions tailored to those in disadvantaged SES groups in late life might reduce risk of hypertension among those vulnerable populations.

References

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;**317**(2):165-182.
2. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. Brussels, Sophia Antipolis: European Heart Network, European Society of Cardiology; 2012. Available from:http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/pressreleases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf [Accessed May 18, 2019]
3. Giedrimiene D, King R. Abstract 207: Burden of Cardiovascular Disease (CVD) on Economic Cost. Comparison of Outcomes in US and Europe. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;**10**:A207-A207.
4. The US Burden of Disease Collaborators. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA*. 2018;**319**(14):1444-72.
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From

- the American Heart Association. *Circulation*. 2019;**139**(10):e56-528.
6. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;**287**(8):1003-10.
 7. Link B, Phelan J. Social Conditions as Fundamental Causes of Disease. *J Health Soc Behav*. 1995;Spec No:80-94.
 8. Rosengren A, Smyth A, Rangarajan S, Ramasundaram S, Bangdiwala SI, AlHabib KF, et al. Socioeconomic status and risk of cardiovascular disease in 20 low-income, middle-income, and high-income countries: the Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study. *Lancet Glob Health*. 2019;**7**(8):e748-60.
 9. Colhoun H, Hemingway H, Poulter N. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens*. 1998;**12**(2):91-110.
 10. Leng B, Jin Y, Li G, Chen L, Jin N. Socioeconomic status and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;**33**(2):221-9.
 11. Diez-Roux AV, Chambless L, Merkin SS, Arnett D, Eigenbrodt M, Nieto FJ, et al. Socioeconomic Disadvantage and Change in Blood Pressure Associated With Aging. *Circulation*. 2002;**106**(6):703-10.
 12. McDoom MM, Palta P, Vart P, Juraschek SP, Kucharska-Newton A, Diez-Roux AV, et al. Late life socioeconomic status and hypertension in an aging cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Hypertens*. 2018;**36**(6):1382-90.
 13. Oshio T, Kan M. Educational level as a predictor of the incidences of non-communicable diseases among middle-aged Japanese: a hazards-model analysis. *BMC Public Health*. 2019;**19**(1):852.
 14. Conen D, Glynn RJ, Ridker PM, Buring JE, Albert MA. Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. *Eur Heart J*. 2009;**30**(11):1378-84.
 15. Park CS, Ha KH, Kim HC, Park S, Ihm SH, Lee H-Y. The Association between Parameters of Socioeconomic Status and Hypertension in Korea: the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Korean Med Sci*. 2016;**31**(12):1922-8.
 16. Rumball-Smith J, Nandi A, Kaufman JS. Working and hypertension: gaps in employment not associated with increased risk in 13 European countries, a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014;**14**:536.
 17. Xu X, Liang J, Bennett JM, Botsoeanu A, Allore HG. Socioeconomic Stratification and Multidimensional Health Trajectories: Evidence of Convergence in

- Later Old Age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2014;**70**(4):661-71.
18. Robert S, House JS. SES differentials in health by age and alternative indicators of SES. *J Aging Health*. 1996;**8**(3):359-88.
 19. Avendano M, Glymour MM. Stroke Disparities in Older Americans. *Stroke*. 2008;**39**(5):1533-40.
 20. Sonnega A, Faul JD, Ofstedal MB, Langa KM, Phillips JW, Weir DR. Cohort Profile: the Health and Retirement Study (HRS). *Int J Epidemiol*. 2014;**43**(2):576-85.
 21. Heeringa SG, Connor JH. Sample design and methods for the Health and Retirement Survey. Technical Report. Statistical Design Group, Survey Research Center, University of Michigan. 1995.
 22. White K, Avendaño M, Capistrant BD, Robin Moon J, Liu SY, Glymour MM. Self-Reported and Measured Hypertension Among Older US- and Foreign-Born Adults. *J Immigr Minor Health*. 2012;**14**(4):721-6.
 23. Buhmann B, Rainwater L, Schmaus G, Smeeding T. Equivalence scales, well-being, inequality and poverty: Sensitivity estimates across ten countries using the Luxembourg Income Study (LIS) data base. *Rev Income Wealth*. 1988;**34**:115-142.
 24. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;**27**(3):176-81.
 25. Cologne J, Hsu W-L, Abbott RD, Ohishi W, Grant EJ, Fujiwara S, et al. Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: an intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology*. 2012;**23**(4):565-73.
 26. Bugliari D, Campbell N, Chan C, Hayden O, Hayes J, Hurd M, et al. RAND HRS Longitudinal File 2014 (v2) Documentation. RAND Center for the Study of Aging; 2018.
 27. White I, Royston P, Wood A. Multiple imputations using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;**30**(4):377-99.
 28. Dalstra J, Kunst A, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol*. 2005;**34**(2):316-26.
 29. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maître A, et al. Socioeconomic Inequalities in Hypertension Prevalence and Care: The IHPAF Study. *Hypertension*. 2002;**39**(6):1119-25.
 30. Alves RFS, Faerstein E. Educational inequalities in hypertension: complex patterns in intersections with gender and

- race in Brazil. *Int J Equity Health*. 2016;**15**(1):146.
31. Cois A, Ehrlich R. Analysing the socioeconomic determinants of hypertension in South Africa: a structural equation modelling approach. *BMC Public Health*. 2014;**14**:414.
32. Neufcourt L, Deguen S, Bayat S, Zins M, Grimaud O. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France: a cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *PLoS One*. 2020 (in press).
33. Radi S, Lang T, Lauwers-Cancès V, Chatellier G, Fauvel J-P, Larabi L, et al. One-year hypertension incidence and its predictors in a working population: the IHPAF study. *J Hum Hypertens*. 2004;**18**(7):487-94.
34. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1988;**78**(6):676-9.
35. Pereira M, Lunet N, Paulo C, Severo M, Azevedo A, Barros H. Incidence of hypertension in a prospective cohort study of adults from Porto, Portugal. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;**12**:114.
36. Chen V, Ning H, Allen N, Kershaw K, Khan S, Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime Risks for Hypertension by Contemporary Guidelines in African American and White Men and Women. *JAMA Cardiol*. 2019;**4**(5):455-459.
37. Hajat A, Kaufman JS, Rose KM, Siddiqi A, Thomas JC. Do the wealthy have a health advantage? Cardiovascular disease risk factors and wealth. *Soc Sci Med*. 2010;**71**(11):1935-42.
38. Glover LM, Cain-Shields LR, Wyatt SB, Gebreab SY, Diez-Roux AV, Sims M. Life Course Socioeconomic Status and Hypertension in African American Adults: The Jackson Heart Study. *Am J Hypertens*. 2020;**33**(1):84-91.
39. Galobardes B, Smith GD, Lynch JW. Systematic Review of the Influence of Childhood Socioeconomic Circumstances on Risk for Cardiovascular Disease in Adulthood. *Ann Epidemiol*. 2006;**16**(2):91-104.
40. Baek T-H, Lee H-Y, Lim N-K, Park H-Y. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension incidence: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health*. 2015;**15**:852.
41. Leigh JP, Du J. Are low wages risk factors for hypertension? *Eur J Public Health*. 2012;**22**(6):854-9.
42. Clougherty JE, Eisen EA, Slade MD, Kawachi I, Cullen MR. Gender and sex differences in job status and hypertension. *Occup Environ Med*. 2011;**68**(1):16-23.

43. Mujahid MS, Diez-Roux AV, Cooper RC, Shea S, Williams DR. Neighborhood Stressors and Race/Ethnic Differences in Hypertension Prevalence (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Hypertens*. 2011;**24**(2):187-93.
44. Honda T, Eliot MN, Eaton CB, Whitsel E, Stewart JD, Mu L, et al. Long-term exposure to residential ambient fine and coarse particulate matter and incident hypertension in post-menopausal women. *Environ Int*. 2017;**105**:79-85.
45. Liu M-Y, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;**39**(6):573-80.
46. Cozier YC, Palmer JR, Horton NJ, Fredman L, Wise LA, Rosenberg L. Relation Between Neighborhood Median Housing Value and Hypertension Risk Among Black Women in the United States. *Am J Public Health*. 2007;**97**(4):718-24.
47. Kim D, Glazier RH, Zagorski B, Kawachi I, Oreopoulos P. Neighbourhood socioeconomic position and risks of major chronic diseases and all-cause mortality: a quasi-experimental study. *BMJ Open*. 2018;**8**(5):e018793.
48. Claudel SE, Adu-Brimpong J, Banks A, Ayers C, Albert MA, Das SR, et al. Association between neighborhood-level socioeconomic deprivation and incident hypertension: A longitudinal analysis of data from the Dallas heart study. *Am Heart J*. 2018;**204**:109-18.
49. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasani RS, et al. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2017;**357**:j1949.

Table 1: Baseline characteristics of eligible participants from the Health and Retirement Study, 1992-2014 (N=16,587).

N, % or mean (std) or median (iqr) or estimate [95%-CI] as appropriate	All		Men		Women		P ^{diff men women} ^a
N	16,587	100	7594	45.8	8993	54.2	
Median follow-up (iqr)	7.8	(10.3)	7.5	(10.2)	8.2	(10.5)	0.0003
Incident case of hypertension	6817	41.1	2978	39.2	3839	42.7	<0.0001
Crude incidence rate, per 1000 person-years	45.3	[44.2-46.4]	44.1	[42.6-45.7]	46.2	[44.8-47.7]	0.03
<i>Sociodemographic characteristics</i>							
Mean age at enrollment (std)	60.2	(9.6)	59.8	(9.1)	60.6	(9.9)	<0.0001
Age at enrollment							<0.0001
50-54	6167	37.2	2813	37.0	3354	37.3	
55-64	6051	36.5	2988	39.4	3063	34.1	
65-74	2647	16.0	1121	14.8	1526	17.0	
75-84	1361	8.2	528	7.0	833	9.3	
85+	361	2.2	144	1.9	217	2.4	
Ethnicity							0.04
Caucasian	11,921	71.9	5399	71.1	6522	72.5	
Afro-American	2186	13.2	994	13.1	1192	13.3	
Hispanic	2010	12.1	976	12.9	1034	11.5	
Other	470	2.8	225	3.0	245	2.7	
Birth regions							0.80
Northeast	3151	19.0	1421	18.7	1730	19.2	
Midwest	4364	26.3	1990	26.2	2374	26.4	
South	5264	31.7	2404	31.7	2860	31.8	
West	1338	8.1	618	8.1	720	8.0	
Not US	2282	13.8	1071	14.1	1211	13.5	
Unknown	188	1.1	90	1.2	98	1.1	
<i>Socioeconomic status</i>							
Education							<0.0001
No degree	3934	23.7	1902	25.1	2032	22.6	
High school / GED	8361	50.4	3535	46.6	4826	53.7	
Associate's/Bachelor's degree	2887	17.4	1385	18.2	1502	16.7	
Master's/Professional degree	1405	8.5	772	10.2	633	7.0	

**CHAPITRE 6 : INEGALITES SOCIALES D'INCIDENCE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE AUX
ETATS-UNIS**

Median wealth, US\$ (iqr) *	73,254	(166,599)	72,169	(165,287)	74,176	(167,047)	0.71
Median income, US\$ (iqr) *	24,995	(33,087)	26,967	(34,705)	23,094	(31,820)	<0.0001
<i>Lifestyle and anthropometric factors</i>							
Current smoker							<0.0001
Yes	3795	22.9	1966	25.9	1829	20.3	
No	12,790	77.1	5627	74.1	7163	79.7	
Missing	2		1		1		
Heavy alcohol consumption							0.009
Yes	1494	9.0	732	9.6	762	8.5	
No	15,067	90.8	6849	90.2	8218	91.4	
Missing	26	0.2	13	0.2	13	0.1	
Vigorous activity							0.35
Yes	6552	39.5	3118	41.1	3434	38.2	
No	7062	42.6	3417	45.0	3645	40.5	
Missing	2973	17.9	1059	13.9	1914	21.3	
Mean body mass index (std)	26.4	(4.9)	26.8	(4.2)	26.1	(5.3)	<0.0001
Missing	242	1.5	49	0.6	193	2.1	

CI: confidence interval; GED: General Education Development; IQR: interquartile range; STD: standard error.

* Income and wealth values are standardized (divided by the square root of the number of members in the household)

⊠ Student test, Wilcoxon test or Chi square test were used as appropriate

Table 2: Hazard ratios for associations between education, income and wealth with hypertension incidence among men, Health and Retirement Study, 1992-2014 (N=7594).

MEN	Incidence rate (per 1000 person- years)	M0	M1	M2	M3
Education					
No degree	50.1	1.43 [1.25-1.64]	1.32 [1.15-1.53]	1.27 [1.10-1.47]	1.20 [1.03-1.39]
GED/High school	45.1	1.30 [1.14-1.48]	1.26 [1.10-1.43]	1.21 [1.06-1.37]	1.16 [1.01-1.32]
Associates/Bachelors	40.0	1.16 [1.00-1.35]	1.10 [0.95-1.28]	1.08 [0.93-1.25]	1.05 [0.91-1.22]
Masters and higher	34.7	1	1	1	1
Income *					
Q1	51.1	1.28 [1.15-1.42]	1.26 [1.12-1.41]	1.26 [1.13-1.42]	1.21 [1.08-1.36]
Q2	44.8	1.12 [1.01-1.24]	1.16 [1.04-1.29]	1.15 [1.02-1.28]	1.12 [1.00-1.25]
Q3	41.9	1.05 [0.94-1.16]	1.09 [0.98-1.22]	1.09 [0.97-1.21]	1.07 [0.96-1.19]
Q4	39.4	1	1	1	1
Wealth *					
Q1	52.8	1.38 [1.25-1.53]	1.28 [1.14-1.43]	1.26 [1.12-1.41]	1.20 [1.07-1.35]
Q2	47.6	1.23 [1.11-1.36]	1.23 [1.11-1.37]	1.20 [1.08-1.33]	1.17 [1.05-1.30]
Q3	39.0	1.00 [0.90-1.11]	1.01 [0.91-1.13]	0.99 [0.89-1.10]	0.97 [0.88-1.08]
Q4	39.0	1	1	1	1

SES indicators altogether								
Education								
No degree	1.26	[1.09-1.47]	1.20	[1.03-1.40]	1.15	[0.99-1.34]	1.11	[0.95-1.29]
GED/High school	1.24	[1.08-1.41]	1.19	[1.04-1.37]	1.14	[1.00-1.31]	1.11	[0.97-1.27]
Associates/Bachelors	1.15	[0.99-1.33]	1.09	[0.94-1.26]	1.06	[0.91-1.23]	1.04	[0.90-1.21]
Masters and higher	1		1		1		1	
Income *								
Q1	1.02	[0.90-1.16]	1.09	[0.96-1.24]	1.11	[0.98-1.27]	1.10	[0.97-1.26]
Q2	0.96	[0.85-1.08]	1.04	[0.92-1.17]	1.05	[0.93-1.18]	1.04	[0.92-1.17]
Q3	0.97	[0.86-1.08]	1.03	[0.92-1.15]	1.04	[0.93-1.16]	1.04	[0.93-1.16]
Q4	1		1		1		1	
Wealth *								
Q1	1.29	[1.14-1.46]	1.18	[1.04-1.34]	1.17	[1.03-1.32]	1.13	[0.99-1.28]
Q2	1.18	[1.06-1.32]	1.17	[1.04-1.31]	1.14	[1.02-1.28]	1.12	[1.00-1.26]
Q3	0.98	[0.88-1.09]	0.98	[0.88-1.10]	0.96	[0.86-1.07]	0.95	[0.85-1.06]
Q4	1		1		1		1	

Q stands for quartile ; GED : General Education Development.

M0 is the crude model. M1 is adjusted for race, place of birth, inclusion wave. M2 is further adjusted for body mass index. M3 is further adjusted for high alcohol consumption, current smoking and level of physical activity.

* Income and wealth values are standardized (divided by the square root of the number of members in the household)

Table 3: Hazard ratios for associations between education, income and wealth with hypertension incidence among women, Health and Retirement Study, 1992-2014 (N=8993).

WOMEN	Incidence rate (per 1000 person- years)	M0	M1	M2	M3
Education					
No degree	58.3	1.54 [1.33-1.78]	1.42 [1.22-1.65]	1.34 [1.15-1.56]	1.31 [1.13-1.53]
GED/High school	44.8	1.22 [1.06-1.40]	1.21 [1.06-1.40]	1.18 [1.03-1.36]	1.16 [1.01-1.33]
Associates/Bachelors	40.3	1.14 [0.97-1.33]	1.12 [0.95-1.31]	1.09 [0.93-1.28]	1.09 [0.93-1.27]
Masters and higher	35.5	1	1	1	1
Income *					
Q1	54.5	1.39 [1.26-1.53]	1.26 [1.14-1.40]	1.20 [1.08-1.33]	1.18 [1.06-1.31]
Q2	49.5	1.26 [1.15-1.39]	1.25 [1.13-1.37]	1.19 [1.08-1.32]	1.18 [1.07-1.30]
Q3	45.2	1.20 [1.09-1.32]	1.20 [1.09-1.33]	1.17 [1.06-1.29]	1.16 [1.05-1.28]
Q4	36.1	1	1	1	1
Wealth *					
Q1	55.2	1.60 [1.46-1.76]	1.39 [1.26-1.54]	1.31 [1.18-1.45]	1.28 [1.16-1.42]
Q2	48.3	1.37 [1.25-1.51]	1.29 [1.17-1.42]	1.22 [1.11-1.34]	1.21 [1.09-1.33]
Q3	47.6	1.33 [1.22-1.46]	1.32 [1.20-1.45]	1.29 [1.17-1.41]	1.28 [1.17-1.41]
Q4	35.7	1	1	1	1

SES indicators altogether								
Education								
No degree	1.29	[1.10-1.51]	1.28	[1.09-1.50]	1.24	[1.06-1.45]	1.23	[1.05-1.44]
GED/High school	1.10	[0.95-1.27]	1.12	[0.97-1.29]	1.11	[0.96-1.28]	1.09	[0.95-1.26]
Associates/Bachelors	1.09	[0.93-1.28]	1.08	[0.92-1.27]	1.07	[0.91-1.25]	1.06	[0.91-1.24]
Masters and higher	1		1		1		1	
Income *								
Q1	1.04	[0.92-1.17]	1.05	[0.93-1.19]	1.03	[0.92-1.17]	1.03	[0.91-1.16]
Q2	1.06	[0.95-1.18]	1.10	[0.98-1.22]	1.07	[0.96-1.20]	1.07	[0.96-1.19]
Q3	1.07	[0.97-1.19]	1.11	[1.00-1.22]	1.09	[0.99-1.21]	1.09	[0.98-1.20]
Q4	1		1		1		1	
Wealth *								
Q1	1.47	[1.31-1.64]	1.29	[1.15-1.45]	1.24	[1.10-1.39]	1.22	[1.09-1.37]
Q2	1.29	[1.17-1.43]	1.21	[1.09-1.34]	1.16	[1.05-1.29]	1.16	[1.04-1.28]
Q3	1.29	[1.17-1.42]	1.27	[1.16-1.40]	1.25	[1.13-1.38]	1.25	[1.13-1.37]
Q4	1		1		1		1	

Q stands for quartile; GED: General Education Development.

M0 is the crude model. M1 is adjusted for race, place of birth, inclusion wave. M2 is further adjusted for body mass index. M3 is further adjusted for high alcohol consumption, current smoking and level of physical activity.

* Income and wealth values are standardized (divided by the square root of the number of members in the household)

Figures

Figure 1: Incidence rates of hypertension across age groups in men (A) and women (B), Health and Retirement Study, 1992-2014.

Figure 2: Incidence of hypertension across quartiles of wealth in men (A) and women (B) estimated using Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test ($p < 0.001$), Health and Retirement Study, 1992-2014.

Figure 3: Hazard ratios for risk of hypertension across quartiles of wealth in men and women, Health and Retirement Study, 1992-2014.

HR: hazard ratio; Q4: 25%-richest, Q1: 25%-poorest; M0-3 corresponds to the models presented in Tables 2 and 3.

Figure 1

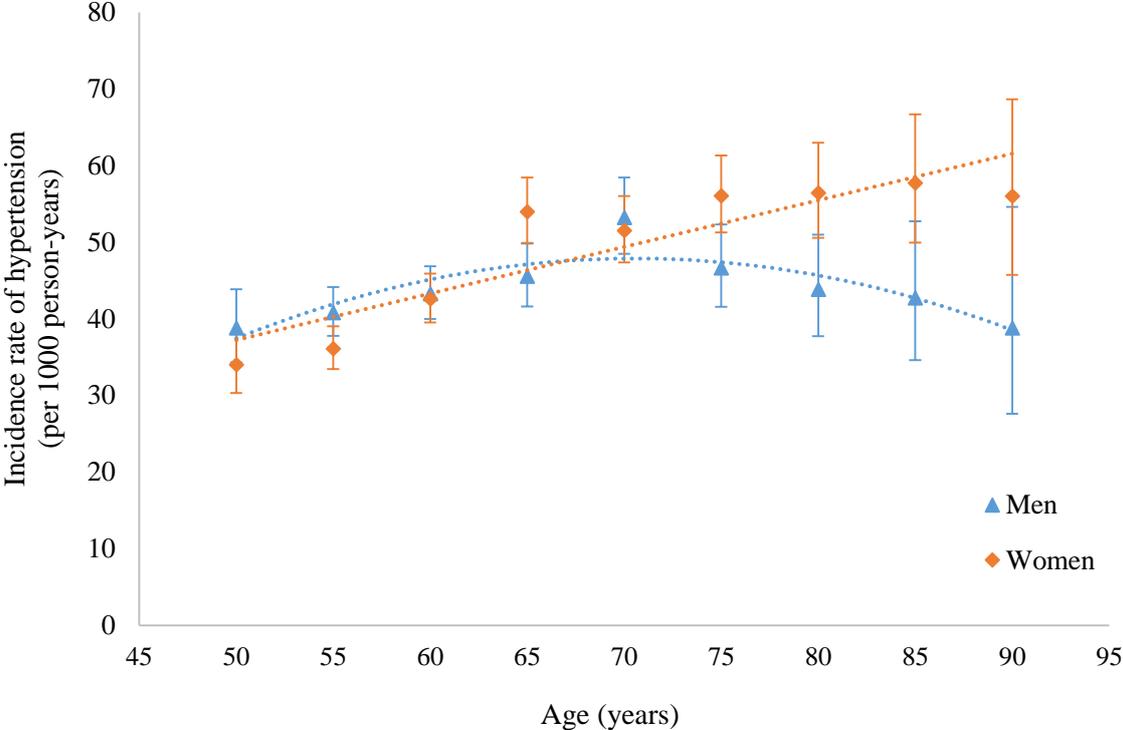
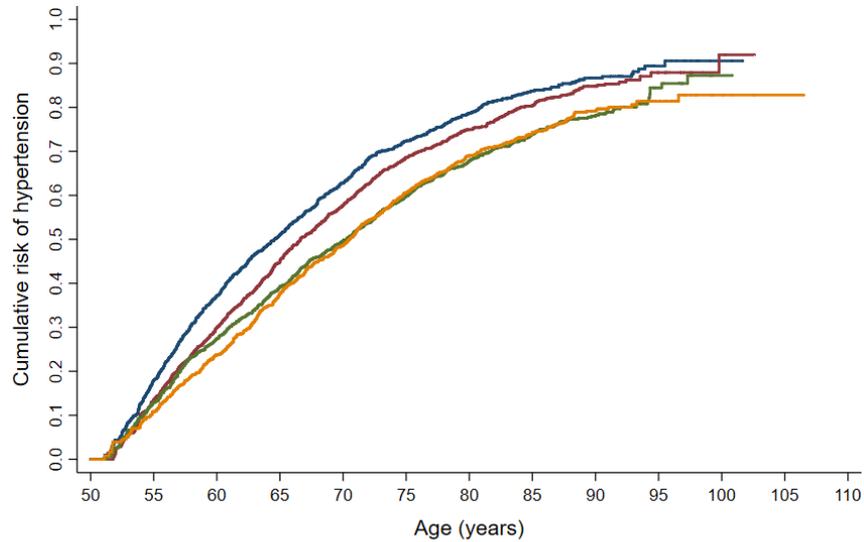


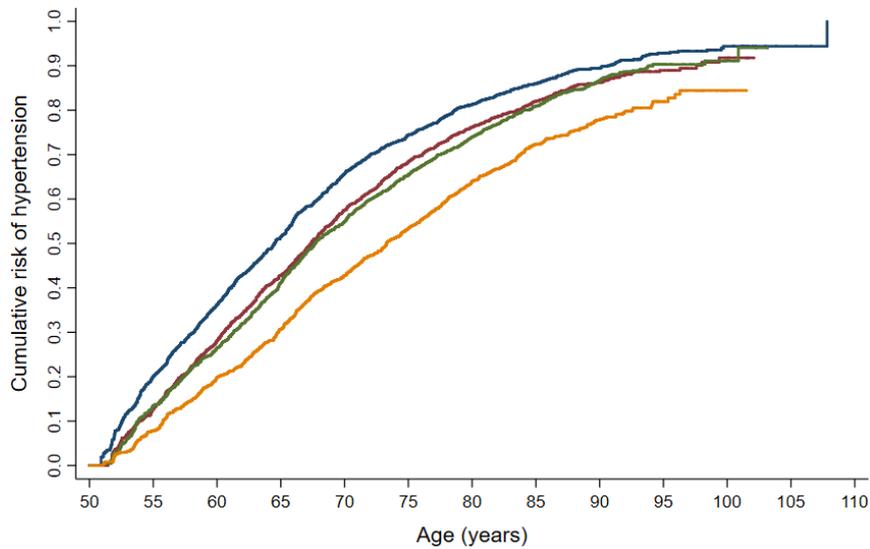
Figure 2

A) Men



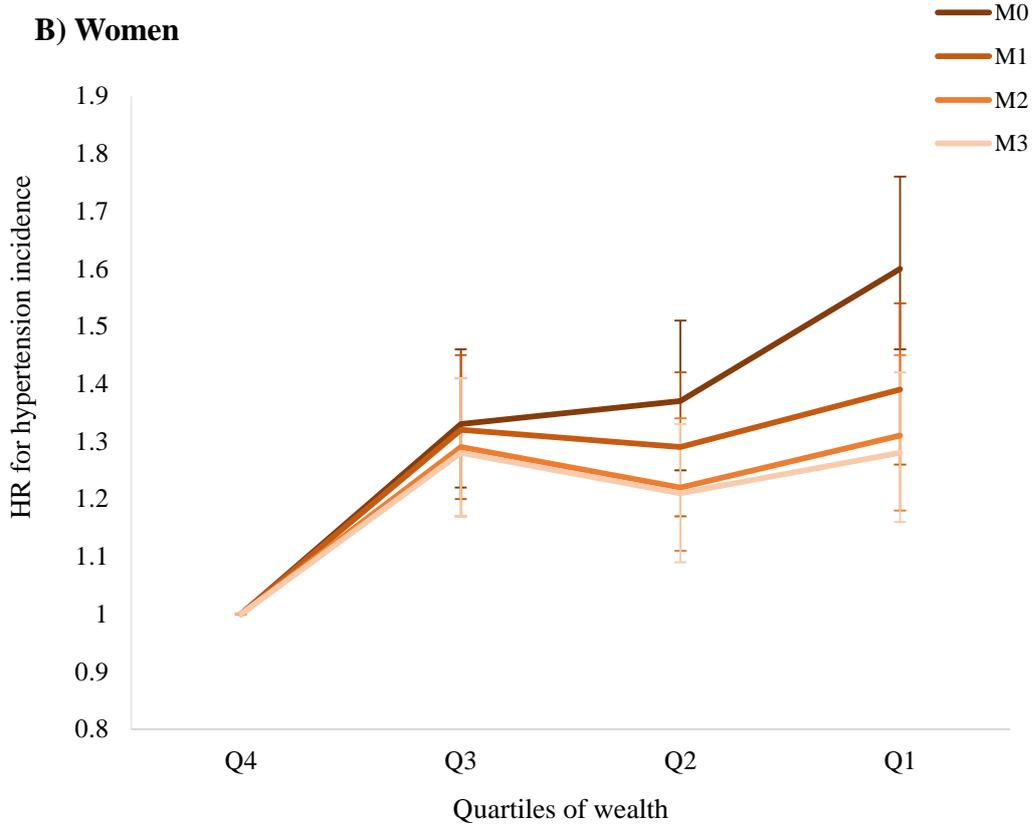
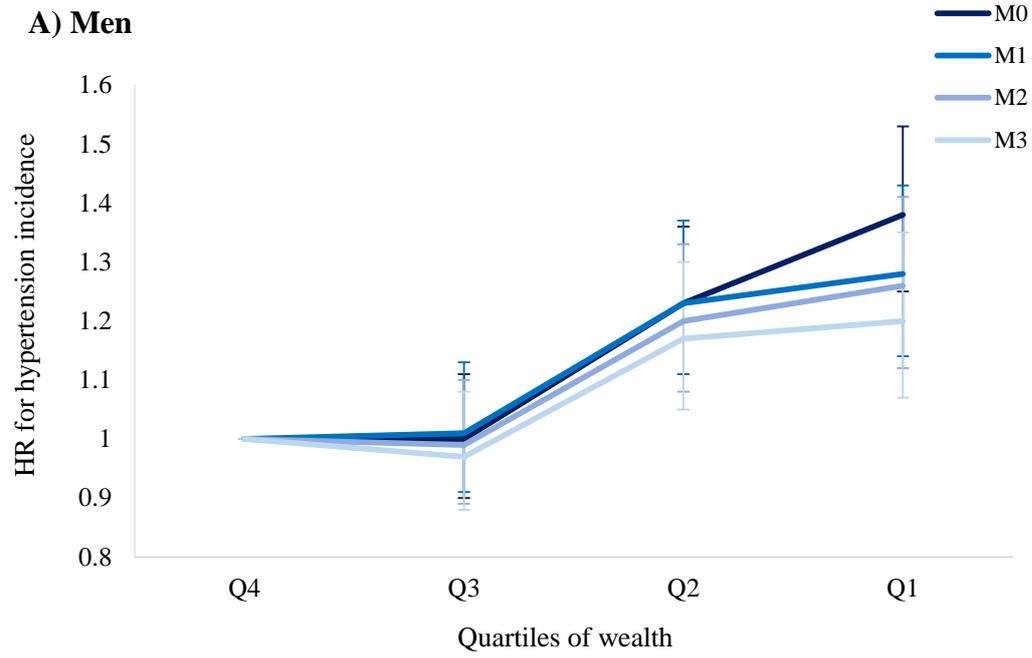
Number at risk												
	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
Q1-poorest	26	825	758	507	353	267	156	82	39	9	2	0
Q2	18	796	860	660	465	338	224	138	57	13	2	0
Q3	21	687	811	682	532	487	322	194	79	17	1	0
Q4-richest	15	704	788	592	478	468	300	183	77	21	4	1

B) Women



Number at risk												
	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105
Q1-poorest	52	915	861	541	390	360	256	186	109	39	13	3
Q2	60	881	972	727	549	476	335	215	116	36	6	0
Q3	51	807	931	713	613	603	418	227	107	22	6	0
Q4-richest	76	838	941	701	642	630	413	235	96	27	2	0

Figure 3



Supporting information

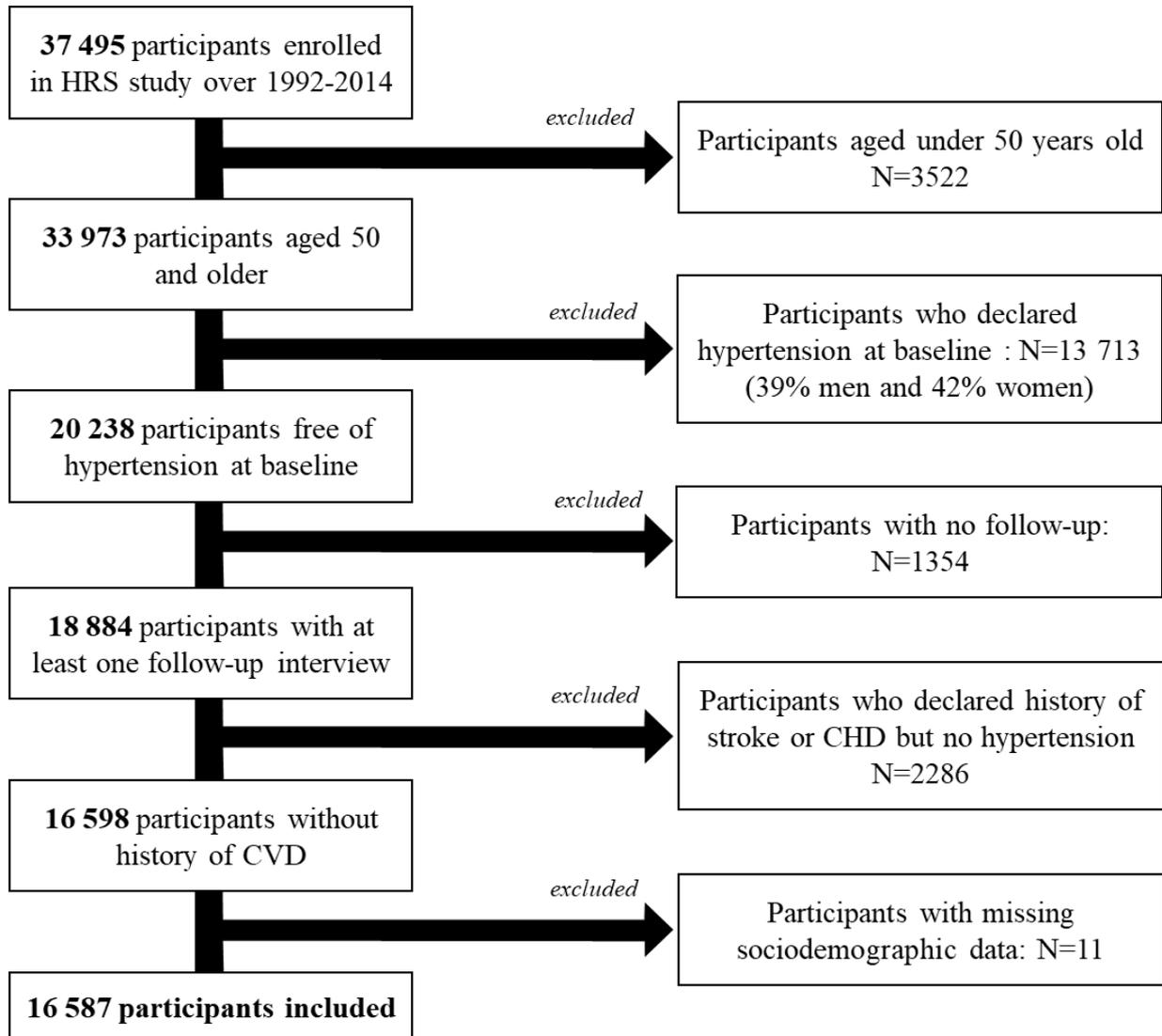
S1 Fig: Flowchart

S2 Fig: Incidence of hypertension in men and women estimated using Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test ($p=0.0840$), Health and Retirement Study, 1992-2014 (N=16,587).

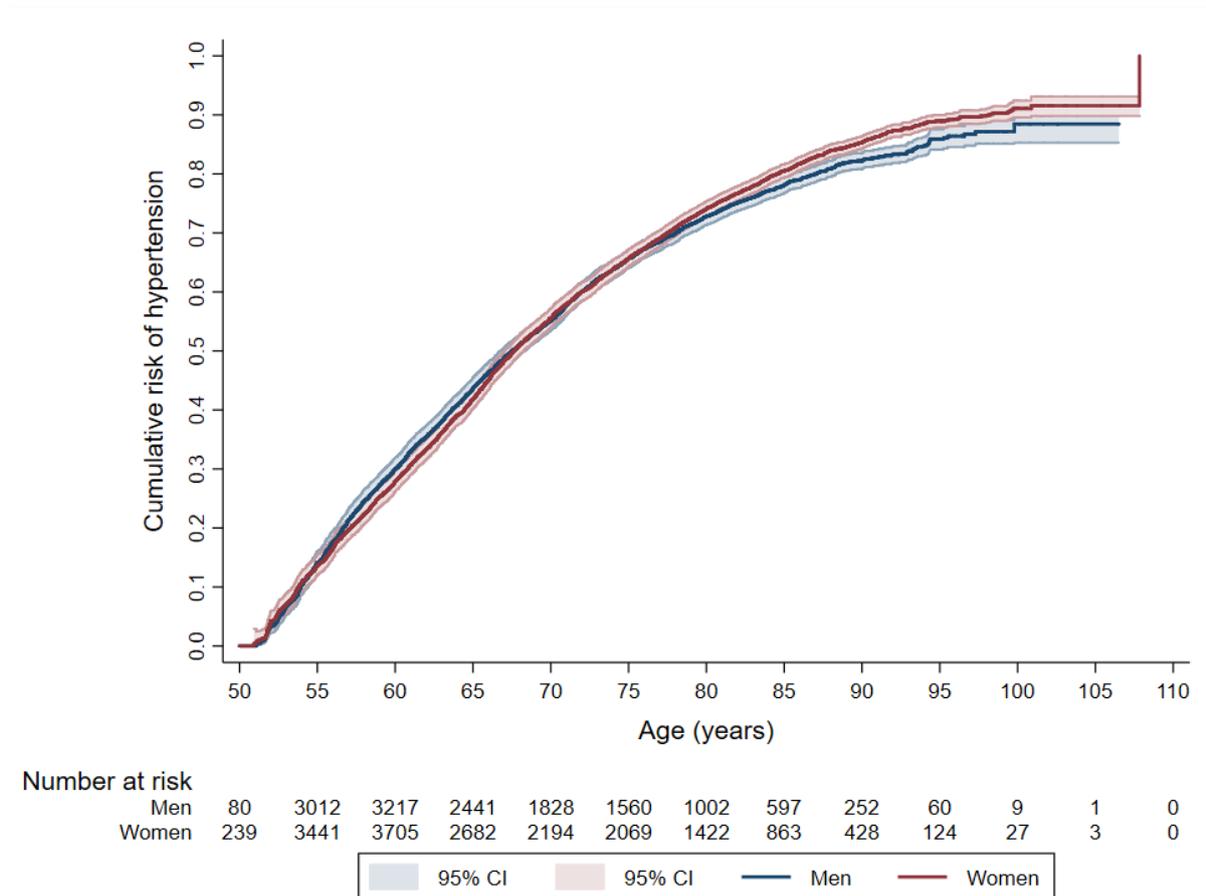
S3 Fig: Incidence of hypertension across levels of education in men and women estimated using Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test ($p<0.001$), Health and Retirement Study, 1992-2014 (N=16,587)

S4 Fig: Incidence of hypertension across quartiles of income in men and women estimated using Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test ($p<0.001$), Health and Retirement Study, 1992-2014 (N=16,587)

S1 Fig

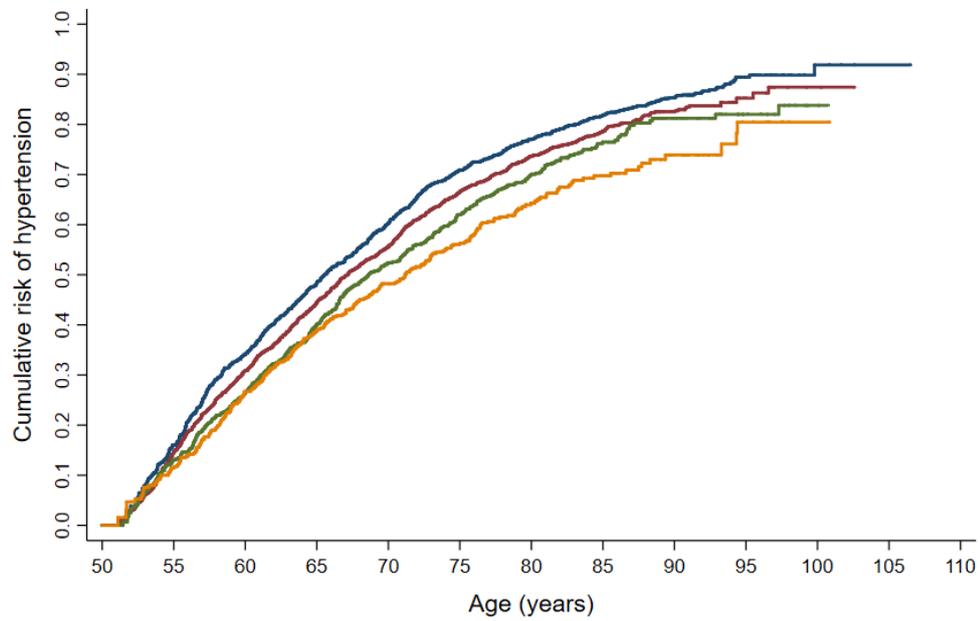


S2 Fig



S3 Fig

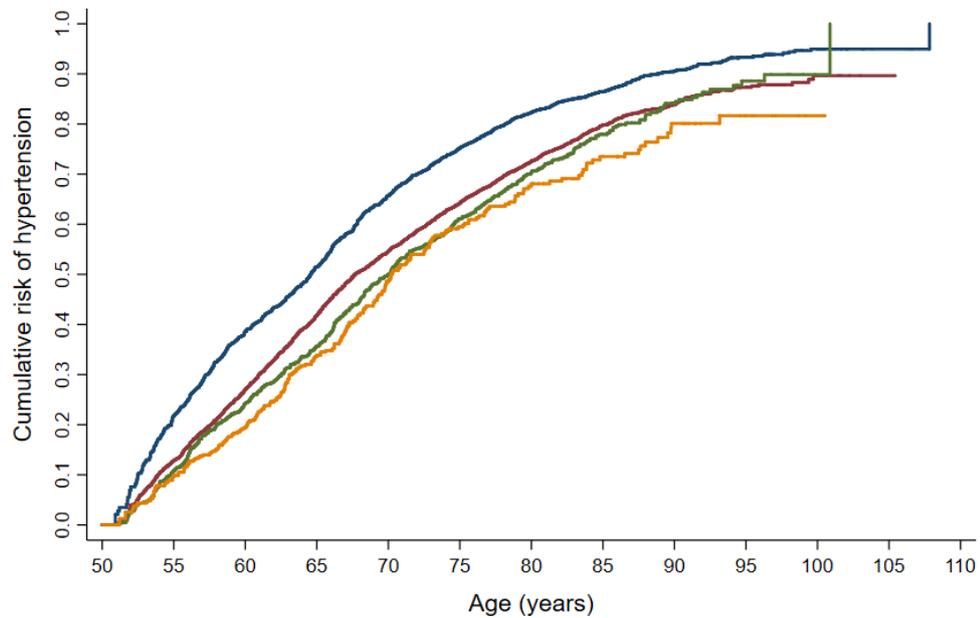
A) Men



Number at risk	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
NoDegree	11	533	663	558	445	452	332	217	108	26	4	1	0
HighSchool	39	1473	1530	1153	869	696	430	246	86	14	2	0	0
Associate/Bachelor	18	647	632	424	294	239	143	73	33	12	2	0	0
Master	12	359	392	306	220	173	97	61	25	8	1	0	0



B) Women

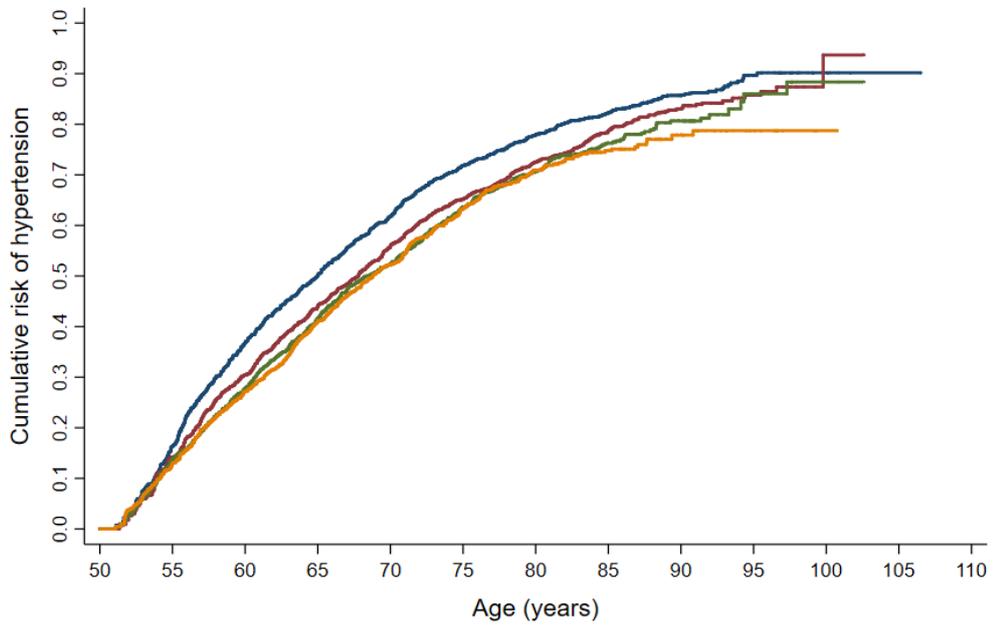


Number at risk	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
NoDegree	47	567	703	551	449	460	368	284	156	49	14	2	0
HighSchool	118	1853	2046	1495	1273	1212	835	457	210	55	11	1	0
Associate/Bachelor	55	709	624	424	328	283	153	81	42	12	1	0	0
Master	19	312	332	212	144	114	66	41	20	8	1	0	0

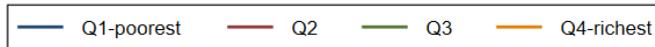


S4 Fig

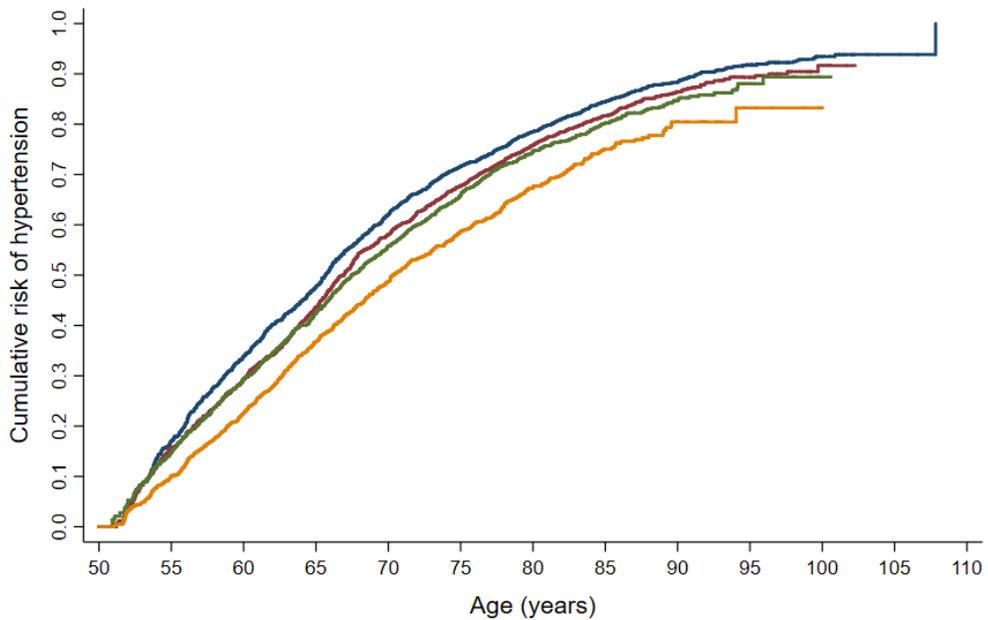
A) Men



Number at risk		50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
Q1-poorest	16	583	626	517	420	408	308	213	100	22	5	1	0	0
Q2	16	623	741	612	474	494	346	201	76	21	1	0	0	0
Q3	21	825	956	730	557	394	218	103	50	8	2	0	0	0
Q4-richest	27	981	894	582	377	264	130	80	26	9	1	0	0	0



B) Women



Number at risk		50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
Q1-poorest	29	636	734	557	456	524	455	322	200	68	20	3	0	0
Q2	35	663	842	637	583	652	482	300	140	39	6	0	0	0
Q3	70	936	1043	803	669	551	310	157	59	12	1	0	0	0
Q4-richest	105	1206	1086	685	486	342	175	84	29	5	0	0	0	0



CHAPITRE 7 : DISCUSSION GENERALE

L'objectif principal de cette thèse était de mesurer et d'expliquer les inégalités sociales et territoriales dans l'HTA. Cette recherche s'inscrit dans les préoccupations contemporaines de santé publique, à savoir la diminution des maladies chroniques, dont les pathologies cardiovasculaires, et la réduction des inégalités sociales et territoriales en matière de santé¹. Dans ce chapitre, nous présentons d'abord une réflexion méthodologique globale sur les données à disposition, les mesures et les approches statistiques utilisées. Ensuite, nous discutons plus spécifiquement nos résultats autour de deux axes principaux : les déterminants de l'HTA, une question au cœur de ce travail de recherche, et les différences entre hommes et femmes, une question qui a émergé au cours de la thèse. Enfin, une dernière partie dresse les perspectives envisagées à la suite de ce travail.

I. Réflexion méthodologique

1. Bases de données

Dans ce travail, nous nous sommes largement appuyés sur les données de CONSTANCES, la plus grande cohorte française en population générale. Cette jeune cohorte née en 2012 nous a permis de disposer d'un large échantillon de près de 65 000 participants sur la période 2012-2015, autorisant la réalisation d'analyses stratifiées (sexe, âge) mais également l'investigation des disparités territoriales avec une puissance statistique suffisante. Pour chacun des participants, une grande variété de données a été récoltée : des paramètres physiologiques et anthropométriques mesurés de façon précise et rigoureuse selon des protocoles standardisés lors de l'examen médical d'inclusion et des données recueillies par questionnaire concernant de nombreux domaines tels que le mode de vie et l'environnement socioéconomique. Cependant, au vu de sa récente initiation, nous n'avons pas pu disposer de données longitudinales pour nos analyses et les travaux proposés présentent donc certaines limites classiques des études transversales. Nous citerons en particulier i) le risque de causalité inverse. Bien que limitée lorsque l'éducation, généralement déterminée chez le jeune adulte, est choisie comme marqueur socioéconomique pour l'exposition, la causalité inverse peut néanmoins se manifester dans les associations entre facteurs comportementaux et HTA par exemple, comme cela a été discuté au Chapitre 5 section II pour l'association entre facteurs comportementaux et prévalence de l'HTA ; ii) la mesure ponctuelle de l'exposition et des variables explicatives telles que l'alimentation, l'activité physique et la consommation d'alcool par exemple, dont la force d'association avec l'événement de santé peut varier selon qu'elles soient mesurées uniquement à l'inclusion ou de manière longitudinale, c'est-à-dire répétées au cours du suivi² ; iii) l'absence de prise en compte du caractère « vie entière » et de l'accumulation au cours du temps des expositions néfastes pour la santé. L'exploitation des données de suivi aujourd'hui disponibles dans CONSTANCES (suivi annuel par questionnaire et deuxième vague des bilans de santé) permettra de résoudre ces questions.

Par ailleurs, le biais de sélection induit par la participation volontaire à CONSTANCES pose la question de la représentativité des individus inclus par rapport à la population nationale. Bien que des poids de redressement année-spécifiques aient été calculés pour tenir compte de cette sélection, ils ne peuvent pas être utilisés dans les analyses combinant plusieurs années d'inclusion, ce qui limite leur usage dans les études de variations géographiques ou les études stratifiées au vu de la perte de puissance statistique engendrée par l'utilisation de données correspondant à une unique année d'inclusion. Cependant, la sélection d'un échantillon CONSTANCES plus éduqué et socioéconomiquement plus favorisé que la moyenne nationale laisse penser que les disparités socioéconomiques observées pour l'HTA dans nos études sont a priori sous-estimées par rapport à ce qu'elles sont dans la population générale. Toutefois, le rôle des facteurs comportementaux dans l'explication de ces disparités reste difficilement généralisable à l'ensemble de la population française. D'autre part, seuls les individus résidant dans les départements des 21 CES partenaires de CONSTANCES ont été invités à participer. Les résidents des DOM-ROM (Départements et Régions d'Outre-Mer), dont l'état de santé général et en particulier cardiovasculaire, est moins bon que l'état de santé moyen en France^{3,4}, sont notamment exclus de l'étude.

Dans HRS, des poids de redressement spécifiques à chaque vague d'inclusion sont également disponibles pour corriger les biais de sélection et pouvoir obtenir des résultats pondérés représentatifs de la population des américains de 50 ans et plus. Cependant, nous n'avons pas utilisé ces pondérations dans nos analyses qui combinaient plusieurs vagues d'inclusion, la validité d'une telle combinaison de pondérations nécessitant d'être vérifiée. Nos résultats ne peuvent donc pas être généralisés à l'ensemble de la population américaine de plus de 50 ans.

Les enquêtes de santé incluent habituellement des individus de plusieurs tranches d'âge. Dans CONSTANCES par exemple, les volontaires sont âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion. Dans HRS, il s'agit d'adultes âgés de 50 à plus de 90 ans. L'âge étant un facteur de risque reconnu pour un grand nombre de pathologies, sa relation avec l'exposition ou l'évènement de santé est presque systématiquement explorée. Toutefois, mesurer ce type de relation dans un échantillon où se mélangent plusieurs générations expose à l'effet cohorte, c'est-à-dire le fait qu'un groupe spécifique d'individus présentant une expérience temporelle partagée (en l'occurrence l'année ou la « période » de naissance) diffère pour cette raison d'autres groupes d'individus nés à d'autres périodes, indépendamment de l'âge ou du temps calendaire. Ainsi, le contexte social et l'environnement dans lesquels évoluent les différentes générations n'est pas le même mais mesurer la part de cet effet cohorte lorsque l'on compare les générations entre elles est complexe. C'est particulièrement le cas dans les études transversales. Par exemple, dans le Chapitre 5, lorsque l'on observe une diminution des inégalités sociales relatives dans l'HTA en fonction de l'âge, on compare non pas un même individu à deux âges différents mais bien l'expérience de nombreux individus différents. Il est alors difficile de séparer l'effet propre de l'âge de l'effet cohorte, certaines caractéristiques propres à telle ou telle génération pouvant contribuer à

expliquer cette diminution. Dans les études longitudinales, l'effet cohorte peut également intervenir lorsque les analyses intègrent des participants issus de plusieurs vagues d'inclusion et de plusieurs générations. C'est le cas d'HRS pour laquelle de nouveaux participants sont recrutés tous les six ans pour maintenir l'effectif de la cohorte. Bien qu'il n'existe pas vraiment de moyen de le mesurer, l'effet cohorte est un élément important à prendre en compte dans les études épidémiologiques qui implique d'interpréter avec précaution toute relation observée avec l'âge. Néanmoins, les études longitudinales sont plus à même d'étudier l'effet spécifique de l'âge, par exemple en analysant le suivi d'une seule cohorte de naissance.

2. Mesures

Tout d'abord, l'importance des facteurs génétiques dans l'HTA a été démontrée dans la littérature⁵. Pour essayer de prendre en compte cette héritabilité, nous avons inclus dans nos analyses une variable correspondant aux antécédents familiaux d'HTA, c'est-à-dire à la présence d'HTA chez au moins l'un des parents du volontaire. Bien que peu spécifique de la susceptibilité génétique à l'HTA, cet indicateur reflète quand même une part de la dimension génétique de l'HTA. D'ailleurs, on remarque le rôle important de cette variable qui est très fortement associée à la prévalence de l'HTA et qui explique une part non négligeable des variations géographiques. Ainsi, bien qu'imparfaitement mesurée, la part des facteurs génétiques dans les disparités de prévalence de l'HTA semble importante et suggère que celles-ci sont déjà en partie établies dès la naissance. D'ailleurs, d'autres analyses présentées en annexe et portant sur le poids de naissance des volontaires de CONSTANCES, qui est un marqueur du développement fœtal et de la vie intra-utérine, montrent une association entre faible (<2500g) et fort (>4000g) poids de naissance avec une prévalence plus élevée de l'HTA à l'âge adulte. Chez les hommes, la prévalence brute de l'HTA parmi les individus de faible poids de naissance était jusqu'à 6% plus élevée que chez les individus de poids normal (28% contre 22%) et 4% plus élevée parmi les individus de fort poids de naissance (26% contre 22%). Chez les femmes, les chiffres correspondants sont 7% pour les individus de faible poids de naissance (15% contre 8%) et 4% pour les individus de fort poids de naissance (12% contre 8%) (**Annexe 4**). Toutefois ces chiffres sont à interpréter avec précaution puisqu'ils ne concernent qu'un sous-échantillon de participants (n=18 000) et que la qualité de l'information n'est pas la même pour tous les participants (déclarative pour certains, recopiée du carnet de santé pour d'autres).

Ensuite, nous avons relevé une contribution relativement faible des variables relatives à la qualité de l'alimentation dans l'explication des disparités géographiques et socioéconomiques de l'HTA, bien qu'une association inverse entre qualité de l'alimentation et prévalence de l'HTA ait été observée dans CONSTANCES. D'autres analyses, basées sur la création d'un score ciblant plus spécifiquement certaines composantes du régime alimentaire identifiées pour avoir un lien avec l'HTA, en premier lieu

la consommation de sel⁶ mais aussi celle de produits laitiers⁷, ont fait l'objet d'un stage de Master 2 au premier semestre 2019. Toutefois, les associations observées entre consommation de produits salés/laitiers et niveaux de PA étaient faibles dans CONSTANCES⁸. Ainsi, parmi les individus présentant des chiffres normaux de PA (PAS/PAD < 140/90 mmHg), la différence de PAS entre ceux consommant le plus versus le moins de sel (tertiles 3 versus 1) était de 2,8 [IC-95%=2,29-3,24] mmHg et la différence de PAD, de 1,3 [IC-95%=0,95-1,66] mmHg (**Annexe 5**). Par ailleurs, l'ajustement sur ces deux composantes alimentaires dans la relation entre niveau d'éducation et niveau de PA atténuait l'association d'environ 10%. Au vu de la grande variété des paysages gastronomiques et des habitudes alimentaires en France mais aussi de la littérature, nous nous attendions à une plus forte contribution et cela pose la question de la spécificité de la mesure. Dans CONSTANCES, les habitudes alimentaires sont recueillies par un questionnaire de fréquence de consommation des aliments. Ainsi, l'amplitude de réponse est restreinte avec six options différentes : 'jamais ou presque', 'moins d'1 fois par semaine', 'environ 1 fois par semaine', '2 à 3 fois par semaine', '4 à 6 fois par semaine', '1 fois par jour ou plus' et les aliments sont regroupés en catégories. Les questionnaires présentent par ailleurs un nombre important de données manquantes. Les éléments à disposition pour calculer un score de qualité de l'alimentation sont donc limités en comparaison aux cohortes plus spécifiques destinées à l'épidémiologie nutritionnelle comme SU.VI.MAX ou plus récemment Nutrinet qui recueillent des données alimentaires plus précises (rappel de 24h répétés par exemple).

De la même manière, les données de CONSTANCES montrent que le niveau d'activité physique est associé à l'HTA de façon significative mais ne contribue que peu à expliquer les variations géographiques ou socioéconomiques observées. Dans CONSTANCES, le niveau d'activité physique est évalué par des questions fréquentielles concernant les trajets actifs, la pratique d'un sport et les travaux quotidiens, avec pour chacune trois options de réponse : 'jamais', 'moins de 15 min / 2 heures' selon la question et '15 min et plus / 2 heures et plus' selon la question. Le score utilisé dans les analyses combine les réponses à ces trois questions. Or, chacune de ces activités peut avoir un impact différent sur la santé cardiovasculaire et l'HTA. L'utilisation d'un score plus spécifique (pondération selon le type d'activité par exemple) pourrait permettre de caractériser plus précisément l'activité physique.

Enfin, l'association entre consommation d'alcool et HTA est plus complexe. La littérature montre une association linéaire entre la consommation d'alcool, la PA, la prévalence de l'HTA et le risque cardiovasculaire établie⁹. Cependant, dans l'échantillon de population CONSTANCES, cette association linéaire n'est pas significative chez les femmes (voir Chapitre 4). Par ailleurs, on trouve une association positive entre SSE et consommation excessive d'alcool chez les femmes (voir Chapitre 5 section II) également observée dans l'échantillon HRS, ce qui complexifie l'interprétation du rôle de la consommation d'alcool dans la relation entre éducation et HTA chez les femmes.

Un des atouts communs des deux cohortes que nous avons utilisées est sans doute la richesse des indicateurs socioéconomiques recueillis. Dans CONSTANCES, quatre indicateurs socioéconomiques sont renseignés pour chaque participant : le niveau d'éducation et la CSP actuelle (ou celle la plus longtemps occupée pour les retraités ou non en emploi au moment de l'inclusion) au niveau individuel, le niveau de revenu net mensuel du ménage, ainsi que le niveau de défaveur sociale de la commune de résidence. En particulier, disposer d'indicateurs socioéconomiques mesurés à différentes échelles (individuelle, ménage, contextuelle) a permis d'explorer différents schémas d'association entre chacune des dimensions du SSE reflétées par les indicateurs et l'HTA (Chapitre 5 section I). Dans HRS, nous disposons également d'un panel d'indicateurs socioéconomiques. Nous avons utilisé le niveau d'éducation, le niveau de revenu annuel du ménage ainsi que le niveau de richesse. Ce dernier indicateur est très peu recueilli dans les études épidémiologiques européennes, bien que son rôle comme déterminant de la santé ait été établi^{10,11}. C'est d'ailleurs le seul indicateur qui restait associé avec l'incidence de l'HTA après ajustement sur les autres caractéristiques socioéconomiques et les facteurs comportementaux et anthropométrique dans nos analyses (Chapitre 6).

A noter que de manière générale, la prise en compte dans les analyses des mesures répétées de ces facteurs socioéconomiques, comportementaux et anthropométrique permettrait certainement de caractériser de façon plus robuste la relation avec la prévalence ou l'incidence de l'HTA².

Concernant la mesure de l'événement d'intérêt, les multiples sources de données disponibles dans CONSTANCES (examen clinique, entretien médical, auto-questionnaire et appariement aux bases de données du SNDS) ont permis l'élaboration d'une définition de cas hypertendus robuste pour une étude épidémiologique, prenant en compte à la fois les chiffres de PA et les consommations de médicaments antihypertenseurs. Toutefois, la mesure de la PA lors d'une unique visite a probablement conduit à une surestimation du nombre d'hypertendus mesurés (individus non traités dont les chiffres de PAS/PAD dépassent le seuil de 140/90 mmHg), fréquente dans les études épidémiologiques. Pour illustration, dans l'enquête IPHAF, lorsque le diagnostic de l'HTA était basé sur deux visites distinctes, la prévalence de l'HTA était réduite de 41% chez les hommes et de 36% chez les femmes par rapport à une visite unique¹². Dans HRS, les données disponibles sont plus limitées, sans doute du fait de l'initiation de la cohorte il y a bientôt 30 ans. D'ailleurs, depuis 2006, des bilans de santé tous les 4 ans incluant la mesure de la PA ont été mis en place, en plus des questionnaires déclaratifs recueillis depuis l'initiation de la cohorte en 1992. Toutefois, les analyses présentées dans ce travail reposent uniquement sur l'auto-déclaration du statut hypertendu, le seul recul depuis 2006 restreignant largement le nombre d'individus dans l'échantillon.

3. Méthodes

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes principalement intéressés au rôle médiateur des facteurs comportementaux et anthropométrique. L'importance relative de ces facteurs par rapport à d'autres médiateurs potentiels de la relation entre SSE et HTA¹³ (ressources matérielles, précarité financière, environnement physique, ergonomique, biologique et chimique du lieu de travail, relations et réseaux sociaux, facteurs psychosociaux – reconnaissance au travail, stress – ou environnementaux – pollution de l'air, pollution sonore) devra être explorée dans de prochaines études. CONSTANCES disposera bientôt de toutes les données nécessaires puisqu'un travail de reconstruction des calendriers professionnels des volontaires est actuellement en cours pour retracer l'historique des expositions professionnelles. De plus, l'appariement à des bases de données de pollution est également possible via la géolocalisation de l'adresse de résidence des participants. Par ailleurs, dans HRS, les mesures répétées de l'exposition socioéconomique (revenu, richesse) et des comportements de santé sont disponibles. Toutefois, le présent travail repose uniquement sur l'utilisation des mesures ponctuelles à l'inclusion. De futures analyses prenant en compte l'évolution de ces paramètres dans le temps permettront d'approfondir ces premiers résultats.

Ce travail soulève également la question de l'apport respectif des études de prévalence et d'incidence de l'HTA. Au vu des difficultés imposées par le schéma d'étude de l'incidence de l'HTA (entre autres, nécessité d'un long suivi et donc coûteux, difficulté pour dater l'apparition de l'HTA, perdus de vue), les études de prévalence ne sont-elles pas suffisantes ? Dans un objectif de surveillance épidémiologique, il paraît raisonnable de penser qu'utiliser les études de prévalence seules permet de répondre à cet objectif, c'est-à-dire de mesurer la situation populationnelle globale et de la suivre à intervalles réguliers. Toutefois, les études d'incidence semblent pertinentes pour étudier les mécanismes qui conduisent à l'instauration de la condition et peuvent permettre d'identifier des facteurs causaux distincts de ceux associés à la prévalence¹⁴.

Le récent développement des méthodes d'inférence causale et d'analyses de médiation suggère un intérêt grandissant et généralisé pour une meilleure identification des causes des phénomènes observés. Ainsi, les inégalités sociales de prévalence ou d'incidence de l'HTA peuvent être mesurées, mais quels sont les facteurs médiateurs sur lesquels il serait possible d'agir efficacement pour réduire le poids de l'HTA ? Ce sont ces données qui intéressent en premier lieu les décideurs. Les modèles de médiation, bien que complexes, constituent un outil de plus en plus accessible aux chercheurs en épidémiologie pour identifier ces facteurs. Ils permettent d'établir un lien causal entre plusieurs variables et de mesurer le rôle médiateur de chacun des facteurs de manière non (moins) biaisée que l'ajustement traditionnel. Ces techniques de modélisation requièrent préférentiellement l'utilisation de données longitudinales, en particulier pour éliminer (ou au moins limiter) la causalité inverse. Toutefois dans ce travail, nous avons présenté des analyses portant sur les données d'inclusion de CONSTANCES. Pour

essayer de respecter au mieux une certaine temporalité malgré le caractère transversal des données, nous avons utilisé comme exposition l'éducation, caractéristique socioéconomique primordiale, et comme médiateurs, les facteurs comportementaux qui reflètent des habitudes de vie établies et l'IMC, marqueur de l'accumulation des comportements de santé au cours du temps dans une certaine mesure. D'autre part, la faible proportion de connaissance de la condition (46%, voir Tableau 8) laisse penser que seule une minorité d'individus sont susceptibles d'avoir modifié leurs comportements suite au diagnostic d'HTA, ce qui limite aussi le risque de causalité inverse. L'utilisation de ces méthodes sur les données longitudinales de CONSTANCES permettra de mieux mesurer la contribution des déterminants comportementaux et anthropométrique aux inégalités éducationnelles et plus largement sociales dans l'HTA mais également d'identifier de nouveaux médiateurs potentiels.

II. Déterminants de l'HTA

Dans les différents chapitres, nous avons montré l'existence d'importantes inégalités de prévalence et d'incidence de l'HTA, selon les dimensions géographique et socioéconomique. Ainsi, nous avons rapporté des prévalences de l'HTA qui varient du simple au double entre les territoires situés au nord de la France et ceux situés au sud, avec un gradient décroissant dans le sens nord-est-sud du pays. Par ailleurs, nous avons identifié un fort gradient social de prévalence de l'HTA, dans le sens où plus le niveau d'éducation ou de revenu était faible ou le niveau de défaveur sociale résidentielle important, plus la prévalence de l'HTA augmentait, et ce quelle que soit la tranche d'âge observée. De plus, nous avons remarqué qu'un niveau d'éducation, de revenu ou de richesse plus bas était aussi associé à un sur-risque de développer une HTA.

Cependant, nous avons observé que, bien que fortement associés à la prévalence ou l'incidence de l'HTA, les déterminants connus de l'HTA contribuaient seulement de manière modérée à expliquer les inégalités. L'analyse des disparités territoriales a montré que les principaux déterminants connus de l'HTA (antécédents familiaux, IMC et caractéristiques socioéconomiques) contribuaient à expliquer seulement 30% à 40% des inégalités de prévalence de l'HTA entre départements, dont 17% et 27% des variations expliquées par l'IMC. De plus, l'analyse des inégalités socioéconomiques de prévalence et d'incidence de l'HTA a souligné à la fois le rôle majeur de l'IMC, qui réduit à lui seul de 25% les variations de prévalence observées entre les classes d'éducation, mais aussi la part importante de variations non expliquées.

On peut alors se demander si la contribution partielle observée est simplement liée aux limites des données et des méthodes mobilisées, détaillées dans la section I du présent chapitre, ou si l'ensemble des déterminants de l'HTA ainsi que les mécanismes sous-jacents associés n'ont pas encore été identifiés. Une classification des déterminants de l'HTA en trois groupes en découle : les déterminants connus et mesurés, les déterminants connus non mesurés et enfin, les déterminants inconnus.

1. Les déterminants connus et mesurés de l'HTA

a. Les déterminants socioéconomiques

Plusieurs études se sont intéressées à comparer différentes mesures du SSE et leurs associations avec un certain nombre d'événements de santé (diabète¹⁵, AVC¹⁰, état de santé perçu¹⁶) ou avec la mortalité¹⁷⁻¹⁹. Elles ont conclu que chaque indicateur capturerait probablement une dimension particulière du SSE et qu'ainsi, les indicateurs n'étaient pas interchangeables mais plutôt à choisir en fonction de la question de recherche explorée. Dans le domaine cardiovasculaire et plus particulièrement dans l'HTA, peu d'auteurs se sont penchés sur cette question dans les études de prévalence et encore plus rarement dans les études d'incidence de l'HTA. Dans cette thèse, nous avons essayé de caractériser le SSE pour mesurer les inégalités sociales dans l'HTA en utilisant plusieurs indicateurs.

Dans CONSTANCES tout d'abord, nous avons mis en évidence une relation indépendante entre SSE individuel, caractérisé par le niveau d'éducation, et SSE contextuel, estimé par le niveau résidentiel de défaveur sociale FDep, avec l'HTA chez les hommes et les femmes (**Annexe 3**). Cette observation va dans le sens de la littérature existante et suggère que chacun des indicateurs étudiés reflète une dimension particulière du SSE. L'utilisation de plusieurs indicateurs pour caractériser le SSE semble donc pertinente, notamment lorsque ceux-ci sont mesurés à différentes échelles (individuelle et contextuelle par exemple). Par ailleurs, dans l'étude présentée au Chapitre 5 sur les disparités socioéconomiques de prévalence de l'HTA, nous avons montré que parmi les trois indicateurs testés, à savoir les niveaux d'éducation, de revenu et de défaveur sociale résidentielle, l'association la plus marquée avec la prévalence de l'HTA était observée pour le niveau d'éducation, tant chez les hommes que chez les femmes. Ainsi, le niveau d'éducation, déterminant précoce des inégalités sociales et qui estime le SSE à l'échelle individuelle contrairement aux revenus (échelle du foyer) ou au FDep (échelle du lieu de résidence), semble être un indicateur du SSE pertinent pour quantifier les inégalités sociales de prévalence de l'HTA dans le contexte français.

Dans l'étude menée sur HRS (Chapitre 6), trois indicateurs ont été comparés : les niveaux d'éducation, de revenu et de richesse. Les analyses ont montré que le niveau de richesse était fortement associé à l'incidence de l'HTA dans cette population d'adultes américains de plus de 50 ans, même après ajustement sur les facteurs comportementaux et anthropométrique, et même après ajustement sur les autres variables socioéconomiques (éducation et revenu). Ainsi, le niveau de richesse, qui peut être considéré comme un marqueur du cumul des effets des différents SSE occupés au long de la vie, semble particulièrement pertinent pour quantifier les inégalités sociales d'incidence de l'HTA dans cette population plus âgée, par rapport au niveau de revenu qui chute mécaniquement lors du passage à la retraite et au niveau d'éducation qui est sujet à un effet cohorte entre les différentes générations regroupées dans l'étude.

Finalement, ces résultats renforcent l'idée que les indicateurs de SSE sont complémentaires mais ne sont pas interchangeables dans tous les contextes nationaux, sociaux ou culturels : certains indicateurs du SSE sont peut-être plus adaptés que d'autres pour répondre à certaines questions de recherche ou dans certains contextes de recherche, et ceci corrobore ce qui a déjà été démontré dans la littérature pour d'autres facteurs de risque ou pathologies. A plus long terme, même s'il semble probable que l'éducation et la richesse restent des déterminants de santé importants, on peut penser que les indicateurs actuels du SSE seront un peu moins pertinents à mesure que le modèle social/économique de la société évolue. Ainsi, il est possible que dans une société qui tend à se niveler sur le plan académique (le pourcentage de bacheliers est passé d'environ 60% dans les années 70 à plus de 85% aujourd'hui), les écarts entre les individus regroupés selon leur niveau de diplôme diminuent. Il faudra alors sans doute adapter les seuils et les catégories en fonction de la cohorte étudiée pour que ceux-ci restent pertinents. Toutefois dans CONSTANCES, s'il l'on s'intéresse à la tranche d'âge des 25 à 35 ans dans laquelle plus de 90% ont au moins le diplôme du Bac, le gradient social de l'HTA est encore bien établi. Dans l'hypothèse d'une relation causale, il sera intéressant de regarder si l'augmentation générale (absolue) du niveau d'éducation s'accompagne d'une diminution globale de la prévalence de l'HTA.

D'autre part, nous avons considéré dans ce travail seule l'exposition socioéconomique à l'âge adulte. Or il a été démontré que le contexte socioéconomique et les conditions de vie pendant l'enfance ainsi que les trajectoires socioéconomiques ou la mobilité sociale au cours de la vie sont associés à la mortalité² mais aussi à différents événements de santé. Ainsi, une étude récente publiée en 2019 sur un échantillon d'afro-américains de la *Jackson Heart Study* montre qu'un SSE favorable pendant l'enfance est associé à de plus faibles prévalence et incidence de l'HTA à l'âge adulte²⁰. L'une des hypothèses avancées concerne les comportements de santé favorables (suivi médical régulier, choix alimentaires, pratique d'une activité physique, etc) qui, appris pendant l'enfance dans un environnement socioéconomique privilégié, se poursuivent à l'âge adulte, contribuant ainsi à une plus faible prévalence / incidence de l'HTA dans ces groupes de population. Le poids de naissance et la durée de l'allaitement constituent également des pistes d'explication. Enfin, l'environnement de vie à l'âge adulte pourrait aussi moduler l'association entre environnement socioéconomique défavorable pendant l'enfance et sur-risque d'évènements de santé défavorables chez l'adulte²¹. D'autre part, une trajectoire socioéconomique ascendante est associée à une plus faible incidence de l'HTA à l'âge adulte²⁰. L'adoption d'une meilleure observance thérapeutique et de comportements optimaux en matière de santé pourrait en partie expliquer cette observation.

Ces résultats soulignent l'importance de l'intégration de mesures socioéconomiques « vie entière » dans les futurs travaux de recherche, mesures qui pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant les inégalités sociales dans l'HTA.

b. Les déterminants comportementaux et anthropométrique

Les limites associées aux estimations des facteurs comportementaux sont présentées dans la section I de ce chapitre.

Dans nos études, la contribution de l'IMC à expliquer les variations géographiques et sociales de l'HTA est importante. C'est pourquoi les actions de prévention visant à réduire l'IMC semblent stratégiquement pertinentes et utiles, quel que soit le profil socioéconomique et le sexe ou l'âge. En effet, le surpoids et l'obésité sont déjà observés chez les enfants scolarisés en maternelle en France : respectivement 8,4% et 3,5 % des enfants scolarisés en grande section de maternelle en 2012-2013 étaient en surpoids et obèses à 6 ans²². Chez les adolescents, 13% et 5% des élèves scolarisés en classe de troisième en 2017 sont respectivement en surpoids et obèses, et la part d'adolescents obèses a augmenté entre 2009 et 2017 (3,8 % en 2009 contre 5,2 % en 2017)²³. Par ailleurs, ces tendances sont plus marquées chez les filles que chez les garçons, et chez les enfants d'ouvriers que chez les enfants de cadres. D'autre part, l'étude ObéPi montre que la part des adultes obèses a presque doublé en 15 ans, passant de 8,5% en 1997 à 15% en 2012²⁴. Ainsi, au-delà de son rôle dans la prévention (absolue) de l'HTA et plus largement des maladies cardiovasculaires, la prévention du surpoids et de l'obésité a aussi un rôle à jouer dans la réduction des inégalités. Pour ce deuxième point, il semble plus approprié et efficace d'opérer une transformation structurelle de l'environnement en prenant en compte le contexte socioculturel, plutôt que de s'appuyer uniquement sur la capacité (volonté) individuelle à changer son comportement²⁵. De plus, l'identification de fenêtres temporelles propices au changement de comportement pourrait permettre d'améliorer l'efficacité des mesures de prévention du surpoids et de l'obésité mises en place. Enfin, les moyens devraient être déployés à hauteur des besoins dans une logique d'universalisme proportionné. Par ailleurs, le risque cardiovasculaire global, incluant entre autres le niveau d'IMC, devrait être évalué dans le contexte du suivi de l'HTA.

2. Les déterminants connus et non mesurés de l'HTA

Au-delà des déterminants mentionnés ci-dessus, un certain nombre d'autres facteurs ont également été identifiés comme étant associés à l'HTA. Certains facteurs psychosociaux tels que le manque de reconnaissance au travail, les discriminations ou un niveau de stress élevé ont été associés à des niveaux de pression artérielle plus élevés²⁶. Plus généralement, un environnement physique, ergonomique, biologique et chimique défavorable de travail a été associé à une plus forte prévalence de l'HTA²⁷. Un faible capital social, qui regroupe des éléments tels qu'un nombre peu élevé de relations sociales ou le manque de cohésion sociale, a été associé à une plus forte prévalence de l'HTA^{28,29}. D'autre part, les caractéristiques du lieu de vie (pollution de l'air ou pollution sonore élevée, insécurité et violences) ont été associées à une plus forte prévalence de l'HTA^{30,31}.

Toutefois, nous n'avons pas pu prendre en compte ces facteurs dans les analyses présentées. Il est probable que l'intégration de ces déterminants dans les analyses aurait permis d'expliquer une plus grande part des variations de prévalence et d'incidence de l'HTA.

3. Les déterminants inconnus de l'HTA

Les résultats présentés dans ce travail suggèrent que l'ensemble des déterminants interconnectés sur le chemin causal de l'HTA n'a pas été identifié.

Les études d'incidence semblent pertinentes pour étudier les mécanismes qui conduisent à l'instauration d'une condition et permettre d'identifier de nouveaux facteurs causaux, qui sont autant de nouvelles pistes sur lesquelles agir pour réduire les inégalités. D'ailleurs, on peut penser que ces déterminants ne sont pas les mêmes aux différents âges de la vie. Ainsi, de telles études paraissent intéressantes à mener à la fois dans les populations jeunes, au sein desquelles les inégalités semblent déjà établies, mais aussi dans les populations plus âgées pour lesquelles le risque de mortalité par l'HTA ou par l'une de ses conséquences directes (l'AVC par exemple) est plus élevé. Les données de cohorte de naissance telle que ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance) ou EDEN (Etude des Déterminants pré et postnatals du développement de la santé de l'ENfant) pourraient être exploitées avec l'objectif d'identifier des leviers d'action précoces chez les enfants. Par ailleurs, les apports en provenance d'un domaine émergent, l'épigénétique, sur les processus biologiques par lesquels l'organisme « incorpore » son environnement social³² permettront sans doute de progresser dans ce domaine et d'améliorer la compréhension globale de cette chaîne causale complexe.

Ce travail souligne l'importance du SSE et de l'IMC comme déterminants majeurs de la prévalence et de l'incidence de l'HTA. Les pouvoirs publics en charge de mettre en place des actions de prévention de l'HTA devraient cibler la réduction du surpoids et de l'obésité mais également contextualiser leurs actions en fonction des caractéristiques et potentialités des lieux et des individus qu'ils visent. Enfin, le contexte socioéconomique des individus devrait également être intégré à la prise en charge médicale de l'HTA.

Finalement, le fait que différents mécanismes des inégalités sociales dans l'HTA puissent exister soutient la théorie des causes fondamentales des ISS défendue par Link et Phelan dès 1996³³. Cette théorie défend le fait que le SSE détermine l'état de santé, peu importants les mécanismes qui, à un moment donné ou dans un contexte donné, établissent ce lien. Ainsi, il semble que, bien qu'identifier les mécanismes sous-jacents des ISS et les médiateurs qui interviennent sur le chemin causal reste essentiel pour améliorer les connaissances dans le domaine et pour agir, cela ne suffise pas à comprendre la « cause des causes » des ISS³⁴, c'est-à-dire à comprendre pourquoi ces facteurs médiateurs sont socialement distribués³⁵. Ce constat est d'autant plus important que les pays à niveau de revenu faible

ou modéré, qui abritent une large part de la population mondiale, sont de plus en plus confrontés à la fois à l'augmentation des cas de maladies chroniques et au creusement des inégalités sociales. Il y a un réel besoin pour les chercheurs en santé publique à investiguer plus largement le champ de la recherche des causes fondamentales des ISS.

Jusqu'à ce point, notre discussion s'est articulée autour de la prévention de l'HTA, c'est-à-dire de l'ensemble des mesures qui pouvaient être prises pour reculer l'apparition de la condition. Cependant, une fois établie, la détection de l'HTA et les modalités de prise en charge (en particulier la mise sous traitement) et de suivi sont également des questions importantes. Tout d'abord, la prévalence de l'HTA est élevée et semble se maintenir au cours du temps autour de 30% sans diminuer, malgré l'amélioration des connaissances, l'identification de déterminants de l'HTA et la sensibilisation auprès du grand public par les organismes de santé. En effet, la prévalence rapportée dans l'étude ENNS était déjà de 31% en 2006. De plus, dans CONSTANCES, moins d'un individu sur deux sait qu'il est hypertendu (46%). La surestimation de la prévalence d'hypertendus due à une unique visite pour établir le diagnostic dans cette étude épidémiologique explique probablement qu'un certain nombre d'individus ignore leur HTA. Tout aussi alarmant, le contrôle de l'HTA est observé chez un individu hypertendu sur cinq (20%).

De plus, parmi les hypertendus identifiés à l'inclusion dans CONSTANCES, des inégalités existent encore entre groupes socioéconomiques lorsqu'on s'intéresse à l'HTA connue et l'HTA traitée. Chez les femmes, celles de plus bas niveau d'éducation ont moins souvent connaissance de leur HTA et sont moins souvent traitées pour leur HTA que les femmes de plus haut niveau d'éducation (associations significatives quelle que soit la tranche d'âge considérée). Chez les hommes, les inégalités sont moins marquées notamment dans les tranches d'âges extrêmes. Enfin, les inégalités entre groupes socioéconomiques dans l'HTA contrôlée ne sont pas marquées, ni chez les hommes ni chez les femmes (**Annexe 6**).

Renforcer la détection et améliorer le contrôle de cette affection chronique devraient constituer l'une des priorités des politiques publiques de prévention, d'autant que l'HTA est un déterminant avéré de plusieurs pathologies neuro-cardiovasculaires qui pèsent à la fois dans le fardeau des maladies mais également dans l'économie nationale. Nous n'avons pas vraiment pu aborder plus précisément ces aspects avec les données à disposition, cependant, il sera intéressant de suivre le devenir des participants détectés hypertendus lors de l'inclusion dans CONSTANCES.

III. Les différences entre hommes et femmes

La question de l'étude des différences entre hommes et femmes a émergé au cours de la thèse.

Tout d'abord, nous avons observé une prévalence de l'HTA plus élevée chez les hommes que chez les femmes en France (Chapitre 4) et ainsi confirmé ce qui avait déjà été démontré dans de précédentes études nationales^{36,37}. Par contre, l'incidence de l'HTA dans une population d'américains de 50 ans et plus était similaire chez les hommes et chez les femmes. Ceci suggère une évolution épidémiologique de la condition différente entre les deux genres, avec une augmentation du nombre de cas qui démarre à des âges a priori plus précoces chez les hommes.

Les analyses stratifiées des variations géographiques de prévalence de l'HTA ont montré des différences absolues plus élevées chez les hommes (liées à des taux de prévalence plus élevés) mais des différences relatives du même ordre de grandeur entre genres. Par ailleurs, les inégalités socioéconomiques de prévalence de l'HTA exprimées en termes relatifs sont apparues plus marquées chez les femmes que chez les hommes pour l'éducation, le niveau de revenu, et pour le FDep (tendance) malgré des inégalités absolues du même ordre de grandeur chez les hommes et les femmes. Ceci s'explique par un niveau global de prévalence de l'HTA plus élevé chez les hommes. Enfin, les inégalités socioéconomiques à la fois absolues et relatives d'incidence de l'HTA étaient plus importantes chez les femmes que chez les hommes pour les trois indicateurs (éducation, revenu et richesse).

Enfin, la contribution des facteurs comportementaux et anthropométrique n'était pas la même entre les hommes et les femmes. Ces paramètres, en particulier l'IMC, contribuent à expliquer plus largement les variations géographiques de prévalence de l'HTA chez les femmes tandis qu'ils expliquent une part plus importante des inégalités sociales d'incidence de l'HTA chez les hommes (contribution similaire aux inégalités sociales de prévalence de l'HTA).

L'existence de différences entre genres a été démontré pour de nombreuses pathologies. Si l'on regarde le domaine des maladies cardiovasculaires par exemple, il a été montré que les femmes sont moins à risque que les hommes jusqu'à l'âge de la ménopause environ mais que par la suite, leur risque augmente rapidement. D'ailleurs, ce sont les maladies cardiovasculaires qui occupent la première place des causes de décès chez les femmes en France. Malgré ce constat, peu d'études se sont intéressées à caractériser ces différences et à identifier des mécanismes spécifiques aux hommes et aux femmes, la littérature étant encore plus rare dans le domaine des inégalités dans l'HTA³⁸⁻⁴¹.

Certaines hypothèses biologiques ont été avancées pour tenter d'expliquer les différences entre hommes et femmes dans les mécanismes responsables de l'HTA, à savoir une réponse différente selon le sexe à l'angiotensine II (vasoconstricteur) sécrétée par le système rénine-angiotensine-aldostérone (mise en évidence par des transplantations de reins chez la souris), le rôle de la relaxine (vasodilatateur) qui serait plus fort chez les femmes, ainsi que le rôle du développement embryonnaire comme médiateur de l'HTA à l'âge adulte⁴². D'autre part, bien que les raisons de ces différences ne soient pas clairement

identifiées, plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer le lien entre un faible SSE et un risque accru d'HTA chez les femmes. En premier lieu, les facteurs comportementaux associés à un faible SSE peuvent affecter différemment les hommes et les femmes. Par exemple, un effet modificateur du genre dans la relation entre SSE et obésité a été retrouvé dans de nombreux pays, dont la France, où les inégalités éducationnelles dans l'obésité étaient plus prononcées chez les femmes⁴³. Ensuite, d'autres paramètres tels que les facteurs environnementaux³⁰, les relations et l'intégration sociales²⁸, les conditions de travail²⁷ ont été identifiés comme associés à l'HTA. Or il est possible que la nature et la force de ces associations varient entre les genres⁴⁴. En effet, l'expérience du stress au travail ou le bénéfice des relations sociales peuvent différer chez les hommes et les femmes. D'autres études intégrant ces variables explicatives sont nécessaires pour améliorer la connaissance des mécanismes causaux sous-tendant les inégalités sociales de l'HTA chez les hommes et chez les femmes. Des études qualitatives permettraient également de mieux approcher et caractériser ces différences.

Par ailleurs, des différences entre hommes et femmes existent également dans l'observance aux traitements antihypertenseurs, qui est un déterminant majeur du contrôle de l'HTA. Une étude conduite en parallèle de cette thèse sur les données de l'enquête FLAHS 2015 en France montre que l'observance est plus élevée chez les femmes (69% contre 58%, $P < 10^{-4}$). De plus, l'association inverse entre observance et nombre de comprimés antihypertenseurs est différente entre les hommes et les femmes : l'observance décroît sévèrement dès la prise deux comprimés chez les hommes tandis qu'elle décroît chez les femmes à partir de trois comprimés⁴⁵. L'article correspondant est présenté en **Annexe 7**.

Ainsi, en France ou dans le monde, les interventions visant à améliorer la détection et le contrôle de l'HTA ainsi que les programmes de prévention visant à diminuer la prévalence globale et les inégalités dans l'HTA doivent intégrer les spécificités liées au genre pour maximiser l'efficacité de leurs actions.

IV. Perspectives

A la suite de ce travail, les perspectives de recherche prioritaires nous semblent être les suivantes :

- Intégrer l'approche vie entière dans les analyses des inégalités sociales et territoriales de l'HTA. D'une part, le contexte socioéconomique pendant l'enfance ainsi que les trajectoires socioéconomiques au cours de la vie sont des déterminants majeurs de l'état de santé à l'âge adulte. Des analyses sur les données longitudinales de la cohorte CONSTANCES, en utilisant le niveau d'éducation des parents comme proxy du SSE pendant l'enfance seraient envisageables. D'autre part, le caractère néfaste pour la santé des comportements ou des facteurs environnementaux réside dans l'accumulation au cours de la vie, c'est donc un aspect clé à prendre en compte pour améliorer l'état des connaissances des mécanismes sous-tendant les inégalités dans l'HTA.
- Approfondir les recherches visant à identifier les mécanismes spécifiques des inégalités chez les hommes et chez les femmes. Les différences importantes observées dans ce travail en termes de développement de l'HTA, d'associations entre facteurs socioéconomiques et HTA et de contributions des facteurs comportementaux et anthropométriques à ces variations soulignent la nécessité d'intégrer les inégalités de genre dans les recherches sur les inégalités sociales dans le champ cardiovasculaire.
- Améliorer la caractérisation des déterminants de l'HTA et identifier de nouveaux déterminants. Au regard de la contribution modérée de ces facteurs comportementaux et anthropométrique, il serait nécessaire de conduire de nouvelles études d'abord pour estimer la contribution d'autres facteurs connus mais non mesurés dans ce travail (psychosociaux, environnementaux) aux disparités socioéconomiques dans l'HTA. Ensuite, l'utilisation des cohortes de naissance pourrait permettre d'identifier des déterminants précoces tandis que l'analyse des données longitudinales de CONSTANCES pourrait permettre d'établir des comparaisons internationales entre pays aux contextes socio-économico-culturels différents, par exemple entre la France et les Etats-Unis. A terme, il serait intéressant de comparer la forme, l'intensité et les mécanismes sous-tendant les inégalités sociales dans l'HTA entre ces deux pays. L'existence a priori de différences socioculturelles (par exemple l'alimentation) et de traditions qui influencent la façon dont les gens pensent et se comportent, pourrait s'illustrer par des chaînes de causalité qui varient entre la France et les États-Unis.

V. Conclusion générale

La prise en compte des déterminants identifiés et connus de l'HTA contribue à expliquer seulement partiellement les inégalités sociales et territoriales marquées de prévalence et d'incidence de l'HTA. De plus, des différences existent entre les hommes et les femmes en termes d'ampleur des inégalités et de forme d'association entre SSE, facteurs comportementaux et anthropométrique, et HTA.

Ces travaux de thèse contribuent à la littérature dans le domaine de l'épidémiologie sociale cardiovasculaire. En effet, la dernière étude s'intéressant aux variations géographiques de l'HTA en France date de 2005-07 (MONA-LISA) et incluait seulement trois départements³⁷. L'étude de données provenant de seize départements dans CONSTANCES est donc la première d'une telle ampleur en France et également la première à essayer d'expliquer ces différences. D'autre part, très peu d'études ont été menées sur les disparités socioéconomiques dans l'HTA en France^{36,40}. En population générale, seule l'étude ENNS (2006-07) avait montré une association entre éducation et HTA dans un échantillon d'environ 2300 individus. Cette association disparaissait chez les hommes après ajustement sur l'IMC et la consommation d'alcool, ce qui s'explique probablement par une faible puissance statistique³⁶. L'étude sur plusieurs dizaines de milliers de volontaires de CONSTANCES est la première à mettre en évidence une contribution partielle des facteurs comportementaux et anthropométrique aux inégalités sociales de prévalence de l'HTA dans le contexte français. D'autre part, les études d'incidence, et encore plus l'investigation des disparités socioéconomiques, restent rares car peu de sources de données rassemblent toutes les conditions pour permettre ce type d'exploration. Enfin, ces travaux soulignent la nécessité d'accorder une attention particulière aux inégalités entre hommes et femmes dans la lutte contre les inégalités sociales et territoriales de santé, inégalités encore trop peu prises en compte dans les recherches actuelles.

Ces travaux apportent de nouveaux éléments pour une meilleure identification des populations les plus vulnérables (femmes de faible SSE) et des leviers d'action efficaces (cibler l'IMC) lors de l'élaboration de programmes de prévention ou d'intervention ayant pour objectif la réduction des inégalités sociales et territoriales dans l'HTA. D'autres études sont nécessaires pour mieux caractériser les déterminants de l'HTA et comprendre les mécanismes qui sous-tendent ces inégalités mais également pour mieux comprendre la « cause des causes », c'est-à-dire l'existence même des inégalités sociales de santé. Les comparaisons internationales semblent constituer un axe de recherche pertinent pour essayer de répondre à ces questions.

Références – Chapitre 7

1. Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie Nationale de Santé 2018-2022. 2017.
2. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, et al. Association of Socioeconomic Position With Health Behaviors and Mortality. *JAMA*. 2010;**303**(12):1159-66.
3. DREES, Santé Publique France. L'état de santé de la population en France. 2017.
4. Atallah A, Carrère P, Atallah V, Inamo J. Différences de prise en charge de l'HTA entre la métropole et les DOM-ROM. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2019;**68**(4):260-3.
5. Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ. Advances in Blood Pressure Genomics. *Circ Res*. 2013;**112**(10):1365-79.
6. He FJ, Burnier M, MacGregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2011;**32**(24):3073-80.
7. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;**392**(10161):2288-97.
8. Huq S. Variations of Blood Pressure Across Educational Level in France: Role of Diet. Under the supervision of O. Grimaud. Rennes: EHESP; 2019.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;**39**(33):3021-104.
10. Avendano Mauricio, Glymour M. Maria. Stroke Disparities in Older Americans. *Stroke*. 2008;**39**(5):1533-40.
11. Demakakos P, Biddulph JP, Bobak M, Marmot MG. Wealth and mortality at older ages: a prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2016;**70**(4):346.
12. Lang Thierry, de Gaudemaris Régis, Chatellier Gilles, Hamici Lynda, Diène Eloi, the Epidemiology Group of the Société Française d'Hypertension Artérielle and the IHPAF Working Physicians Group. Prevalence and Therapeutic Control of Hypertension in 30 000 Subjects in the Workplace. *Hypertension*. 2001;**38**(3):449-54.
13. Williams RB. How Does Lower Education Get Inside the Body to Raise Blood Pressure? What Can We Do to Prevent This? *Hypertension*. 2010;**55**(3):617-8.
14. Schwartz S, Diez-Roux AV. Commentary: causes of incidence and causes of cases - a Durkheimian perspective on Rose. *Int J Epidemiol*. 2001;**30**(3):435-9.
15. Qi Y, Koster A, van Boxtel M, Köhler S, Schram M, Schaper N, et al. Adulthood Socioeconomic Position and Type 2 Diabetes Mellitus—A Comparison of Education, Occupation, Income, and Material Deprivation: The Maastricht Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; **16**(8). pii: E1435.
16. Chandola T, Bartley M, Wiggins R, Schofield P. Social inequalities in health by individual and household measures of social position in a cohort of healthy people. *J Epidemiol Community Health*. 2003;**57**(1):56-62.

17. Geyer S, Hemström Ö, Peter R, Vågerö D. Education, income, and occupational class cannot be used interchangeably in social epidemiology. Empirical evidence against a common practice. *J Epidemiol Community Health*. 2006;**60**(9):804-10.
18. Geyer S, Peter R. Income, occupational position, qualification and health inequalities--competing risks? (comparing indicators of social status). *J Epidemiol Community Health*. 2000;**54**(4):299-305.
19. Duncan GJ, Daly MC, McDonough P, Williams DR. Optimal Indicators of Socioeconomic Status for Health Research. *Am J Public Health*. 2002;**92**(7):1151-7.
20. Glover LM, Cain-Shields LR, Wyatt SB, Gebreab SY, Diez-Roux AV, Sims M. Life Course Socioeconomic Status and Hypertension in African American Adults: The Jackson Heart Study. *Am J Hypertens*. 2020;**33**(1):84-91.
21. Slopen N, Non A, Williams DR, Roberts AL, Albert MA. Childhood adversity, adult neighborhood context, and cumulative biological risk for chronic diseases in adulthood. *Psychosom Med*. 2014;**76**(7):481-9.
22. Moisy M (DREES). Poids à la naissance et origine sociale : qui sont les enfants les plus exposés au surpoids et à l'obésité ? Etudes et Résultats n°1045. 2017.
23. Guignon N (DREES). En 2017, des adolescents plutôt en meilleure santé physique mais plus souvent en surcharge pondérale. Etudes et Résultats n°1122. 2019.
24. ObÉpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Paris: Inserm/Kantar Health/Roche; 2012. Disponible sur: <http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html> [consulté le 28 octobre 2019]
25. Capewell S, Graham H. Will Cardiovascular Disease Prevention Widen Health Inequalities? *PLoS Med*. 2010;**7**(8):e1000320.
26. Mendelson T, Thurston RC, Kubzansky LD. Affective and cardiovascular effects of experimentally-induced social status. *Health Psychol*. 2008;**27**(4):482-9.
27. Rehkopf DH, Modrek S, Cantley LF, Cullen MR. Social, Psychological, And Physical Aspects Of The Work Environment Could Contribute To Hypertension Prevalence. *Health Aff (Millwood)*. 2017;**36**(2):258-65.
28. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Curr Hypertens Rep*. 2014;**16**(10):483.
29. Liu M-Y, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;**39**(6):573-80.
30. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. "Environmental Hypertensionology" The Effects of Environmental Factors on Blood Pressure in Clinical Practice and Research: Effects of Environmental Factors on BP. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;**13**(11):836-42.
31. Mujahid MS, Diez-Roux AV, Cooper RC, Shea S, Williams DR. Neighborhood Stressors and Race/Ethnic Differences in Hypertension Prevalence (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Hypertens*. 2011;**24**(2):187-93.
32. Kelly-Irving M, Delpierre C, Lang T. Épigénétique sociale, épidémiologie biographique et inégalités sociales de santé : une invitation à la prévention multifactorielle ? *Actualité et dossier en santé publique (ADSP)*. 2014;**86**:49-51.

33. Link BG, Phelan JC. Understanding sociodemographic differences in health - the role of fundamental social causes. *Am J Public Health*. 1996;**86**(4):471-3.
34. Rose G. Sick Individuals and Sick Populations. *Int J Epidemiol*. 1985;**14**(1):32-8.
35. Kaplan GA. Going Back To Understand the Future: Socioeconomic Position and Survival after Myocardial Infarction. *Ann Intern Med*. 2006;**144**(2):137-9.
36. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, Castetbon K, et al. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *Bull Epidemiol Hebd*. 2008;**49**:478-483.
37. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Ruidavets J-B, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens*. 2011;**29**(1):43-50.
38. Alves RFS, Faerstein E. Educational inequalities in hypertension: complex patterns in intersections with gender and race in Brazil. *Int J Equity Health*. 2016;**15**(1):146.
39. Baek T-H, Lee H-Y, Lim N-K, Park H-Y. Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension incidence: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health*. 2015;15.
40. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cancès V, Maître A, et al. Socioeconomic Inequalities in Hypertension Prevalence and Care: The IHPAF Study. *Hypertension*. 2002;**39**(6):1119-25.
41. Dalstra J, Kunst A, Borrell C, Breeze E, Cambois E, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol*. 2005;**34**(2):316-26.
42. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;**27**(3):176-81.
43. Mackenbach JP, Roskam A-JR, Schaap MM, Menvielle G. Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *N Engl J Med*. 2008;**358**(23):2468-81.
44. Clougherty JE, Eisen EA, Slade MD, Kawachi I, Cullen MR. Gender and sex differences in job status and hypertension. *Occup Environ Med*. 2011;**68**(1):16-23.
45. Lefort M, Neufcourt L, Pannier B, Vaïsse B, Bayat S, Grimaud O, et al. Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS). *J Clin Hypertens*. 2018;**20**(10):1496-503.

Bibliographie générale

- Ali, M. K., Bhaskarapillai, B., Shivashankar, R., Mohan, D., Fatmi, Z. A., Pradeepa, R., et al. (2016). Socioeconomic status and cardiovascular risk in urban South Asia: The CARRS Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, *23*, 408-419.
- Alpérovitch, A., Lacombe, J.-M., Hanon, O., Dartigues, J.-F., Ritchie, K., Ducimetière, P., & Tzourio, C. (2009). Relationship Between Blood Pressure and Outdoor Temperature in a Large Sample of Elderly Individuals: The Three-City Study. *Archives of Internal Medicine*, *169*, 75-80.
- Alves, R. F. S., & Faerstein, E. (2016). Educational inequalities in hypertension: Complex patterns in intersections with gender and race in Brazil. *International Journal for Equity in Health*, *15*, 146.
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., et al. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *140*, e596-e646.
- Atallah, A., Carrère, P., Atallah, V., & Inamo, J. (2019). Différences de prise en charge de l'HTA entre la métropole et les DOM-ROM. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, *68*, 260-263.
- Atallah, A., Kelly-Irving, M., Ruidavets, J.-B., de Gaudemaris, R., Inamo, J., & Lang, T. (2008). Prévalence et prise en charge de l'hypertension artérielle en Guadeloupe, France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, *49-50*, 486-489.
- Avendano, M., & Glymour, M. M. (2008). Stroke Disparities in Older Americans. *Stroke*, *39*, 1533-1540.
- Babu, G. R., Jotheeswaran, A., Mahapatra, T., Mahapatra, S., Kumar, A., Detels, R., & Pearce, N. (2014). Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Occupational and Environmental Medicine*, *71*, 220-227.
- Baek, T.-H., Lee, H.-Y., Lim, N.-K., & Park, H.-Y. (2015). Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension incidence: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *BMC Public Health*, *15*.
- Baron, R., & Kenny, D. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, *51*, 1173-1182.
- Bauer, D. J. (2009). A Note on Comparing the Estimates of Models for Cluster-Correlated or Longitudinal Data with Binary or Ordinal Outcomes. *Psychometrika*, *74*, 97-105.
- Beckfield, J., Olafsdottir, S., & Bakhtiari, E. (2013). Health Inequalities in Global Context. *American Behavioral Scientist*, *57*, 1014-1039.
- Beevers, G. (2001). ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *322*, 912-916.
- Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*, *271*, 840-844.
- Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., et al. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *139*, e56-e528.
- Benmarhnia, T., & McKinnon, B. (2019). Les mesures de l'équité. Un exemple d'intervention de gratuité des soins obstétricaux. In *Évaluation des interventions de santé mondiale. Méthodes*

- avancées*. (Sous la direction de V Ridde et C Dagenais, pp. 283-309). Québec / Marseille: Éditions science et bien commun / IRD Éditions.
- Ben-Shlomo, Y., & Kuh, D. (2002). A life course approach to chronic disease epidemiology: Conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *International Journal of Epidemiology*, *31*, 285-293.
- Benzeval, M., Green, M. J., & Leyland, A. H. (2011). Do social inequalities in health widen or converge with age? Longitudinal evidence from three cohorts in the West of Scotland. *BMC Public Health*, *11*, 947.
- Blacher, J., Halimi, J.-M., Hanon, O., Mourad, J.-J., Pathak, A., Schnebert, B., & Girerd, X. (2013). Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Recommandations 2013 de la Société française d'hypertension artérielle. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, *62*, 132-138.
- Blacher, J., Levy, B. I., Mourad, J.-J., Safar, M. E., & Bakris, G. (2016). From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: Hypertension in the 21st century. *The Lancet*, *388*, 530-532.
- Black, D., Morris, J., Smith, C., & Townsend, P. (1980). *Inequalities in Health: Report of a Working Party*. London: Department of Health and Social Security.
- Black, M. H., Zhou, H., Sacks, D. A., Dublin, S., Lawrence, J. M., Harrison, T. N., & Reynolds, K. (2016). Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *Journal of Hypertension*, *34*, 728-735.
- Blanpain, N. (2018). L'espérance de vie par niveau de vie : Chez les hommes, 13 ans d'écart entre les plus aisés et les plus modestes. *Insee première N° 1687*.
- Bonsergent, E., Agrinier, N., Thilly, N., Tessier, S., Legrand, K., Lecomte, E., et al. (2013). Overweight and Obesity Prevention for Adolescents: A Cluster Randomized Controlled Trial in a School Setting. *American Journal of Preventive Medicine*, *44*, 30-39.
- Brindel, P., Hanon, O., Dartigues, J.-F., Ritchie, K., Lacombe, J.-M., Ducimetière, P., et al. (2006). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: The Three City study. *Journal of Hypertension*, *24*, 51-58.
- Brondolo, E., Love, E. E., Pencille, M., Schoenthaler, A., & Ogedegbe, G. (2011). Racism and Hypertension: A Review of the Empirical Evidence and Implications for Clinical Practice. *American Journal of Hypertension*, *24*, 518-529.
- Brook, R. D. (2007). Why Physicians Who Treat Hypertension Should Know More About Air Pollution. *The Journal of Clinical Hypertension*, *9*, 629-635.
- Brook, R. D., Weder, A. B., & Rajagopalan, S. (2011). "Environmental Hypertensionology" The Effects of Environmental Factors on Blood Pressure in Clinical Practice and Research: Effects of Environmental Factors on BP. *The Journal of Clinical Hypertension*, *13*, 836-842.
- Brown, T. H., Richardson, L. J., Hargrove, T. W., & Thomas, C. S. (2016). Using Multiple-hierarchy Stratification and Life Course Approaches to Understand Health Inequalities: The Intersecting Consequences of Race, Gender, SES, and Age. *Journal of Health and Social Behavior*, *57*, 200-222.
- Bruce, N. G., Cook, D. G., Shaper, A. G., & Thomson, A. G. (1990). Geographical variations in blood pressure in British men and women. *Journal of Clinical Epidemiology*, *43*, 385-398.
- Brummett, B. H., Babyak, M. A., Siegler, I. C., Shanahan, M., Harris, K. M., Elder, G. H., & Williams, R. B. (2011). Systolic Blood Pressure, Socioeconomic Status, and Biobehavioral Risk Factors in a Nationally Representative US Young Adult Sample. *Hypertension*, *58*, 161-166.
- Bruno, R. M., Faconti, L., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2015). Birth weight and arterial hypertension: *Current Opinion in Cardiology*, *1*.

- Bugliari, D., Campbell, N., Chan, C., Hayden, O., Hayes, J., Hurd, M., et al. (2018). *RAND HRS Longitudinal File 2014 (v2) Documentation*. RAND Center for the Study of Aging.
- Buhmann, B., Rainwater, L., Schmaus, G., & Smeeding, T. (1988). Equivalence scales, well-being, inequality and poverty: Sensitivity estimates across ten countries using the Luxembourg Income Study (LIS) data base. *The Review of Income and Wealth*, *34*, 115-142.
- Busingye, D., Arabshahi, S., Subasinghe, A. K., Evans, R. G., Riddell, M. A., & Thrift, A. G. (2014). Do the socioeconomic and hypertension gradients in rural populations of low- and middle-income countries differ by geographical region? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, *43*, 1563-1577.
- Cambois, E., Laborde, C., & Robine, J.-M. (2008). La « double peine » des ouvriers : Plus d'années d'incapacité au sein d'une vie plus courte. *Population & Sociétés*, *441*.
- Capewell, S., & Graham, H. (2010). Will Cardiovascular Disease Prevention Widen Health Inequalities? *PLOS Medicine*, *7*, e1000320.
- Carretero, O. A., & Oparil, S. (2000). Essential Hypertension: Part I: Definition and Etiology. *Circulation*, *101*, 329-335.
- Carstairs, V. (1995). Deprivation indices: Their interpretation and use in relation to health. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *49*, S3-8.
- Chaix, B., Bean, K., Leal, C., Thomas, F., Havard, S., Evans, D., et al. (2010). Individual/Neighborhood Social Factors and Blood Pressure in the RECORD Cohort Study: Which Risk Factors Explain the Associations? *Hypertension*, *55*, 769-775.
- Chaix, B., Boëlle, P.-Y., Guilbert, P., & Chauvin, P. (2005). Area-level determinants of specialty care utilization in France: A multilevel analysis. *Public Health*, *119*, 97-104.
- Chaix, B., & Chauvin, P. (2002). L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : Une revue de la littérature. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, *50*, 489-499.
- Chaix, B., Ducimetière, P., Lang, T., Haas, B., Montaye, M., Ruidavets, J.-B., et al. (2008). Residential environment and blood pressure in the PRIME Study: Is the association mediated by body mass index and waist circumference? *Journal of Hypertension*, *26*, 1078-1084.
- Chandola, T., Bartley, M., Wiggins, R., & Schofield, P. (2003). Social inequalities in health by individual and household measures of social position in a cohort of healthy people. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *57*, 56.
- Chasan-Taber, L., Willett, W. C., Manson, J. E., Spiegelman, D., Hunter, D. J., Curhan, G., et al. (1996). Prospective Study of Oral Contraceptives and Hypertension Among Women in the United States. *Circulation*, *94*, 483-489.
- Chen, V., Ning, H., Allen, N., Kershaw, K., Khan, S., Lloyd-Jones, D. M., & Wilkins, J. T. (2019). Lifetime Risks for Hypertension by Contemporary Guidelines in African American and White Men and Women. *JAMA Cardiology*, *4*, 455.
- Chow, C. K. (2013). Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*, *310*, 959.
- Clark, L., Denby, L., Pregibon, D., Harshfield, G., Pickering, T., Blank, S., & Laragh, J. (1987). A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *Journal of Chronic Diseases*, *40*, 671-681.
- Claudel, S. E., Adu-Brimpong, J., Banks, A., Ayers, C., Albert, M. A., Das, S. R., et al. (2018). Association between neighborhood-level socioeconomic deprivation and incident hypertension: A longitudinal analysis of data from the Dallas heart study. *American Heart Journal*, *204*, 109-118.

- Clougherty, J. E., Eisen, E. A., Slade, M. D., Kawachi, I., & Cullen, M. R. (2011). Gender and sex differences in job status and hypertension. *Occupational and Environmental Medicine*, *68*, 16-23.
- Clougherty, J. E., Eisen, E. A., Slade, M. D., Kawachi, I., & Cullen, M. R. (2009). Workplace status and risk of hypertension among hourly and salaried aluminum manufacturing employees. *Social Science & Medicine*, *68*, 304-313.
- Cois, A., & Ehrlich, R. (2014). Analysing the socioeconomic determinants of hypertension in South Africa: A structural equation modelling approach. *BMC Public Health*, *14*.
- Colhoun, H., Hemingway, H., & Poulter, N. (1998). Socio-economic status and blood pressure: An overview analysis. *Journal of Human Hypertension*, *12*, 91-110.
- Cologne, J., Hsu, W.-L., Abbott, R. D., Ohishi, W., Grant, E. J., Fujiwara, S., & Cullings, H. M. (2012). Proportional hazards regression in epidemiologic follow-up studies: An intuitive consideration of primary time scale. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *23*, 565-573.
- Comité français de lutte contre l'HTA (CFLHTA). (2009). *FLAHS 2009 : Les chiffres de l'hypertension; l'âge des artères; les traitements de l'HTA*.
- Commenges, D., & Jacqmin-Gadda, H. (2015). Analyse des données de survie. In *LMD Maths. Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie* (416 p.). De Boeck Supérieur.
- Commission on Social Determinants of Health (CSDH). (2008). *Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health*. Geneva: World Health Organization.
- Conen, D., Glynn, R. J., Ridker, P. M., Buring, J. E., & Albert, M. A. (2009). Socioeconomic status, blood pressure progression, and incident hypertension in a prospective cohort of female health professionals. *European Heart Journal*, *30*, 1378-1384.
- Conroy, R., Pyörälä, K., Fitzgerald, A., Sans, S., Menotti, A., De Backer, G., et al. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *European Heart Journal*, *24*, 987-1003.
- Cooney, M. T., Dudina, A. L., & Graham, I. M. (2009). Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, *54*, 1209-1227.
- Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, *2*, e004473.
- Cornoni-Huntley, J., LaCroix, A. Z., & Havlik, R. J. (1989). Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of Internal Medicine*, *149*, 780-788.
- Corrao, G., Parodi, A., Nicotra, F., Zambon, A., Merlino, L., Cesana, G., & Mancia, G. (2011). Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*, *29*, 610-618.
- Cox, D. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, *34*, 187-220.
- Cozier, Y. C., Palmer, J. R., Horton, N. J., Fredman, L., Wise, L. A., & Rosenberg, L. (2007). Relation Between Neighborhood Median Housing Value and Hypertension Risk Among Black Women in the United States. *American Journal of Public Health*, *97*, 718-724.
- Cuffee, Y., Ogedegbe, C., Williams, N. J., Ogedegbe, G., & Schoenthaler, A. (2014). Psychosocial Risk Factors for Hypertension: An Update of the Literature. *Current Hypertension Reports*, *16*, 483.
- D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation*, *117*, 743-753.

- Dalstra, J., Kunst, A., Borrell, C., Breeze, E., Cambois, E., Costa, G., et al. (2005). Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases: An overview of eight European countries. *International Journal of Epidemiology*, *34*, 316-326.
- Danaei, G., Finucane, M. M., Lin, J. K., Singh, G. M., Paciorek, C. J., Cowan, M. J., et al. (2011). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5·4 million participants. *The Lancet*, *377*, 568-577.
- Dang Tran, P., Leclerc, A., Chastang, J. F., & Goldberg, M. (1998). Regional disparities in cardiovascular risk factors in France: A five-year analysis of the GAZEL cohort. *European Journal of Epidemiology*, *14*, 535-543.
- Dannenberg, A. L., Garrison, R. J., & Kannel, W. B. (1988). Incidence of hypertension in the Framingham Study. *American Journal of Public Health*, *78*, 676-679.
- de Gaudemaris, R., Lang, T., Chatellier, G., Larabi, L., Lauwers-Cancès, V., Maître, A., & Diène, E. (2002). Socioeconomic Inequalities in Hypertension Prevalence and Care: The IHPAF Study. *Hypertension*, *39*, 1119-1125.
- de Mestral, C., & Stringhini, S. (2017). Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: An Update. *Current Cardiology Reports*, *19*, 115.
- de Saint Pol, T. (2009). Evolution of obesity by social status in France, 1981-2003. *Economics and Human Biology*, *7*, 398-404.
- Dehghan, M., Mente, A., Rangarajan, S., Sheridan, P., Mohan, V., Iqbal, R., et al. (2018). Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *The Lancet*, *392*, 2288-2297.
- Demakakos, P., Biddulph, J. P., Bobak, M., & Marmot, M. G. (2016). Wealth and mortality at older ages: A prospective cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *70*, 346.
- Denolle, T., Asmar, R., Bobrie, G., Boivin, J.-M., Girerd, X., Antakly-Hanon, Y., et al. (2018). *Recommandation de la Société Française d'HyperTension Artérielle (SFHTA) : Mesure de la pression artérielle*.
- Di Giosia, P., Giorgini, P., Stamerra, C. A., Petrarca, M., Ferri, C., & Sahebkar, A. (2018). Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Current Atherosclerosis Reports*, *20*, 13.
- Diderichsen, F., Evans, T., & Whitehead, M. (2001). The social basis of disparities in health. In *Challenging inequities in health*. New York: Oxford University Press.
- Diederichs, C., & Neuhauser, H. (2014). Regional variations in hypertension prevalence and management in Germany: Results from the German Health Interview and Examination Survey (DEGS1). *Journal of Hypertension*, *32*, 1405-1414.
- Diez-Roux, A. V. (2004). Estimating neighborhood health effects: The challenges of causal inference in a complex world. *Social Science & Medicine*, *58*, 1953-1960.
- Diez-Roux, A. V., Chambless, L., Merkin, S. S., Arnett, D., Eigenbrodt, M., Nieto, F. J., et al. (2002). Socioeconomic Disadvantage and Change in Blood Pressure Associated With Aging. *Circulation*, *106*, 703-710.
- Diez-Roux, A. V., Mujahid, M. S., Hirsch, J. A., Moore, K., & Moore, L. V. (2016). The impact of neighborhoods on cardiovascular risk: The MESA Neighborhood Study. *Global Heart*, *11*, 353-363.
- Diez-Roux, A. V. (2001). Investigating Neighborhood and Area Effects on Health. *American Journal of Public Health*, *91*, 1783-1789.

- Diez-Roux, A.V., Kiefe, C. I., Jacobs, D. R., Haan, M., Jackson, S. A., Nieto, F. J., et al. (2001). Area Characteristics and Individual-Level Socioeconomic Position Indicators in Three Population-Based Epidemiologic Studies. *Annals of Epidemiology*, *11*, 395-405.
- Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), & Santé Publique France. (2017). *L'état de santé de la population en France*.
- Doménech, M., Roman, P., Lapetra, J., García de la Corte, F. J., Sala-Vila, A., de la Torre, R., et al. (2014). Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids: One-Year Randomized, Clinical Trial. *Hypertension*, *64*, 69-76.
- Dong, W., Colhoun, H. M., & Poulter, N. R. (1997). Blood pressure in women using oral contraceptives: Results from the Health Survey for England 1994. *Journal of Hypertension*, *15*, 1063-1068.
- Duncan, G. J., Daly, M. C., McDonough, P., & Williams, D. R. (2002). Optimal Indicators of Socioeconomic Status for Health Research. *American Journal of Public Health*, *92*, 1151-1157.
- Duncan, M. S., Freiberg, M. S., Greevy, R. A., Kundu, S., Vasan, R. S., & Tindle, H. A. (2019). Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*, *322*, 642.
- Dwyer-Lindgren, L., Bertozzi-Villa, A., Stubbs, R. W., Morozoff, C., Mackenbach, J. P., van Lenthe, F. J., et al. (2017). Inequalities in Life Expectancy Among US Counties, 1980 to 2014: Temporal Trends and Key Drivers. *JAMA Internal Medicine*, *177*, 1003.
- Elliott, P., Stamler, J., Nichols, R., Dyer, A. R., Stamler, R., Kesteloot, H., & Marmot, M. (1996). Intersalt revisited: Further analyses of 24-hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *312*, 1249-1253.
- Empana, J., Tafflet, M., Escolano, S., Vergnaud, A., Bineau, S., Ruidavets, J., et al. (2011). Predicting CHD risk in France: A pooled analysis of the D.E.S.I.R., Three City, PRIME, and SU.VI.MAX studies. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, *18*, 175-185.
- Estaquio, C., Kesse-Guyot, E., Deschamps, V., Bertrais, S., Dauchet, L., Galan, P., et al. (2009). Adherence to the French Programme National Nutrition Santé Guideline Score Is Associated with Better Nutrient Intake and Nutritional Status. *Journal of the American Dietetic Association*, *109*, 1031-1041.
- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., et al. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *387*, 957-967.
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. (2013). *Health & Growth—Evidence Compendium*. Disponible sur <https://authorzilla.com/7Lwjm/health-growth-evidence-compendium-efpia.html>
- Fagard, R. H., & De Cort, P. (2010). Orthostatic Hypotension Is a More Robust Predictor of Cardiovascular Events Than Nighttime Reverse Dipping in Elderly. *Hypertension*, *56*, 56-61.
- Fan, A. Z., Strasser, S. M., Zhang, X., Fang, J., & Crawford, C. G. (2015). State Socioeconomic Indicators and Self-Reported Hypertension Among US Adults, 2011 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Preventing Chronic Disease*, *12*, 140353.
- Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., et al. (2014). Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *383*, 245-255.
- Ferrannini, E., & Cushman, W. C. (2012). Diabetes and hypertension: The bad companions. *The Lancet*, *380*, 601-610.
- Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Anderson, H. R., Bhutta, Z. A., Biryukov, S., et al. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural,

- environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015. *The Lancet*, 388, 1659–724.
- Forouzanfar, M. H., Liu, P., Roth, G. A., Ng, M., Biryukov, S., Marczak, L., et al. (2017). Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*, 317, 165.
- French biomedicine agency. (2013). *Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN)—Annual report*.
- Gabet, A., Lamarche-Vadel, A., Chin, F., & Olié, V. (2014). Disparités régionales de la mortalité prématurée par maladie cardiovasculaire en France (2008-2010) et évolutions depuis 2000-2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 430-438.
- Gakidou, E., Afshin, A., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., et al. L. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390, 1345-1422.
- Galobardes, B. (2006a). Indicators of socioeconomic position (part 1). *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60, 7-12.
- Galobardes, B. (2006b). Indicators of socioeconomic position (part 2). *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60, 95-101.
- Galobardes, B., Morabia, A., & Bernstein, M. S. (2001). Diet and socioeconomic position: Does the use of different indicators matter? *International Journal of Epidemiology*, 30, 334-340.
- Galobardes, B., Smith, G. D., & Lynch, J. W. (2006). Systematic Review of the Influence of Childhood Socioeconomic Circumstances on Risk for Cardiovascular Disease in Adulthood. *Annals of Epidemiology*, 16, 91-104.
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388, 1659-724.
- Geldsetzer, P., Manne-Goehler, J., Theilmann, M., Davies, J. I., Awasthi, A., Vollmer, S., et al. (2018). Diabetes and Hypertension in India: A Nationally Representative Study of 1.3 Million Adults. *JAMA Internal Medicine*, 178, 363-372.
- Geyer, S., & Peter, R. (2000). Income, occupational position, qualification and health inequalities—Competing risks? (Comparing indicators of social status). *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54, 299-305.
- Geyer, S., Hemström, Ö., Peter, R., & Vågerö, D. (2006). Education, income, and occupational class cannot be used interchangeably in social epidemiology. Empirical evidence against a common practice. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60, 804.
- Giedrimiene D., & King R. (2017). Abstract 207: Burden of Cardiovascular Disease (CVD) on Economic Cost. Comparison of Outcomes in US and Europe. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 10, A207-A207.
- Gill, R., & Schumacher, M. (1987). A simple test for the proportional hazards assumption. *Biometrika*, 74, 289-300.
- Girerd, X. (2017). *Etude HTA FLAHS 2017—Traitements de l'hypertension*. Disponible sur http://www.comitehta.org/wp-content/uploads/2018/01/FLAHS2017_Diapo.pdf
- Girerd, X., Hanon, O., Pannier, B., Mourad, J. J., & Vaisse, B. (2016). Déterminants de l'hypertension artérielle contrôlée chez les sujets traités par antihypertenseurs en France : Enquête FLAHS 2015. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 65, 219-222.

- Girerd, X., Hanon, O., Pannier, B., Vaïsse, B., & Mourad, J.-J. (2013). Évolution dans l'usage des traitements antihypertenseurs en France entre 2002 et 2012 : Enquêtes FLAHS. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, *62*, 210-214.
- Girerd, X., Hanon, O., & Vaïsse, B. (2018). Évolutions dans la prise en charge de l'HTA et des facteurs de risque cardio-vasculaire en France entre 2007 et 2017. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, *202*, 1541-1548.
- Glover, L. M., Cain-Shields, L. R., Wyatt, S. B., Gebreab, S. Y., Diez-Roux, A. V., & Sims, M. (2020). Life Course Socioeconomic Status and Hypertension in African American Adults: The Jackson Heart Study. *American Journal of Hypertension*, *33*, 84-91.
- Glymour, M., & Greenland, S. (2008). Causal diagrams. In K. J. Rothman, S. Greenland and T. L. Lash (Eds.), *Modern Epidemiology* (3rd edition, pp. 183-209). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., et al. (2013). Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *127*, e6-e245.
- Godet-Mardirossian, H., Girerd, X., Vernay, M., Chamontin, B., Castetbon, K., & de Peretti, C. (2012). Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *European Journal of Preventive Cardiology*, *19*, 213-220.
- Godet-Thobie, H., Vernay, M., Noukpoape, A., Salanave, B., Malon, A., Castetbon, K., & de Peretti, C. (2008). Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, *49*, 478–483.
- Gorostegi-Anduaga, I., Corres, P., MartinezAguirre-Betolaza, A., Pérez-Asenjo, J., Aispuru, G. R., Fryer, S. M., & Maldonado-Martín, S. (2018). Effects of different aerobic exercise programmes with nutritional intervention in sedentary adults with overweight/obesity and hypertension: EXERDIET-HTA study. *European Journal of Preventive Cardiology*, *25*, 343-353.
- Gottesman, R. F., Albert, M. S., Alonso, A., Coker, L. H., Coresh, J., Davis, S. M., et al. (2017). Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurology*, *74*, 1246.
- Graham, H. (2002). Building an inter-disciplinary science of health inequalities: The example of lifecourse research. *Social Science & Medicine*, *55*, 2005-2016.
- Graunt, J. (1662). *Natural and Political Observations Made Upon the Bills of Mortality*. London.
- Greenland, S., Pearl, J., & Robins, J. M. (1999). Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *10*, 37-48.
- Greenland, Sander. (1987). Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *American Journal of Epidemiology*, *125*, 761-768.
- Grotto, I., Huerta, M., & Sharabi, Y. (2008). Hypertension and socioeconomic status. *Current Opinion in Cardiology*, *23*, 335–339.
- Guichard, A., & Potvin, L. (2010). Pourquoi s'intéresser aux inégalités sociales de santé ? In *Santé en action. Réduire les inégalités sociales en santé* (INPES, 380 p). Saint-Denis.
- Guignon, N. (DREES). (2019). En 2017, des adolescents plutôt en meilleure santé physique mais plus souvent en surcharge pondérale. *Études et Résultats n°1122*.
- Guimarães, J. M. N., Griep, R. H., Clarke, P. J., Fonseca, M. J. M., Barreto, S. M., Giatti, L., et al. (2018). Intragenerational Social Mobility and Changes in Blood Pressure: Longitudinal Analysis From the ELSA-Brasil Study. *American Journal of Hypertension*, *31*, 672-678.
- Gupta, A. K., Arshad, S., & Poulter, N. R. (2010). Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*, *55*, 399-407.

- Hajat, A., Kaufman, J. S., Rose, K. M., Siddiqi, A., & Thomas, J. C. (2010). Do the wealthy have a health advantage? Cardiovascular disease risk factors and wealth. *Social Science & Medicine*, 71, 1935-1942.
- Harper, S., Lynch, J., Meersman, S. C., Breen, N., Davis, W. W., & Reichman, M. E. (2008). An Overview of Methods for Monitoring Social Disparities in Cancer with an Example Using Trends in Lung Cancer Incidence by Area-Socioeconomic Position and Race-Ethnicity, 1992-2004. *American Journal of Epidemiology*, 167, 889-899.
- Harper, S. K., N. B., Meersman, S. C., Reichman, M. E., Breen, N., & Lynch, J. (2010). Implicit Value Judgments in the Measurement of Health Inequalities. *Milbank Quarterly*, 88, 4-29.
- Harper, S., & Lynch, J. (2017). Health Inequalities: Measurement and Decomposition. In J.M. Oakes and J.S. Kaufman (Eds.), *Methods in Social Epidemiology* (2nd edition). USA: Jossey-Bass.
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). (2009). *Les inégalités sociales de santé : Sortir de la fatalité* (101 p.).
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). (2013). *Indicateurs de suivi de l'évolution des inégalités sociales de santé dans les systèmes d'information en santé* (56 p.).
- Haute Autorité de Santé. (2013). *Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs* (250 p.).
- Haute Autorité de Santé. (2016). *Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte* (150 p.).
- Havard, S., Deguen, S., Bodin, J., Louis, K., Laurent, O., & Bard, D. (2008). A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Social Science & Medicine*, 67, 2007-2016.
- Havranek, E. P., Mujahid, M. S., Barr, D. A., Blair, I. V., Cohen, M. S., Cruz-Flores, S., et al. (2015). Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 132, 873-898.
- He, F. J., Burnier, M., & MacGregor, G. A. (2011). Nutrition in cardiovascular disease: Salt in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*, 32, 3073-3080.
- He, F., Li, J., & MacGregor, G. (2013). Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.
- Heeringa, S. G., & Connor, J. H. (1995). *Sample design and methods for the Health and Retirement Survey. Technical Report*. Statistical Design Group, Survey Research Center, University of Michigan.
- Hernán, M. A., Hernández-Díaz, S., & Robins, J. M. (2004). A Structural Approach to Selection Bias. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 15, 615-625.
- Hernán, M., & Robins, J. M. (2020). *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Hill, A. (1965). The Environment and Disease: Association of Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295-300.
- Holmes, M. V., Dale, C. E., Zuccolo, L., Silverwood, R. J., Guo, Y., Ye, Z., on behalf of The InterAct Consortium. (2014). Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 349, g4164-g4164.
- Honda, T., Eliot, M. N., Eaton, C. B., Whitsel, E., Stewart, J. D., Mu, L., et al. (2017). Long-term exposure to residential ambient fine and coarse particulate matter and incident hypertension in post-menopausal women. *Environment International*, 105, 79-85.
- Hossin, M. Z., Koupil, I., & Falkstedt, D. (2019). Early life socioeconomic position and mortality from cardiovascular diseases: An application of causal mediation analysis in the Stockholm Public Health Cohort. *BMJ Open*, 9, e026258.

- House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. (1988). Social Relationships and Health. *Science*, 241, 540-545.
- Houweling, T. A., Kunst, A. E., Huisman, M., & Mackenbach, J. P. (2007). Using relative and absolute measures for monitoring health inequalities: Experiences from cross-national analyses on maternal and child health. *International Journal for Equity in Health*, 6, 15.
- Hubbard, A. E., Ahern, J., Fleischer, N. L., Van der Laan, M., Lippman, S. A., Jewell, N., et al. (2010). To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 21, 467-74.
- Huq, S. (2019). *Variation of Blood Pressure Across Educational Level in France: Role of Diet*. [Master's of Public Health Thesis]. Rennes: EHESP.
- Hurtubise, J., McLellan, K., Durr, K., Onasanya, O., Nwabuko, D., & Ndisang, J. F. (2016). The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 18, 82.
- Ibrahim, M. M., & Damasceno, A. (2012). Hypertension in developing countries. *The Lancet*, 380, 611-619.
- Inamo, J., Atallah, A., Ozier-Lafontaine, N., Inamo, A., Larabi, L., de Gaudemaris, R., et al. (2008). Existe-t-il des spécificités dans la prévalence et la prise en charge de l'hypertension artérielle aux Antilles-Guyane par rapport à la France métropolitaine? *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 49-50, 489-492.
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). (2016). *Activité, emploi et chômage en 2015 et en séries longues*.
- Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare—Vizualisation Hub.
- Intersalt Cooperative Research Group. (1988). Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 297, 319-328.
- Irwin, L., Siddiqi, A., & Hertzman, C. (2007). *Early child development: A powerful equalizer. Final report for the World Health Organization's Commission on the Social Determinants of Health*. Vancouver: Human Early Learning Partnership.
- Jarup, L., Babisch, W., Houthuijs, D., Pershagen, G., Katsouyanni, K., Cadum, E., et al. (2008). Hypertension and Exposure to Noise Near Airports: The HYENA Study. *Environmental Health Perspectives*, 116, 329-333.
- Joffres, M., Falaschetti, E., Gillespie, C., Robitaille, C., Loustalot, F., Poulter, N., et al. (2013). Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 3, e003423.
- Kannel, W. B., Vasan, R. S., & Levy, D. (2003). Is the Relation of Systolic Blood Pressure to Risk of Cardiovascular Disease Continuous and Graded, or Are There Critical Values? *Hypertension*, 42, 453-456.
- Kaplan, E., & Meier, P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53, 457-481.
- Kaplan, G. A. (2006). Going Back To Understand the Future: Socioeconomic Position and Survival after Myocardial Infarction. *Annals of Internal Medicine*, 144, 137-139.
- Karimi, M., Geoffroy-Perez, B., Fouquet, A., Latouche, A., & Rey, G. (2015). Socioprofessional trajectories and mortality in France, 1976-2002: A longitudinal follow-up of administrative data. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 69, 339-346.

- Kariuki, J. K., Stuart-Shor, E. M., Leveille, S. G., & Hayman, L. L. (2013). Evaluation of the performance of existing non-laboratory based cardiovascular risk assessment algorithms. *BMC Cardiovascular Disorders*, *13*, 123.
- Kauhl, B., Maier, W., Schweikart, J., Keste, A., & Moskwyn, M. (2018). Exploring the small-scale spatial distribution of hypertension and its association to area deprivation based on health insurance claims in Northeastern Germany. *BMC Public Health*, *18*, 121.
- Kawachi, I., & Berkman, L. F. (2003). *Neighborhoods and Health*. New York: Oxford University Press.
- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *The Lancet*, *365*, 217-223.
- Keita, A. D., Judd, S. E., Howard, V. J., Carson, A. P., Ard, J. D., & Fernandez, J. R. (2014). Associations of neighborhood area level deprivation with the metabolic syndrome and inflammation among middle- and older- age adults. *BMC Public Health*, *14*, 1319.
- Kelly-Irving, M., Delpierre, C., & Lang, T. (2014). Épigénétique sociale, épidémiologie biographique et inégalités sociales de santé : Une invitation à la prévention multifactorielle ? *Actualité et dossier en santé publique (ADSP)*, pp.49-51.
- Kim, D., Glazier, R. H., Zagorski, B., Kawachi, I., & Oreopoulos, P. (2018). Neighbourhood socioeconomic position and risks of major chronic diseases and all-cause mortality: A quasi-experimental study. *BMJ Open*, *8*, e018793.
- Klag, M. J., Whelton, P. K., Randall, B. L., Neaton, J. D., Brancati, F. L., Ford, C. E., et al. (1996). Blood Pressure and End-Stage Renal Disease in Men. *New England Journal of Medicine*, *334*, 13-18.
- Kotseva, K., Wood, D., & De Bacquer, D. (2018). Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, *25*, 1242-1251.
- Krieger, N., Williams, D. R., & Moss, N. E. (1997). Measuring Social Class in US Public Health Research: Concepts, Methodologies, and Guidelines. *Annual Review of Public Health*, *18*, 341-378.
- Krieger, N. (2001). Theories for social epidemiology in the 21st century: An ecosocial perspective. *International Journal of Epidemiology*, *30*, 668-677.
- Krieger, N., & Davey Smith, G. (2016). The tale wagged by the DAG: broadening the scope of causal inference and explanation for epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, *45*, 1787-1808.
- Krousel-Wood, M., Joyce, C., Holt, E., Muntner, P., Webber, L. S., Morisky, D. E., et al. (2011). Predictors of Decline in Medication Adherence: Results From the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults. *Hypertension*, *58*, 804-810.
- Labarthe, G. (DREES). (2004). Les consultations et visites des médecins généralistes—Un essai de typologie. *Etudes et Résultats n°315*.
- Lalloué, B., Monnez, J.-M., Padilla, C., Kihal, W., Le Meur, N., Zmirou-Navier, D., & Deguen, S. (2013). A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *International Journal for Equity in Health*, *12*, 21.
- Lamy, S., De Gaudemaris, R., Lepage, B., Sobaszek, A., Caroly, S., Kelly-Irving, M., & Lang, T. (2014). Psychosocial and organizational work factors and incidence of arterial hypertension among female healthcare workers: Results of the Organisation des Soins et Santé des Soignants cohort. *Journal of Hypertension*, *32*, 1229-1236.
- Landsbergis, P. A., Dobson, M., Koutsouras, G., & Schnall, P. (2013). Job strain and ambulatory blood pressure: A meta-analysis and systematic review. *American Journal of Public Health*, *103*, e61–e71.

- Lang, T. (1999). Trends and geographical disparities in coronary heart disease in France: Are results concordant when different definitions of events are used? *International Journal of Epidemiology*, 28, 1050-1058.
- Lang, T., Kelly-Irving, M., & Delpierre, C. (2009). Inégalités sociales de santé : Du modèle épidémiologique à l'intervention. Enchaînements et accumulations au cours de la vie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 57, 429-435.
- Lang, T. (2010). Les inégalités sociales de santé. *Actualité et dossier en santé publique (ADSP)*, 7-57.
- Lang T., de Gaudemaris R., Chatellier G., Hamici L., Diène E., & the Epidemiology Group of the Société Française d'Hypertension Artérielle and the IHPAF Working Physicians Group. (2001). Prevalence and Therapeutic Control of Hypertension in 30 000 Subjects in the Workplace. *Hypertension*, 38, 449-454.
- Lang, T., Lepage, B., Schieber, A.-C., Lamy, S., & Kelly-Irving, M. (2011). Social Determinants of Cardiovascular Diseases. *Public Health Reviews*, 33, 601-622.
- Larsen, K., & Merlo, J. (2005). Appropriate Assessment of Neighborhood Effects on Individual Health: Integrating Random and Fixed Effects in Multilevel Logistic Regression. *American Journal of Epidemiology*, 161, 81-88.
- Law, M. R., Morris, J. K., & Wald, N. J. (2009). Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 338, b1665-b1665.
- Leclerc, A., Kaminski, M., & Lang, T. (2008). *Inégaux face à la santé : Du constat à l'action* (La Découverte). Paris.
- Lecoffre, C., de Peretti, C., Gabet, A., Grimaud, O., Woimant, F., Giroud, M., et al. (2017a). L'accident vasculaire cérébral en France : Patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 84-94.
- Lecoffre, C., de Peretti, C., Gabet, A., Grimaud, O., Woimant, F., Giroud, M., et al. (2017b). Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 95-100.
- Lefort, M., Neufcourt, L., Pannier, B., Vaïsse, B., Bayat, S., Grimaud, O., & Girerd, X. (2018). Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS). *The Journal of Clinical Hypertension*, 20, 1496-1503.
- Leigh, J. P., & Du, J. (2012). Are low wages risk factors for hypertension? *European Journal of Public Health*, 22, 854-859.
- Leng, B., Jin, Y., Li, G., Chen, L., & Jin, N. (2015). Socioeconomic status and hypertension: A meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 33, 221-229.
- Levine, D. A., Lewis, C. E., Williams, O. D., Safford, M. M., Liu, K., Calhoun, D. A., ... Kiefe, C. I. (2011). Geographic and Demographic Variability in 20-Year Hypertension Incidence: The CARDIA Study. *Hypertension*, 57, 39-47.
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R., & Prospective Studies Collaboration. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360, 1903-1913.
- Li, Y., Wang, L., Feng, X., Zhang, M., Huang, Z., Deng, Q., et al. (2018). Geographical variations in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in China: Findings from a nationwide and provincially representative survey. *Journal of Hypertension*, 36, 178-187.
- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and

- risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380, 2224-2260.
- Link, B. G., & Phelan, J. C. (1996). Understanding sociodemographic differences in health—The role of fundamental social causes. *American Journal of Public Health*, 86, 471-473.
- Link, B., & Phelan, J. (1995). Social Conditions as Fundamental Causes of Disease. *Journal of Health and Social Behavior, Spec No*, 80-94.
- Lip, G. Y. H., Coca, A., Kahan, T., Boriani, G., Manolis, A. S., Olsen, M. H., et al. (2017). Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 3, 235-250.
- Liu, L., Núñez, A. E., Yu, X., Yin, X., Eisen, H. J., & for Urban Health Research Group. (2013). Multilevel and Spatial–Time Trend Analyses of the Prevalence of Hypertension in a Large Urban City in the USA. *Journal of Urban Health*, 90, 1053-1063.
- Liu, M.-Y., Li, N., Li, W. A., & Khan, H. (2017). Association between psychosocial stress and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Neurological Research*, 39, 573-580.
- Lloyd-Jones, D. M. (2010). Cardiovascular Risk Prediction: Basic Concepts, Current Status, and Future Directions. *Circulation*, 121, 1768-1777.
- Lynch, J., Davey Smith, G., Harper, S., & Bainbridge, K. (2006). Explaining the social gradient in coronary heart disease: Comparing relative and absolute risk approaches. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60, 436-441.
- Lynch, J. W., Kaplan, G. A., & Salonen, J. T. (1997). Why do poor people behave poorly? Variation in adult health behaviours and psychosocial characteristics by stages of the socioeconomic lifecourse. *Social Science & Medicine*, 44, 809-819.
- Mackenbach, J. P., Kulhánová, I., Bopp, M., Deboosere, P., Eikemo, T. A., Hoffmann, R., et al. (2015). Variations in the relation between education and cause-specific mortality in 19 European populations: A test of the “fundamental causes” theory of social inequalities in health. *Social Science & Medicine*, 127, 51-62.
- Mackenbach, J. P., Kulhánová, I., Menvielle, G., Bopp, M., Borrell, C., Costa, G., et al. (2015). Trends in inequalities in premature mortality: A study of 3.2 million deaths in 13 European countries. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 69, 207-217.
- Mackenbach, J. P., & Kunst, A. E. (1997). Measuring the magnitude of socio-economic inequalities in health: An overview of available measures illustrated with two examples from Europe. *Social Science & Medicine*, 44, 757-771.
- Mackenbach, J. P., Roskam, A.-J. R., Schaap, M. M., & Menvielle, G. (2008). Socioeconomic Inequalities in Health in 22 European Countries. *New England Journal of Medicine*, 358, 2468-2481.
- Mackenbach, J. P., & Stronks, K. (2002). A strategy for tackling health inequalities in the Netherlands. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 325, 1029-1032.
- MacKinnon, D. P., Fairchild, A. J., & Fritz, M. S. (2007). Mediation Analysis. *Annual Review of Psychology*, 58, 593-614.
- Mancia, G., Fagard, R. H., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. (2013). Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34, 2159-2219.

- Marmot, M., Allen, J., Goldblatt, P., Boyce, T., McNeish, D., Grady, M., & Geddes, I. (s. d.). *Fair society, healthy lives: The Marmot Review* (p. 242). London: Institute of Health Equity.
- Marmot, M., & Bell, R. (2012). Fair society, healthy lives. *Public Health*, 126, S4-S10.
- Marmot, M., Bell, R., & Goldblatt, P. (2013). Action on the social determinants of health. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 61, S127-S132.
- Marmot, M., Friel, S., Bell, R., Houweling, T., Taylor, S., on behalf of the Commission on Social Determinants of Health. (2008). Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. *The Lancet*, 372, 1661-1669.
- Marmot, Michael. (2005). Social determinants of health inequalities. *The Lancet*, 365, 1099-1104.
- Marques-Vidal, P., Ruidavets, J.-B., Amouyel, P., Ducimetière, P., Arveiler, D., Montaye, M., et al. (2004). Change in cardiovascular risk factors in France, 1985–1997. *European Journal of Epidemiology*, 19, 25-32.
- Marques-Vidal, P., Arveiler, D., Amouyel, P., Bingham, A., & Ferrières, J. (1997). Sex differences in awareness and control of hypertension in France: *Journal of Hypertension*, 15, 1205-1210.
- Matthews, K. A., Kiefe, C. I., Lewis, C. E., Liu, K., Sidney, S., & Yunis, C. (2002). Socioeconomic Trajectories and Incident Hypertension in a Biracial Cohort of Young Adults. *Hypertension*, 39, 772-776.
- Mazzaglia, G., Ambrosioni, E., Alacqua, M., Filippi, A., Sessa, E., Immordino, V., et al. (2009). Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circulation*, 120, 1598-1605.
- McDoom, M. M., Palta, P., Vart, P., Juraschek, S. P., Kucharska-Newton, A., Diez-Roux, A. V., & Coresh, J. (2018). Late life socioeconomic status and hypertension in an aging cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Hypertension*, 36, 1382-1390.
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease: Central links between stress and SES. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190-222.
- Meisinger, C., Heier, M., Völzke, H., Löwel, H., Mitusch, R., Hense, H.-W., & Lüdemann, J. (2006). Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *Journal of Hypertension*, 24, 293-299.
- Mendelson, T., Thurston, R. C., & Kubzansky, L. D. (2008). Affective and cardiovascular effects of experimentally-induced social status. *Health Psychology*, 27, 482-489.
- Meneton, P., Heudes, D., Bertrais, S., Czernichow, S., Galan, P., Hercberg, S., & Menard, J. (2008). High incidence of hypertension in middle-aged French adults in the late 1990s. *Journal of human hypertension*, 22, 211–214.
- Meneton, P., Hoertel, N., Wiernik, E., Lemogne, C., Ribet, C., Bonenfant, S., et al. (2018). Work environment mediates a large part of social inequalities in the incidence of several common cardiovascular risk factors: Findings from the Gazel cohort. *Social Science & Medicine*, 216, 59-66.
- Mennini, F. S., Marcellusi, A., von der Schulenburg, J. M. G., Gray, A., Levy, P., Sciattella, P., et al. (2015). Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *The European Journal of Health Economics*, 16, 65-72.
- Merlo, J., Chaix, B., Ohlsson, H., Beckman, A., Johnell, K., Hjerpe, P., et al. (2006). A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: Using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60, 290-297.

- Merlo, J., Chaix, B., Yang, M., Lynch, J., & Rastam, L. (2005a). A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: Linking the statistical concept of clustering to the idea of contextual phenomenon. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *59*, 443-449.
- Merlo, J., Chaix, B., Yang, M., Lynch, J., & Rastam, L. (2005b). A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: Interpreting neighbourhood differences and the effect of neighbourhood characteristics on individual health. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *59*, 1022-1029.
- Merlo, J., Yang, M., Chaix, B., Lynch, J., & Rastam, L. (2005). A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: Investigating contextual phenomena in different groups of people. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *59*, 729-736.
- Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., Reynolds, K., et al. (2016). Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, *134*, 441-450.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. (2017). *Stratégie Nationale de Santé 2018-2022*.
- Mitchell, G. F. (2014). Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension*, *64*, 13-18.
- Moisy, M. (DREES). (2017). Poids à la naissance et origine sociale : Qui sont les enfants les plus exposés au surpoids et à l'obésité ? *Etudes et Résultats n°1045*.
- Moleux, M., Schaetzel, F., & Scotton, C. (2011). *Les inégalités sociales de santé : Déterminants sociaux et modèles d'action* (N° RM2011-061P). Paris : Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS).
- Moreno-Betancur, M., Latouche, A., Menvielle, G., Kunst, A. E., & Rey, G. (2015). Relative Index of Inequality and Slope Index of Inequality: A Structured Regression Framework for Estimation. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *26*, 518-527.
- Mosquera, P. A., San Sebastian, M., Waenerlund, A.-K., Ivarsson, A., Weinehall, L., & Gustafsson, P. E. (2016). Income-related inequalities in cardiovascular disease from mid-life to old age in a Northern Swedish cohort: A decomposition analysis. *Social Science & Medicine*, *149*, 135-144.
- Mozaffarian, D., Appel, L. J., & Van Horn, L. (2011). Components of a Cardioprotective Diet: New Insights. *Circulation*, *123*, 2870-2891.
- Mujahid, M. S., Diez-Roux, A. V., Cooper, R. C., Shea, S., & Williams, D. R. (2011). Neighborhood Stressors and Race/Ethnic Differences in Hypertension Prevalence (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *American Journal of Hypertension*, *24*, 187-193.
- Munroe, P. B., Barnes, M. R., & Caulfield, M. J. (2013). Advances in Blood Pressure Genomics. *Circulation Research*, *112*, 1365-1379.
- Murphy, M. UK Biobank. Joint Programming Initiative. Disponible sur <http://www.jpi-dataproject.eu/Home/Database/56?topicId=0>
- Nabi, H., Chastang, J.-F., Lefèvre, T., Dugravot, A., Melchior, M., Marmot, M. G., et al. (2011). Trajectories of Depressive Episodes and Hypertension Over 24 Years: The Whitehall II Prospective Cohort Study. *Hypertension*, *57*, 710-716.
- National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). Consumption unit—Definition. Disponible sur <https://insee.fr/en/metadonnees/definition/c1802>
- National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). (2017). *Femmes et hommes, l'égalité en question*.
- NCD Risk Factor Collaboration. (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*, *389*, 37-55.

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., et al. (2018). Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: A pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. *International Journal of Epidemiology*, *47*, 872-883i.
- Neter, J. E., Stam, B. E., Kok, F. J., Grobbee, D. E., & Geleijnse, J. M. (2003). Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*, *42*, 878-884.
- Neufcourt, L., Deguen, S., Bayat, S., Paillard, F., Zins, M., & Grimaud, O. (2019). Geographical variations in the prevalence of hypertension in France: Cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *European Journal of Preventive Cardiology*, *26*, 1242-1251.
- Neufcourt, L., Deguen, S., Bayat, S., Zins, M., & Grimaud, O. (2020). Gender differences in the association between socioeconomic status and hypertension in France: A cross-sectional analysis of the CONSTANCES cohort. *PLoS ONE* (in press).
- Neufcourt, L., Grimaud, O., & Zins, M. (2018). *Les facteurs de risque cardiovasculaire en France, à partir de l'étude des données de CONSTANCES*.
- Nguyen, Q. C., Osypuk, T. L., Schmidt, N. M., Glymour, M. M., & Tchetgen Tchetgen, E. J. (2015). Practical Guidance for Conducting Mediation Analysis With Multiple Mediators Using Inverse Odds Ratio Weighting. *American Journal of Epidemiology*, *181*, 349-356.
- Nichols, M., Townsend, N., Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A., Scarborough, P., & Rayner, M. (2012). *European Cardiovascular Disease Statistics*. Brussels, Sophia Antipolis: European Heart Network, European Society of Cardiology.
- Niiranen, T. J., McCabe, E. L., Larson, M. G., Henglin, M., Lakdawala, N. K., Vasani, R. S., & Cheng, S. (2017). Heritability and risks associated with early onset hypertension: Multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *357*, j1949.
- Oakes, J., & Andrade, K. (2017). The Measurement of Socioeconomic Status. In *J.M. Oakes and J.S. Kaufman (Eds.), Methods in Social Epidemiology* (2nd edition). USA: Jossey-Bass.
- Obarzanek, E., Proschan, M. A., Vollmer, W. M., Moore, T. J., Sacks, F. M., Appel, L. J., et al. (2003). Individual Blood Pressure Responses to Changes in Salt Intake: Results From the DASH-Sodium Trial. *Hypertension*, *42*, 459-467.
- ObÉpi 2012. (2012). *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*. Paris : Inserm/Kantar Health/Roche.
- O'Donnell, M. J., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., Chin, S. L., Rao-Melacini, P., et al. (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *The Lancet*, *376*, 112-123.
- O'Donnell, M., Mente, A., Rangarajan, S., McQueen, M. J., Wang, X., Liu, L., et al. (2014). Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, *371*, 612-623.
- Ohishi, M. (2018). Hypertension with diabetes mellitus: Physiology and pathology. *Hypertension Research*, *41*, 389-393.
- Oksanen, T., Kawachi, I., Kouvonen, A., Suzuki, E., Takao, S., Sjösten, N., et al. (2011). Workplace Social Capital and Adherence to Antihypertensive Medication: A Cohort Study. *PLoS ONE*, *6*, e24732.
- Oktay, A. A., Akturk, H. K., & Jahangir, E. (2016). Diabetes mellitus and hypertension: A dual threat. *Current Opinion in Cardiology*, *31*, 402-409.
- O'Laughlin, K. D., Martin, M. J., & Ferrer, E. (2018). Cross-Sectional Analysis of Longitudinal Mediation Processes. *Multivariate Behavioral Research*, *53*, 375-402.

- ONTARGET investigators, Yusuf, S., Teo, K., Poque, J., Dyal, L., Copland, I., et al. (2008). Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *New England Journal of Medicine*, 358, 1547-1559.
- Oparil, S., & Schmieder, R. E. (2015). New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circulation Research*, 116, 1074-1095.
- Oshio, T., & Kan, M. (2019). Educational level as a predictor of the incidences of non-communicable diseases among middle-aged Japanese: A hazards-model analysis. *BMC Public Health*, 19, 852.
- Palafox, B., McKee, M., Balabanova, D., AlHabib, K. F., Avezum, A. J., Bahonar, A., et al. (2016). Wealth and cardiovascular health: A cross-sectional study of wealth-related inequalities in the awareness, treatment and control of hypertension in high-, middle- and low-income countries. *International Journal for Equity in Health*, 15, 199.
- Pamuk, E. (1985). Social class inequality in mortality from 1921 to 1972 in England and Wales. *Population Studies*, 39, 17-31.
- Park, C. S., Ha, K. H., Kim, H. C., Park, S., Ihm, S. H., & Lee, H.-Y. (2016). The Association between Parameters of Socioeconomic Status and Hypertension in Korea: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Journal of Korean Medical Science*, 31, 1922-1928.
- Pearce, N. (2011). Epidemiology in a changing world: Variation, causation and ubiquitous risk factors. *International Journal of Epidemiology*, 40, 503-512.
- Pearl, J. (1995). Causal diagrams for empirical research. *Biometrika*, 82, 669-688.
- Pearl, J. (2001). Direct and Indirect Effects. In J. Breese and D. Koller (Eds.), *Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*. (pp. 411-420). San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers Inc.
- Pearl, J. (2009). Causal inference in statistics: An overview. *Statistics Surveys*, 3, 96-146.
- Pereira, M., Lunet, N., Paulo, C., Severo, M., Azevedo, A., & Barros, H. (2012). Incidence of hypertension in a prospective cohort study of adults from Porto, Portugal. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12, 114.
- Perrine, A.-L., Lecoffre, C., Blacher, J., & Olié, V. (2018). L'hypertension artérielle en France : Prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 10, 170-179.
- Phelan, J. C., Link, B. G., & Tehranifar, P. (2010). Social Conditions as Fundamental Causes of Health Inequalities: Theory, Evidence, and Policy Implications. *Journal of Health and Social Behavior*, 51, S28-S40.
- Pickett, K. E., Wilkinson, R. G. (2015). Income inequality and health: a causal review. *Social Science & Medicine*, 128, 316-26.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., et al. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37, 2315-2381.
- Pornet, C., Delpierre, C., Dejardin, O., Grosclaude, P., Launay, L., Guittet, L., et al. (2012). Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: The French version. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66, 982-989.
- Poulter, N. R., Prabhakaran, D., & Caulfield, M. (2015). Hypertension. *The Lancet*, 386, 801-812.
- Prabhakaran, D., Jeemon, P., Ghosh, S., Shivashankar, R., Ajay, V. S., Kondal, D., et al. (2017). Prevalence and incidence of hypertension: Results from a representative cohort of over 16,000 adults in three cities of South Asia. *Indian Heart Journal*, 69, 434-441.

- Primatesta, P., Falaschetti, E., Gupta, S., Marmot, M. G., & Poulter, N. R. (2001). Association Between Smoking and Blood Pressure: Evidence From the Health Survey for England. *Hypertension*, *37*, 187-193.
- Prus, S. G. (2007). Age, SES, and health: A population level analysis of health inequalities over the lifecourse. *Sociology of Health & Illness*, *29*, 275-296.
- Qi, Y., Koster, A., van Boxtel, M., Köhler, S., Schram, M., Schaper, N., et al. (2019). Adulthood Socioeconomic Position and Type 2 Diabetes Mellitus—A Comparison of Education, Occupation, Income, and Material Deprivation: The Maastricht Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*, 1435.
- Radi, S., Lang, T., Lauwers-Cancès, V., Chatellier, G., Fauvel, J.-P., Larabi, L., et al. (2004). One-year hypertension incidence and its predictors in a working population: The IHPAF study. *Journal of Human Hypertension*, *18*, 487-494.
- Ragot, S., Sosner, P., Dievart, F., & Herpin, D. (2014). Prevalence and management of uncontrolled hypertension in French patients aged over 80 years. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *107*, 236-244.
- Rahimi, K., Emdin, C. A., & MacMahon, S. (2015). The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management. *Circulation Research*, *116*, 925-936.
- Ranasinghe, P., Cooray, D. N., Jayawardena, R., & Katulanda, P. (2015). The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC Public Health*, *15*, 576.
- Reckelhoff, J. F. (2018). Gender differences in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, *27*, 176-181.
- Regidor, E. (2004). Measures of health inequalities: Part 2. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *58*, 900-903.
- Rehkopf, D. H., Modrek, S., Cantley, L. F., & Cullen, M. R. (2017). Social, Psychological, And Physical Aspects Of The Work Environment Could Contribute To Hypertension Prevalence. *Health Affairs*, *36*, 258-265.
- Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A., & Hémon, D. (2009). Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: Variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*, *9*, 33.
- Richiardi, L., Bellocco, R., & Zugna, D. (2013). Mediation analysis in epidemiology: Methods, interpretation and bias. *International Journal of Epidemiology*, *42*, 1511-1519.
- Robert, S., & House, J. S. (1996). SES differentials in health by age and alternative indicators of SES. *Journal of Aging and Health*, *8*, 359-388.
- Robins, J. M., & Greenland, S. (1992). Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *3*, 143-155.
- Rodgers, J. E. (2017). Sacubitril/Valsartan: The Newest Addition to the Toolbox for Guideline-Directed Medical Therapy of Heart Failure. *The American Journal of Medicine*, *130*, 635-639.
- Rose, G. (1985). Sick Individuals and Sick Populations. *International Journal of Epidemiology*, *14*, 32-38.
- Rosengren, A., Smyth, A., Rangarajan, S., Ramasundarahettige, C., Bangdiwala, S. I., AlHabib, K. F., et al. (2019). Socioeconomic status and risk of cardiovascular disease in 20 low-income, middle-income, and high-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study. *The Lancet Global Health*, *7*, e748-e760.
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., et al. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and

- territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392, 1736-1788.
- Rothman, K. J., Gallacher, J. E., & Hatch, E. E. (2013). Why representativeness should be avoided. *International Journal of Epidemiology*, 42, 1012-1014.
- Royston, P., & White, I. (2011). Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*, 45, 1-20.
- Ruiz, F., Goldberg, M., Lemonnier, S., Ozguler, A., Boos, E., Brigand, A., et al. (2016). High quality standards for a large-scale prospective population-based observational cohort: Constances. *BMC Public Health*, 16, 877.
- Rumball-Smith, J., Nandi, A., & Kaufman, J. S. (2014). Working and hypertension: Gaps in employment not associated with increased risk in 13 European countries, a retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 14, 536.
- Samson, S., Ricordeau, P., Pépin, S., Tilly, B., Weill, A., & Allemand, H. (2007). Hypertension artérielle et facteur de risques associés : Évolutions des traitements entre 2000 et 2006. *Points de Repère (CNAMTS)*.
- Sanidas, E., Papadopoulos, D. P., Grassos, H., Velliou, M., Tsioufis, K., Barbetseas, J., & Papademetriou, V. (2017). Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *Journal of the American Society of Hypertension*, 11, 709-715.
- Santé Publique France. (2019). *Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes*.
- Santin, G., Geoffroy, B., Bénézet, L., Delézire, P., Chatelot, J., Sitta, R., et al. (2014). In an occupational health surveillance study, auxiliary data from administrative health and occupational databases effectively corrected for nonresponse. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67, 722-730.
- Santin, G., Herquelot, E., Guéguen, A., Carton, M., Cyr, D., Genreau, M., et al. (2016). Estimation de prévalences dans Constances : Premières explorations. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 622-629.
- Schneider, M. C., Castillo-Salgado, C., Bacallao, J., Loyola, E., Mujica, O. J., Vidaurre, M., & Roca, A. (2005). Methods for measuring health inequalities (Part II). *Epidemiological Bulletin*, 26, 5.
- Schoenfeld, D. (1982). Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 69, 239-241.
- Schootman, M., Chien, L., Yun, S., & Pruitt, S. L. (2016). Explaining large mortality differences between adjacent counties: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 16, 681.
- Schwartz, S., & Diez-Roux, A. V. (2001). Commentary: Causes of incidence and causes of cases—A Durkheimian perspective on Rose. *International Journal of Epidemiology*, 435-439.
- Seeman, T., Epel, E., Gruenewald, T., Karlamangla, A., & McEwen, B. S. (2010). Socio-economic differentials in peripheral biology: Cumulative allostatic load: SES peripheral biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 223-239.
- Selvarajah, S., Kaur, G., Haniff, J., Cheong, K. C., Hiong, T. G., van der Graaf, Y., & Bots, M. L. (2014). Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *International Journal of Cardiology*, 176, 211-218.
- Shrout, P. E. (2011). Commentary: Mediation Analysis, Causal Process, and Cross-Sectional Data. *Multivariate Behavioral Research*, 46, 852-860.
- Singh, G. K., Azuine, R., Siahpush, M., & Williams, S. (2015). Widening Geographical Disparities in Cardiovascular Disease Mortality in the United States, 1969-2011. *International Journal of MCH and AIDS (IJMA)*, 3, 134-149.

- Singh-Manoux, A. (2004). Socioeconomic trajectories across the life course and health outcomes in midlife: Evidence for the accumulation hypothesis? *International Journal of Epidemiology*, *33*, 1072-1079.
- Singh-Manoux, A., Clarke, P., & Marmot, M. (2002). Multiple measures of socio-economic position and psychosocial health: Proximal and distal measures. *International Journal of Epidemiology*, *31*, 1192-1199.
- Slopen, N., Non, A., Williams, D. R., Roberts, A. L., Albert, M. A. (2014). Childhood adversity, adult neighborhood context, and cumulative biological risk for chronic diseases in adulthood. *Psychosomatic Medicine*, *76*, 481-9.
- Snijders, T., & Bosker, R. (1999). *Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling*. (Thousand Oaks). Sage.
- Solar, O., & Irwin, A. (2010). *A conceptual framework for action on the social determinants of health. Social Determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and Practice)*. Geneva: World Health Organization.
- Sonnega, A., Faul, J. D., Ofstedal, M. B., Langa, K. M., Phillips, J. W., & Weir, D. R. (2014). Cohort Profile: The Health and Retirement Study (HRS). *International Journal of Epidemiology*, *43*, 576-585.
- Stringhini, S., Forrester, T. E., Plange-Rhule, J., Lambert, E. V., Viswanathan, B., Riesen, W., et al. (2016). The social patterning of risk factors for noncommunicable diseases in five countries: Evidence from the modeling the epidemiologic transition study (METS). *BMC Public Health*, *16*, 956.
- Stringhini, S., Sabia, S., Shipley, M., Brunner, E., Nabi, H., Kivimaki, M., & Singh-Manoux, A. (2010). Association of Socioeconomic Position With Health Behaviors and Mortality. *JAMA*, *303*, 1159-1166.
- Suckling, R. J., He, F. J., Markandu, N. D., & MacGregor, G. A. (2016). Modest Salt Reduction Lowers Blood Pressure and Albumin Excretion in Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Trial. *Hypertension*, *67*, 1189-1195.
- Tang, K. L., Rashid, R., Godley, J., & Ghali, W. A. (2016). Association between subjective social status and cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *6*, e010137.
- Tchetgen, E. J. T., & Shpitser, I. (2012). Semiparametric Theory for Causal Mediation Analysis: Efficiency bounds, multiple robustness, and sensitivity analysis. *Annals of Statistics*, *40*, 1816-1845.
- Tchetgen Tchetgen, E. J. (2013). Inverse odds ratio-weighted estimation for causal mediation analysis. *Statistics in Medicine*, *32*, 4567-4580.
- Thawornchaisit, P., de Looze, F., Reid, C. M., Seubsman, S., & Sleight, A. C. (2013). Health risk factors and the incidence of hypertension: 4-year prospective findings from a national cohort of 60 569 Thai Open University students. *BMJ Open*, *3*, e002826.
- The US Burden of Disease Collaborators. (2018). The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA*, *319*, 1444-1472.
- Theil, H. (1967). *Economics and information theory*. Amsterdam: North-Holland.
- Thomas, F., Bean, K., London, G., Danchin, N., & Pannier, B. (2012). Incidence de l'hypertension artérielle dans la population française de plus de 60 ans. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, *61*, 140-144.
- Touyz, R. M. (2014). Blood Pressure Regulation and Pathology. In *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease* (pp. 257-275). Elsevier.
- Townsend, P. (1987). Deprivation. *Journal of Social Policy*, *16*, 125-146.

- Tuppin, P., Rivière, S., Rigault, A., Tala, S., Drouin, J., Pestel, L., et al. (2016). Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Archives of cardiovascular diseases*, 4880, 373.
- Tuppin, P., Ricci-Renaud, P., de Peretti, C., Fagot-Campagna, A., Gastaldi-Menager, C., Danchin, N., et al. (2013). Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 106, 274-286.
- United Nations. *Sustainable Development Goals*. Disponible sur <https://sustainabledevelopment.un.org/sdgs>
- University of Michigan. *The Health and Retirement Study*. Disponible sur <https://hrs.isr.umich.edu/about>
- Valero-Elizondo, J., Hong, J. C., Spatz, E. S., Salami, J. A., Desai, N. R., Rana, J. S., et al. (2018). Persistent socioeconomic disparities in cardiovascular risk factors and health in the United States: Medical Expenditure Panel Survey 2002–2013. *Atherosclerosis*, 269, 301-305.
- Van Minh, H., Byass, P., Chuc, N. T. K., & Wall, S. (2006). Gender differences in prevalence and socioeconomic determinants of hypertension: Findings from the WHO STEPs survey in a rural community of Vietnam. *Journal of Human Hypertension*, 20, 109-115.
- VanderWeele, T. J., & Robins, J. M. (2007). Directed Acyclic Graphs, Sufficient Causes, and the Properties of Conditioning on a Common Effect. *American Journal of Epidemiology*, 166, 1096-1104.
- VanderWeele, T., & Vansteelandt, S. (2009). Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Statistics and Its Interface*, 2, 457-468.
- VanderWeele, T., & Vansteelandt, S. (2014). Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiologic Methods*, 2, 95-115.
- Vasan, R. S., Beiser, A., Seshadri, S., Larson, M. G., Kannel, W. B., D'Agostino, R. B., & Levy, D. (2002). Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men The Framingham Heart Study. *JAMA*, 287, 1003-1010.
- Vathesatogkit, P., Woodward, M., Tanomsup, S., Hengprasith, B., Aekplakorn, W., Yamwong, S., & Sritara, P. (2012). Long-term effects of socioeconomic status on incident hypertension and progression of blood pressure. *Journal of Hypertension*, 30, 1347-1353.
- Vialard, L., Squiban, C., Riveau, G., Hermann, E., Diop, D., Fournet, F., et al. (2017). Toward a Socio-Territorial Approach to Health: Health Equity in West Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14, 106.
- Vigneron, E. (2001). *Distance et santé : La question de la proximité des soins*. Paris : Presses Universitaires de France.
- Vigneron, E. (2012). Inégalités de santé, inégalités de soins dans les territoires français. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 196, 939-952.
- Vijayaraghavan, M., Kushel, M. B., Vittinghoff, E., Kertesz, S., Jacobs, D., Lewis, C. E., et al. (2013). Housing Instability and Incident Hypertension in the CARDIA Cohort. *Journal of Urban Health*, 90, 427-441.
- Villermé, L.-M. (1822). Rapport sur un ouvrage intitulé : « Recherches statistiques sur la ville de Paris et le département de la Seine (volume In-8) », et considérations sur la mortalité dans la même ville. *Bulletins de la Société Médicale d'Emulation*, 1-41.
- Villermé, L.-M. (1830). De la mortalité dans les divers quartiers de la ville de Paris, et des causes qui la rendent très différente dans plusieurs d'entre eux, ainsi que dans les divers quartiers de beaucoup de grandes villes. *Annales d'Hygiène Publique et de Médecine Légale*, 3, 294-341.
- Virdis, A., Giannarelli, C., Fritsch Neves, M., Taddei, S., & Ghiadoni, L. (2010). Cigarette Smoking and Hypertension. *Current Pharmaceutical Design*, 16, 2518-2525.

- Vrijens, B., Vincze, G., Kristanto, P., Urquhart, J., & Burnier, M. (2008). Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: Longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *336*, 1114-1117.
- Waeber, B., Brunner, H.-R., Burnier, M., & Cohn, J. N. (2007). Hypertension. In *Cardiovascular Medicine* (pp. 1833-1870). Springer.
- Wagner, A., Sadoun, A., Dallongeville, J., Ferrières, J., Amouyel, P., Ruidavets, J.-B., & Arveiler, D. (2011). High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: The MONA LISA study. *Journal of Hypertension*, *29*, 43-50.
- Wagstaff, A., van Doorslaer, E., & Paci, P. (1991). On the measurement of horizontal inequity in the delivery of health care. *Journal of Health Economics*, *10*, 169-205.
- Wang, X., Bots, M. L., Yang, F., Hoes, A. W., & Vaartjes, I. (2014). Prevalence of hypertension in China: A systematic review and meta-regression analysis of trends and regional differences. *Journal of Hypertension*, *32*, 1919-1927.
- Warren, H. R., Evangelou, E., Cabrera, C. P., Gao, H., Ren, M., Mifsud, B., et al. (2017). Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics*, *49*, 403-415.
- Weidmann, P., De Myttenaere-Bursztein, S., Maxwell, M. H., & de Lima, J. (1975). Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney International*, *8*, 325-333.
- Weimann, A., Dai, D., & Oni, T. (2016). A cross-sectional and spatial analysis of the prevalence of multimorbidity and its association with socioeconomic disadvantage in South Africa: A comparison between 2008 and 2012. *Social Science & Medicine*, *163*, 144-156.
- Weinmayr, G., Dreyhaupt, J., Jaensch, A., Forastiere, F., & Strachan, D. P. (2016). Multilevel regression modelling to investigate variation in disease prevalence across locations. *International Journal of Epidemiology*, 336-347.
- Whelton, P. K. (1994). Epidemiology of hypertension. *The Lancet*, *344*, 101-106.
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., et al. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*, 2199-2269.
- White, I., Royston, P., & Wood, A. (2011). Multiple imputations using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in Medicine*, *30*, 377-399.
- White, K., Avendaño, M., Capistrant, B. D., Robin Moon, J., Liu, S. Y., & Glymour, M. M. (2012). Self-Reported and Measured Hypertension Among Older US- and Foreign-Born Adults. *Journal of Immigrant and Minority Health*, *14*, 721-726.
- Whitehead, M., & Dahlgren, G. (2006). *Concepts and principles for tackling social inequities in health: Levelling up Part 1* (WHO Collaborating Center for policy research on social determinants of health (ed.)). WHO Europe.
- WHO MONICA Project Principal Invest. (1988). The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, *41*, 105-114.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, *39*, 3021-3104.
- Williams, R. B. (2010). How Does Lower Education Get Inside the Body to Raise Blood Pressure? What Can We Do to Prevent This? *Hypertension*, *55*, 617-618.

- Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H.-W., Joffres, M., et al. (2003). Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA*, 289, 2363-2369.
- Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2004). Hypertensive Retinopathy. *New England Journal of Medicine*, 351, 2310-2317.
- World Health Organization (WHO). (2007). *Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management risk of cardiovascular risk*. Geneva: World Health Organization (WHO).
- World Health Organization (WHO). (2011). *World health statistics 2011*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2012). *Guideline: Sodium intake for adults and children*. Geneva: World Health Organization (WHO).
- World Health Organization (WHO). (2013). *A global brief on Hypertension; silent killer, global public health crisis*. Geneva: World Health Organization (WHO).
- World Health Organization (WHO). (2017). *Health Equity Assessment Toolkit (HEAT): Software for exploring and comparing health inequalities in countries. Built-in database edition. Version 2.0*. Geneva: World Health Organization (WHO).
- World Health Organization (WHO). (2018a). *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016*.
- World Health Organization (WHO). (2018b). *Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016*.
- World Health Organization (WHO), & International Society of Hypertension (ISH). (2007). *WHO/ISH Risk prediction charts for 14 WHO epidemiological sub-regions*.
- Xu, X., Liang, J., Bennett, J. M., Botosaneanu, A., & Allore, H. G. (2014). Socioeconomic Stratification and Multidimensional Health Trajectories: Evidence of Convergence in Later Old Age. *The Journals of Gerontology: Series B*, 70, 661-671.
- Yelland, L. N., Salter, A. B., & Ryan, P. (2011). Relative Risk Estimation in Randomized Controlled Trials: A Comparison of Methods for Independent Observations. *The International Journal of Biostatistics*, 7, 1-31.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., et al. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *The Lancet*, 364, 937-52.
- Zeba, A., Yaméogo, M., Tougouma, S., Kassié, D., & Fournet, F. (2017). Can Urbanization, Social and Spatial Disparities Help to Understand the Rise of Cardiometabolic Risk Factors in Bobo-Dioulasso? A Study in a Secondary City of Burkina Faso, West Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14, 378.
- Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Cowan, M. J., et al. (2017). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*, 389, 37-55.
- Zhou, B., Danaei, G., Stevens, G. A., Bixby, H., Taddei, C., Carrillo-Larco, R. M., et al. (2019). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: An analysis of 123 nationally representative surveys. *The Lancet*, 394, 639-651.
- Zins, M., Goldberg, M., & CONSTANCES team. (2015). The French CONSTANCES population-based cohort: Design, inclusion and follow-up. *European Journal of Epidemiology*, 30, 1317-1328.
- Zou, G. (2004). A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology*, 159, 702-706.

Annexes

Annexe 1 : Liste des codes ATC utilisés pour identifier les traitements antihypertenseurs dans la base de données du SNDS	267
Annexe 2 : Nombre de classes pharmacologiques consommées à l'inclusion et contrôle de l'HTA chez les hypertendus traités	268
Annexe 3 : Association entre le statut socioéconomique individuel et contextuel avec la prévalence de l'HTA dans la cohorte CONSTANCES	269
Annexe 4 : Prévalence de l'HTA à l'âge adulte en fonction du poids de naissance.....	270
Annexe 5 : Associations entre les scores de consommation de sel et de produits laitiers avec la pression artérielle systolique et diastolique	271
Annexe 6 : Inégalités relatives de prévalence de l'HTA connue, traitée et contrôlée parmi les hypertendus selon le niveau d'éducation dans CONSTANCES	272
Annexe 7 : Article "Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS)"	273

**Annexe 1 : Liste des codes ATC utilisés pour identifier les traitements antihypertenseurs
dans la base de données du SNDS**

✓ Classe C02 des **antihypertenseurs**

C02AB, C02AC, C02CA (à l'exclusion de C02CA02), C02DC, C02LA01.

✓ Classe C03 des **diurétiques**

C03AA, C03BA11, C03BX03, C03CA, C03DA (à l'exclusion de C03DA02), C03DB, C03EA, C03EB, C03XA.

✓ Classe C07 des **bêtabloquants**

C07AA, C07AB, C07AG01, C07AG02, C07B, C07C, C07D, C07FB.

✓ Classe C08 des **inhibiteurs calciques**

C08CA, C08DA, C08DB01, C08GA.

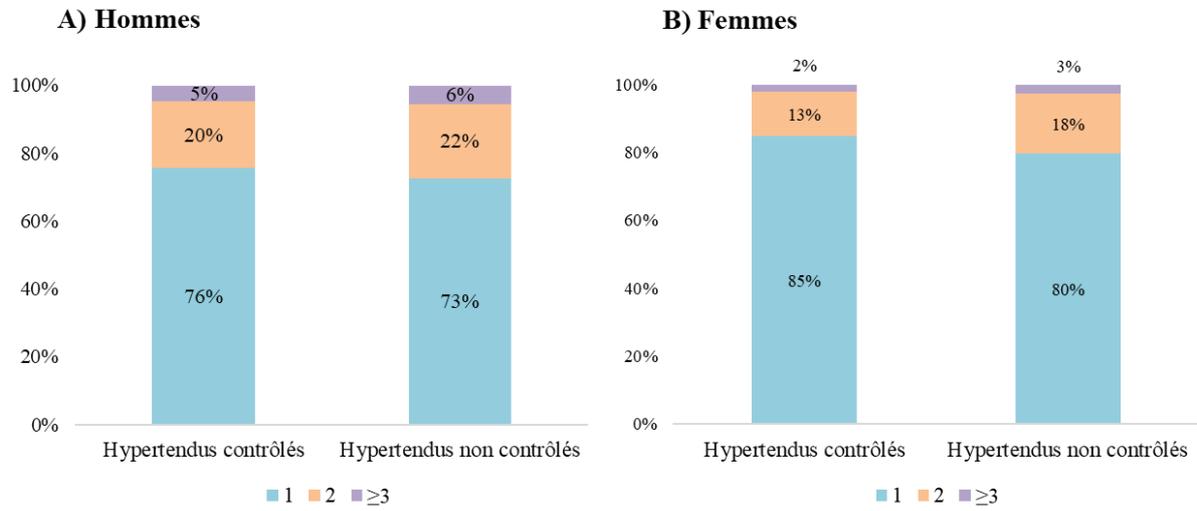
✓ Classe C09 des **médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine**

C09AA, C09BA, C09BB, C09CA, C09DA, C09DB, C09XA01, C09XA02, C09XA52.

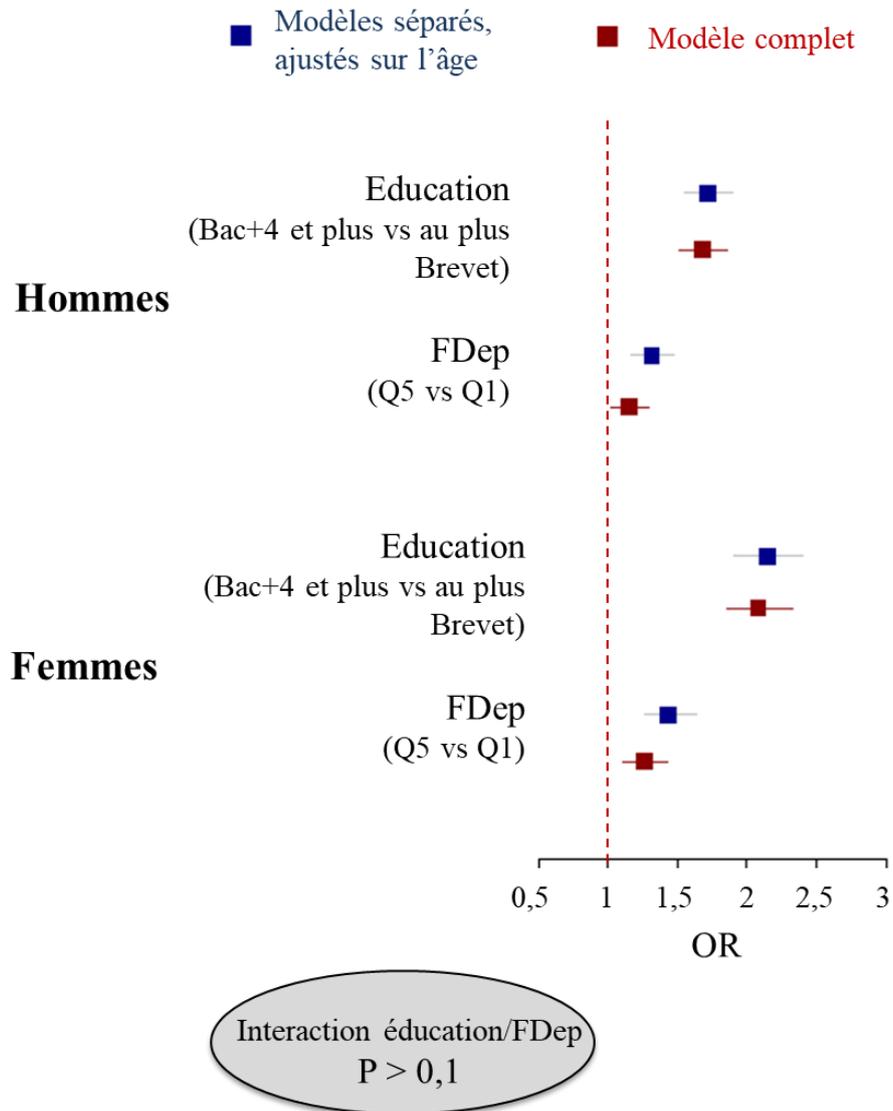
✓ Classe C10 des **hypolipémiants** (en association)

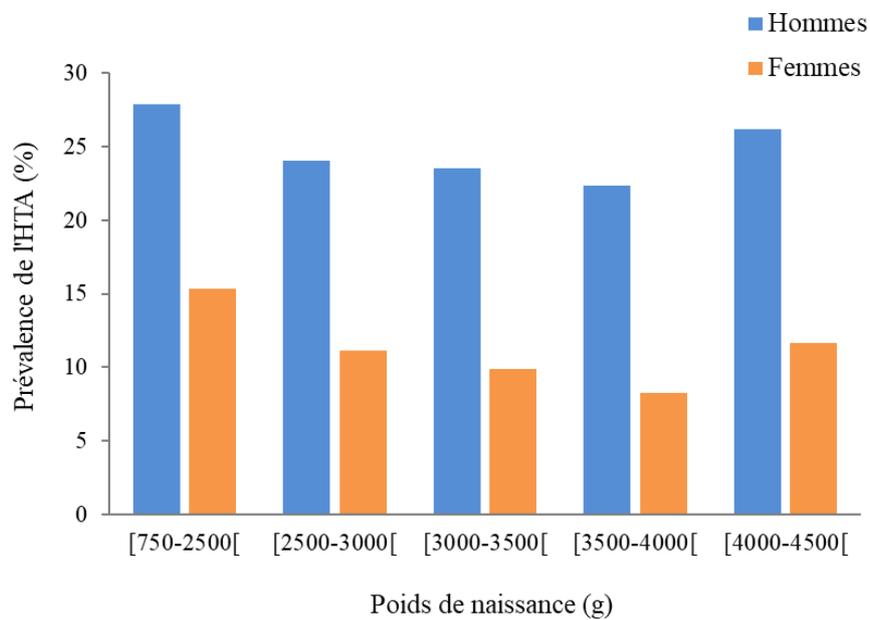
C10BX03

Annexe 2 : Nombre de classes pharmacologiques consommées à l'inclusion et contrôle de l'HTA chez les hypertendus traités



Annexe 3 : Association entre le statut socioéconomique individuel et contextuel avec la prévalence de l'HTA dans la cohorte CONSTANCES



Annexe 4 : Prévalence de l'HTA à l'âge adulte en fonction du poids de naissance

**Annexe 5 : Associations entre les scores de consommation de sel et de produits laitiers
avec la pression artérielle systolique et diastolique**

Pression artérielle systolique

		Overall	Male	Female
Category		Coef. (95%CI)	Coef. (95%CI)	Coef. (95%CI)
Dairy Score	Low (Ref)	0.00	0.00	0.00
	Medium	0.43 (-0.03;0.89)	0.53 (-0.05;1.10)	-0.07 (-0.65;0.51)
	High	0.69* (0.24;1.14)	0.53 (-0.03;1.10)	0.19 (-0.39;0.76)
Salted Score	Low (Ref)	0.00	0.00	0.00
	Medium	1.59*** (1.12;2.06)	0.82* (0.18;1.46)	0.60* (0.02;1.19)
	High	2.77*** (2.29;3.24)	0.32 (-0.32;0.94)	1.01** (0.40;1.63)

*=p-value<0.05, **=p-value<0.01, ***=p-value<0.001

Pression artérielle diastolique

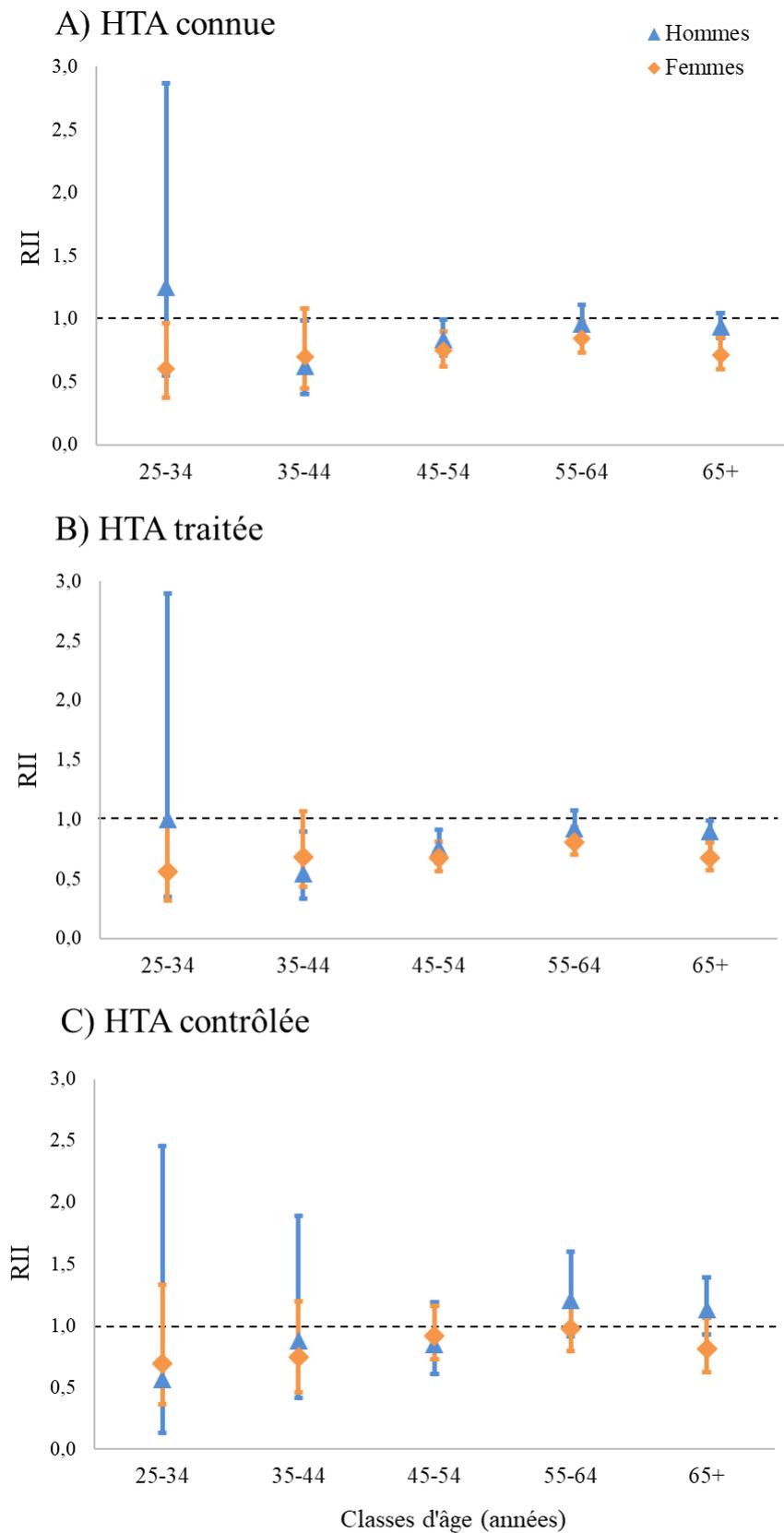
		Overall	Male	Female
Category		Coef. (95%CI)	Coef. (95%CI)	Coef. (95%CI)
Dairy Score	Low (Ref)	0.00	0.00	0.00
	Medium	0.15 (-0.19;0.48)	0.44 (-0.05;0.92)	-0.21 (-0.66;0.23)
	High	0.05 (-0.28;0.39)	-0.15 (-0.63;0.33)	-0.04 (-0.49;0.42)
Salted Score	Low (Ref)	0.00	0.00	0.00
	Medium	0.88*** (0.54;1.23)	0.44 (-0.11;0.99)	0.59* (0.14;1.04)
	High	1.30*** (0.95;1.66)	0.48 (-0.06;1.01)	0.85** (0.36;1.33)

*=p-value<0.05, **=p-value<0.01, ***=p-value<0.001

Les scores de consommation de sel et de produits laitiers sont catégorisés en tertiles.

Les modèles sont ajustés sur l'âge.

**Annexe 6 : Inégalités relatives de prévalence de l'HTA connue, traitée et contrôlée
 parmi les hypertendus selon le niveau d'éducation dans CONSTANCES**



Annexe 7 : Article “Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS)”

ORIGINAL PAPER

Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS)

Mathilde Lefort MSc¹ | Lola Neufcourt MSc¹  | Bruno Pannier MD² | Bernard Vaisse MD^{2,3} | Sahar Bayat MD, PhD¹ | Olivier Grimaud MD, PhD¹ | Xavier Girerd MD, PhD^{2,4}

¹Univ Rennes, EHESP, REPERES (Recherche en Pharmaco-épidémiologie et Recours aux Soins) – EA 7449, Rennes, France

²Comité Français de Lutte Contre l'Hypertension Artérielle (CFLHTA), Paris, France

³Service de Cardiologie: Rythmologie et HTA, Marseille Cedex, France

⁴Sorbonne Université, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Unité de Prévention Cardio- Vasculaire. Hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Paris Cedex, France

Correspondence

Lola Neufcourt, MSc, Univ Rennes, EHESP, REPERES (Recherche en Pharmaco-épidémiologie et Recours aux Soins) – EA 7449, Rennes, France.
Email: lola.neufcourt@ehesp.fr

Funding information

TNS Healthcare was funded by the French Society of Hypertension (SFHTA) to recruit participants. M. Lefort was funded by the French Society of Hypertension (SFHTA).

Despite the availability of efficient therapies to reduce the risk of cardiovascular complications, poor adherence to antihypertensive (anti-HTN) drugs is frequent, especially during the first year of treatment and among uncontrolled/resistant hypertensive patients. The aim of the study was to identify factors associated with adherence to anti-HTN treatment and to examine whether they differ across sex. A total of 2743 treated hypertensive participants to the cross-sectional Metascope survey (France, 2015) aged 55 years or more were included. The authors measured adherence to anti-HTN treatment using the 6-item Girerd compliance test. Variations in adherence were examined using the Rao-Scott statistics and Poisson regression. Overall, 63.6% of participants were adherent to anti-HTN treatment. Adherence was more frequent among women than men (69% vs 58%, $P < 10^{-4}$). For both sexes, level of adherence was positively associated with age ($P < 10^{-4}$), but inversely associated with number of anti-HTN tablets, number of tablets taken for metabolic diseases, history of cardiovascular diseases, number of other chronic diseases (all $P < 10^{-4}$). The inverse relationship between adherence and the number of anti-HTN tablets significantly differed between sexes ($P < 10^{-4}$): Adherence decreased sharply when taking two or more anti-HTN tablets in men, whereas the decrease in women was only observed when taking three or more anti-HTN tablets. This study suggests that adherence to anti-HTN treatment is higher among women, decreases with the number of tablets prescribed, and differentially so across sex. Reducing the number of tablets for anti-HTN treatment may improve adherence, especially among men and patients with multiple comorbidities.

1 | INTRODUCTION

Despite the effectiveness of antihypertensive (anti-HTN) therapies, the proportion of patients regularly taking their medication is low, even in the context of secondary prevention.¹ It is estimated that about half of the patients being prescribed anti-HTN drugs stop taking treatment within the first year.² A similar level of adherence is

observed among patients with uncontrolled and/or resistant hypertension.³ This is likely to result in significant clinical^{4,5} and economical costs. An economic evaluation suggested that €332 million could be saved in five European countries over a 10-year period if compliance with anti-HTN treatment rose from 49% to 70%.⁶ Understanding the determinants of nonadherence to anti-HTN is thus of major importance from a clinical but also a public health point of view.

Lefort and Neufcourt contribute equally.

Adherence to treatment is ideally measured using electronic devices monitoring drug intake, combined with measures of drug blood concentrations. The use of validated questionnaire, less costly noninvasive and easily usable in a daily practice, is also common in this area of research.⁷ Based on the latter method, studies have shown that age, history of cardiovascular disease (CVD), and social status were positively associated with adherence.^{8,9} Whether sex determines adherence is less clear. A study of 484 treated hypertensive patients using the “6-item Girerd compliance test” showed similar levels of adherence to anti-HTN medication in men and women,⁸ whereas another study using the same questionnaire found a better adherence in women.⁹ Also, some studies have looked at the association between adherence and the number of tablets. This is important since anti-HTN drugs may be prescribed individually (free-drug combination) or in association as fixed-dose combination (two drugs in the same tablet). In a European study, each increase in the number of anti-HTN medications led to 85% and 77% increase in nonadherence ($P < 0.001$) in the UK and Czech populations, respectively. Other factors affecting adherence were age, sex, and class of prescribed antihypertensive drugs.¹⁰ Similarly, in a study involving 873 general practitioners’ attendants in France, the number of tablets was associated with nonadherence among men only, whereas adherence decreased with increasing number of types of drugs among women.⁹

In this context, the objectives of our study were first to identify the factors associated with adherence to anti-HTN treatment and second to examine whether these factors differed across sex.

2 | METHODS

2.1 | Study population

Data are from the Metascope cross-sectional survey (TNS Healthcare, France). This is based on a panel of 20 000 households, recruited by quota sampling in order to ensure representativeness to the French population.¹¹ Information was collected by self-administered questionnaires sent by post between June 01, 2015, and July 31, 2015. We included respondents aged 55 years or more (they represent 80% of the treated hypertensive patients in France), who declared being treated for hypertension and who answered the adherence questionnaire.

2.2 | Evaluation of adherence

The 6-item Girerd compliance test developed by Girerd et al¹² was used to measure adherence with anti-HTN treatment. This test consists of the six yes/no questions enquiring about treatment uptake, shortage, omission, and side effects (please see the Online Supplement S1 for original and translated questions). The 6-item Girerd compliance test has been validated using comparisons with cardiologist assessment of adherence¹² and using a medication event

monitoring system.¹³ The test classifies participants as adherent if they answered “no” to all questions and as nonadherent otherwise.

2.3 | Explanatory variables

The questionnaire enquired about demographic characteristics, anti-HTN treatment, history of CVD (coronary heart diseases, angina pectoris, peripheral artery disease, and stroke) and of other chronic diseases (arthritis, bronchitis, cancer, depression, visual deficiency). To describe their anti-HTN regimen, participants choose from a comprehensive list of drugs. We used these answers to determine the number of anti-HTN tablets taken. A fixed-dose combination was counted as one tablet. Answers regarding treatment of diabetes and/or of hypercholesterolemia were used to derive the number of tablets (0, 1, or 2) taken for other metabolic diseases. Answers from questions about contacts with general practitioners (GP) and cardiologists in the last year were combined to derive three categories: high (≥ 3 visits to GP and >1 to cardiologist), low (<3 to GP, none to cardiologist), or moderate (all others), level of contact with health care. Patients’ financial contribution to the therapy costs was identified with a variable labeled copayment. Most people in France do not pay for care at the point of delivery thanks to a supplementary insurance (“assurance complémentaire”) or to the “affection longue durée” scheme for serious diseases. Those were thus classified as “no” for the variable copayment, whereas the minority patients who have to pay upfront for some health care costs were classified as “yes.”

2.4 | Statistical analysis

We first described subjects’ characteristics in the whole sample and among the adherent group, and we replicated this description for each sex. Because all members of the panel did not provide an answer for this survey, we calculated percentages and performed analyses using a weighting factor correcting for nonparticipation and thus maintaining representativeness of the results. We used the Rao-Scott statistics, which is appropriate for weighted data, to test for statistically significant variations in sex or in adherence.¹⁴ In order to identify differences between sexes, we plotted percentages of adherence in each of three age groups (55 to 64, 65 to 79, 80 or more) according to the number of anti-HTN tablets, separately in men and women. We used Poisson regression to estimate associations between adherence and the number of anti-HTN tablets as well as with other characteristics. Since there was evidence of statistical interaction with sex in the relationship between adherence and the number of anti-HTN tablets and between adherence and age, we fitted regression models separately in men and women. We fitted univariate models and then multivariate models using a stepwise forward selection process with a P -value threshold of 5%. The analysis was performed on complete cases only. Results are reported as risk ratios (RR) with 95% confidence intervals (CI). In the context of this cross-sectional study, RR corresponds to prevalence ratio. Statistical analyses were performed with the software R version 3.1.0.

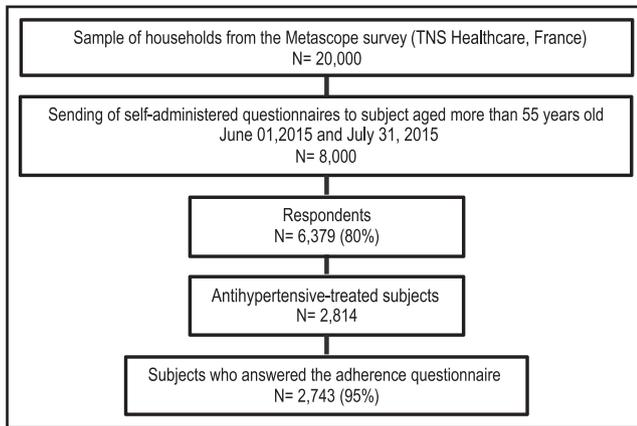


FIGURE 1 Flowchart of the study population

3 | RESULTS

Out of 8000 panel members aged 55 years or older, 6379 returned the questionnaire (response rate: 80%). Among respondents, 2814 (44%) were treated for hypertension. Among those, 2743 (95%) answered to the adherence questionnaire and were therefore included in our study (Figure 1).

All percentages presented in the following paragraphs, the tables, and in Figure 2 are weighted to ensure representativeness. Table 1 presents the characteristics of the 2743 patients included in the study. Women represented 51.6% of the total respondents. Around 50% of the patients were 65 to 79 years old. Answers about the number of tablets were missing for 285 patients (10%). The latter did not differ with the rest of the sample with respect to sex and age, but they were more adherent (72% vs 63%, $P = 0.002$, data not shown). Most patients took one anti-HTN tablet (58.2% vs 31.6% taking two tablets or more). More than a half of the sample (53.9%) also took one tablet or more for metabolic diseases simultaneously with their anti-HTN treatment. About one in four (23.8%) participants declared a history of CVD, but more than two-thirds presented one or more other chronic diseases (68.3%). The majority of participants had regular contacts with GPs and/or cardiologists (intermediate and high contact with health care: 82.7%) and were exempted from copayment (76.3%). Sexes differed with respect to

the proportions taking one anti-HTN tablet (61.3% of women vs 54.9% of men), the proportions reporting a history of CVD (16.8% vs 31.2%) and that of reporting at least two other chronic diseases (26.6% vs 16.3%).

Overall, 62.4% of the participants were adherent to anti-HTN treatment (Table 2). Level of adherence was positively associated with age ($P < 10^{-4}$), but inversely associated with the number of anti-HTN tablets, number of tablets taken for metabolic diseases, history of CVD, number of other chronic diseases, level of contact with health care (all $P < 10^{-4}$). Copayment was associated with higher adherence (71.0% vs 59.9%, $P < 10^{-4}$).

Adherence was higher among women (68.1% vs 56.4%, $P < 10^{-4}$). The inverse associations previously reported in the whole sample between adherence and age, number of anti-HTN tablets, number of tablets taken for metabolic diseases, history of CVD, number of other chronic diseases, level of contact with health care were statistically significant for both sexes. However, the inverse association between adherence and the number of anti-HTN tablets differed between men and women. As illustrated in Figure 2, adherence in men decreased sharply and gradually as the number of tablets anti-HTN increased, with an exception of the change from 2 to 3 or more tablets in the 65-80 years age group. Tests for linear trends in all the three age groups for men were all statistically significant (all $P < 10^{-4}$). In women, adherence remained at a high level when taking one or two tablets and decreased only among those taking three or more anti-HTN tablets. Linear trend was statistically significant only in the 65- to 80-year age group. This sex difference regarding the relationship between adherence and the number of anti-HTN tablets was statistically significant (test for interaction $P < 10^{-4}$).

The inverse relationship between the number of anti-HTN tablets and adherence was confirmed in multivariate analysis with specific patterns for each sex (Table 3). Adherence dipped by nearly 30% among women taking three or more anti-HTN tablets ($RR_{3+ \text{ vs } 1} = 0.72$, 95% CI = [0.58; 0.90]), whereas it gradually decreased with increasing number of tablets among men ($RR_{2 \text{ vs } 1} = 0.74$, 95% CI = [0.65; 0.85]; $RR_{3+ \text{ vs } 1} = 0.57$, 95% CI = [0.45; 0.72]). The pattern of decreasing adherence to anti-HTN treatment when taking two or more tablets for other metabolic diseases was also confirmed. Age, history of CVD, and number of other chronic

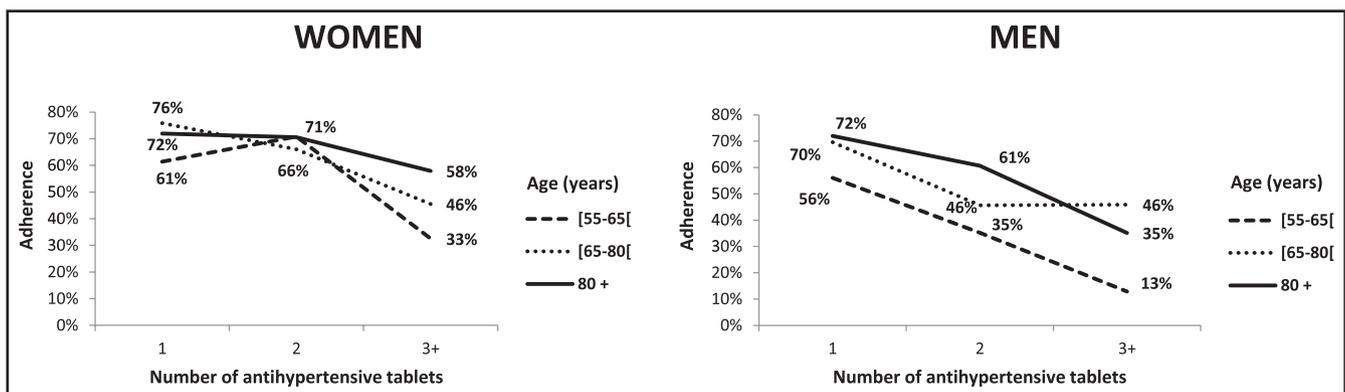


FIGURE 2 Evolution of adherence according to the number of antihypertensive tablets by age stratified on sex. A, Women. B, Men

TABLE 1 Distribution of patients' characteristics

	Whole sample (N = 2743)		Women (N = 1424)		Men (N = 1319)		p ^b
	N	% ^a	N	% ^a	N	% ^a	
Sex							
Women	1424	51.6					
Men	1319	48.4					
Age							
55-65	720	32.4	366	31.7	354	33.1	0.547
65-80	1545	49.6	802	49.5	743	49.7	
80+	478	18.0	256	18.8	222	17.2	
Number of anti-HTN tablets							
1	1600	58.2	879	61.3	721	54.9	0.001
2	629	23.4	291	21.1	338	25.9	
3+	229	8.2	102	7.0	127	9.4	
NA	285	10.2	152	10.6	133	9.8	
Number of tablets taken for metabolic diseases							
0	1278	46.1	731	50.7	547	41.1	<10 ⁻⁴
1	1116	41.1	549	39.1	567	43.3	
2	349	12.8	144	10.2	205	15.6	
History of cardiovascular diseases							
No	2091	76.2	1184	83.2	907	68.8	<10 ⁻⁴
Yes	652	23.8	240	16.8	412	31.2	
Number of other chronic diseases							
0	872	31.7	367	25.6	505	38.1	<10 ⁻⁴
1	1284	46.7	683	47.8	601	45.6	
2+	587	21.6	374	26.6	213	16.3	
Contact with health care							
Low	381	14.0	207	14.7	174	13.3	<10 ⁻⁴
Intermediate	1284	46.8	730	50.8	554	42.5	
High	992	35.9	443	31.3	549	40.6	
NA	86	3.3	44	3.1	42	3.5	
Copayment							
Yes	636	23.1	394	27.7	242	18.2	<10 ⁻⁴
No	2091	76.3	1021	71.7	1070	81.2	
NA	16	0.6	9	0.6	7	0.6	

Anti-HTN, antihypertensive.

^aWeighted percentages^bP comparing women to men, complete case analyses

diseases remained independently associated with adherence after full-adjustment, but this was no longer observed for the parameters level of contact with health care and copayment.

4 | DISCUSSION

We aimed to identify determinants of adherence to anti-HTN treatments in a representative sample of the French population aged more than 55 and to study these determinants across sexes.

Our results suggest that adherence increases with age, is higher among women, and decreases with the number of anti-HTN tablets. An original finding is the sex difference in the threshold of the number of anti-HTN tablets when adherence drops. Specifically, adherence decreased gradually for each additional tablet in men, whereas in women, adherence only dropped when taking three or more tablets.

Other studies have shown poorer adherence to anti-HTN treatment in younger patients.^{8,15,16} One explanation could be that older people tend to be more aware, more interested in health issues,

TABLE 2 Rate of adherence in men and women

	Whole sample		Sex			
			Women		Men	
	Adherence (% ^b)	P ^c	Adherence (% ^b)	P ^c	Adherence (% ^b)	P ^c
Complete case sample (N ^a = 2370)						
N ^a (% ^b)	1480 (62.4)		835 (68.1)		645 (56.4)	
Age						
55-65	55.3	<10 ⁻⁴	62.4	0.020	47.9	0.001
65-80	65.9		71.2		60.3	
80+	65.6		69.7		62.9	
Number of anti-HTN tablets						
1	68.0	<10 ⁻⁴	70.3	<10 ⁻⁴	65.2	<10 ⁻⁴
2	56.0		68.5		45.0	
3+	41.6		47.1		37.4	
Number of tablets taken for metabolic diseases						
0	68.9	<10 ⁻⁴	72.8	<10 ⁻⁴	63.7	<10 ⁻⁴
1	61.2		66.5		56.3	
2	43.8		51.0		39.0	
History of cardiovascular diseases						
No	66.8	<10 ⁻⁴	70.9	<10 ⁻⁴	61.3	<10 ⁻⁴
Yes	49.9		54.9		47.0	
Number of other chronic diseases						
0	66.5	<10 ⁻⁴	74.8	<10 ⁻⁴	60.4	0.004
1	64.1		70.4		57.2	
2+	53.2		57.6		45.6	
Contact with health care						
Low	70.9	<10 ⁻⁴	77.9	0.0004	62.1	0.010
Intermediate	65.4		69.6		60.1	
High	55.6		61.3		51.1	
Copayment						
Yes	71.0	<10 ⁻⁴	73.2	0.023	67.1	0.002
No	59.9		66.1		54.2	

Anti-HTN, antihypertensive.

^aComplete cases only^bWeighted percentages^cP comparing adherence to nonadherence

and perceive hypertension as a higher risk than younger people do. Consequently, they might comply with a refill schedule for their anti-HTN treatments—the first step of a better adherence—at higher rates compared with a younger group and might also pay more attention to correctly take it.^{17,18} Higher adherence in the older population may also be explained by a closer proximity with health care providers, which is the case for those residing in health care setting or in nursing homes.¹⁹

The relationship between sex and adherence is more controversial because of inconsistent conclusions between studies, as shown in the review from Jin et al.¹⁹ In this review, eleven out of twenty-two

studies suggested that female patients are more likely to have better adherence, four reported the inverse relationship, and seven found no association.¹⁹ In a more recent study, male sex was found to be a significant predictor of nonadherence (adjusted OR = 1.12 [95% CI 1.07-1.17], $P < 0.05$).¹⁵

Several studies reported a significant inverse association between adherence and the number of anti-HTN tablets.^{8,9,17,20,21} In particular, in a review published in 2005, adherence did not seem to correlate with the number of drugs prescribed but decreased with the number of daily takes.²² The suggested “fixed-dose” combinations could be more convenient and simpler to use than a free-drug

TABLE 3 Association between adherence and patients' characteristics by sex (Poisson regression stratified on sex)

	Women (N = 1227)		Men (N = 1143)	
	Bivariate analysis	Multivariate analysis	Bivariate analysis	Multivariate analysis
Whole sample (N = 2370)	RR [95% CI]	RR [95% CI]	RR [95% CI]	RR [95% CI]
Age				
55; 65	1.00	1.00	1.00	1.00
65; 80	1.14 [1.03-1.26]	1.15 [1.05-1.28]	1.26 [1.1-1.45]	1.32 [1.15-1.5]
80+	1.12 [0.99-1.27]	1.19 [1.05-1.35]	1.27 [1.07-1.5]	1.45 [1.23-1.7]
Number of anti-HTN tablets				
1	1.00	1.00	1.00	1.00
2	0.97 [0.89-1.07]	1.01 [0.92-1.11]	0.69 [0.6-0.79]	0.74 [0.65-0.85]
3+	0.67 [0.54-0.84]	0.72 [0.58-0.9]	0.57 [0.45-0.73]	0.57 [0.45-0.72]
Number of tablets taken for metabolic diseases				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.91 [0.84-0.99]	0.94 [0.86-1.02]	0.88 [0.79-0.99]	0.92 [0.83-1.03]
2	0.70 [0.58-0.84]	0.74 [0.61-0.88]	0.61 [0.5-0.75]	0.67 [0.55-0.81]
History of cardiovascular diseases				
No	1.00	1.00	1.00	1.00
Yes	0.77 [0.68-0.88]	0.80 [0.7-0.91]	0.77 [0.68-0.87]	0.84 [0.74-0.96]
Number of other chronic diseases				
0	1.00	1.00	1.00	1.00
1	0.94 [0.86-1.03]	0.92 [0.85-1.01]	0.95 [0.85-1.06]	0.94 [0.85-1.05]
2+	0.77 [0.68-0.87]	0.78 [0.7-0.88]	0.76 [0.63-0.91]	0.74 [0.62-0.88]
Contact with health care				
Low	1.00	Not included in the multivariate model	1.00	Not included in the multivariate model
Intermediate	0.89 [0.81-0.98]		0.97 [0.83-1.13]	
High	0.79 [0.70-0.88]		0.82 [0.7-0.97]	
Copayment				
Yes	1.00	Not included in the multivariate model	1.00	Not included in the multivariate model
No	0.90 [0.83-0.98]		0.81 [0.72-0.91]	

Anti-HTN, antihypertensive.

combination and therefore achieve better adherence.²³ Contrary to this body of evidence, several studies argue for an opposite relationship. For instance, Lagi et al reported that adherence increased with the number of anti-HTN tablets, from 47% with a one-drug treatment to 66% with a three-drug treatment.²⁴ However, this study suffers from poor statistical power and from a lack of adjustments on important confounding factors. Adherence was also high with high number of pills in two further studies^{18,25} but the recruitment of newly treated patients might explain their finding, as treatment duration negatively affects adherence.²⁶ Finally in a recent study, the number of anti-HTN drug classes taken once or more by the participants was positively associated with adherence ($P < 0.0001$).¹⁵ However, adherence rate was low in this study (39.4% among hypertensive patients) which could explain this finding.

To our knowledge, our study is the first to explore specifically sex differences in the relationship between adherence and number of tablets.

Our original finding is the differing thresholds of number of anti-HTN tablets at which adherence drops in men and women. Specifically, adherence decreased sharply when taking two or more antihypertensive tablets in men, whereas the decrease in women was only observed when taking three or more antihypertensive tablets. The fact that, compared to men, women remain adherent when taking two anti-HTN tablets is consistent with what is known regarding health behavior and health care seeking in this sex. Women have higher level of care seeking than men. They more often refer themselves to the GP and more often for issues related to prevention.²⁷ In Canada, women reported that they would visit a family physician in response to both physical and mental health concerns to a greater extent than did men.²⁸ This attitude of feeling more concerned and getting involved in the therapeutic process in agreement with the recommendations seems to be more developed among women and could partly explain their suggested better adherence compared to men. This sex difference may partly explain why French

women present higher rate of controlled hypertension (66.5% of hypertensive women vs 44.9% of hypertensive men),²⁹ as well as a much lower frequency of hypertension-related cardiovascular events (36.4/100 000 strokes in women aged less than 65 years vs 66.0/100 000 strokes in men in 2014).³⁰ There may be a need for health care professionals to pay particular attention to the initiation of anti-HTN treatment comprising more than one daily take in men.

Our results suggest that histories of cardiovascular diseases (CVD) and of other chronic diseases are inversely associated with adherence in both sexes. Similar to the association with anti-HTN tablets, we found that adherence decreased with increasing number of tablets taken for other metabolic problems, although there were no differing patterns between sexes for this parameter. Conversely, the number of concurrent medications was reported to be positively associated with adherence in another study.²⁵ However, our results are consistent with those from ODACE where the number of tablets or treatments other than the anti-HTN ones was associated with poorer adherence.⁹ An interpretation of these findings is that adherence to anti-HTN treatments, and probably to other treatments, depends on the overall number of tablets prescribed to each patient. This point has important implications for the elderly patients who often present comorbidities and are consequently exposed to multiple treatments. Estimations from a nationally representative sample of community-dwelling older adults 62 to 85 years old in United States suggest that 87% of patients used at least one prescription medication and 36% regularly used five or more prescription medications at the same time.³¹ The same study showed that in 2010-2011, 15% of older adults were at risk for a potential important drug interaction.³¹

From our findings, it is unclear whether regular contacts with health care or absence of copayment could improve adherence since, after adjustment, there were no associations between these two parameters and adherence in our sample. One possible explanation is that people with higher contact and poorer adherence, as observed in bivariate analyses (Table 3), are probably those with comorbidities and other treatments. A similar explanation could apply to the absence of association between copayment and adherence after adjustment. A related question that we could not explore with our data is whether home support, formal (carer) or informal (family or relative), influences adherence for older impaired patients. Further work based on prospective design would help elucidate these questions.

Results of our study should be interpreted as those from a cross-sectional study with self-declared adherence which despite limitations is often used in this field of research.⁷ We also relied on self-reporting which has proved valid tools for ascertainment of CVD history and medication regimen in epidemiological investigations.^{32,33} A strength of our study is that it is based on a representative sample of the French population aged more than 55. We were also able to examine the level of adherence with respect to demographic variables and several clinical characteristics such as history of other cardiovascular or chronic diseases. Comparison of adherence studies' results is complex due to the variety of ascertainment methods. Thus, our use of the 6-item Girerd compliance test might hamper comparisons of absolute values of adherence with that of

other studies. However, our finding of sex differences in adherence is based on relative comparison. It would be useful to check whether similar results apply when using other adherence measurement methods. Finally, our study does not allow to explore causes of non-adherence which may be linked to specific anti-HTN drug regimens and interactions between drugs. More detailed information on medications would be necessary in order to investigate such questions.

5 | PERSPECTIVES

This study indicates that adherence to anti-HTN treatment varies across sex both in terms of absolute level and in terms of its relationship with the number of tablets in a sample of older adults. An implication of our results is that reducing the number of anti-HTN tablets may improve the level of adherence, particularly in men and in patients with multiple comorbidities. Further research should confirm our results using other adherence measurement tools, explore whether our findings apply to other age groups or other populations, and investigate the effect of a switch from a two-drug treatment to a fixed-dose combination on adherence. Given the likely growth of the absolute number of hypertensive patients and the consequences of nonadherence, this question should receive sufficient attention.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Pr Emmanuel Oger for his commentaries on an earlier version of the paper.

CONFLICT OF INTEREST

X. Girerd has received grants for lectures by Bouchara Recordati, SANOFI, MERCK, Novo Nordisk, SOTHEMA. B Vaïsse has received grants for lectures by PFIZER, SANOFI, SERVIER, Novo Nordisk, BOEHRINGER, NOVARTIS. M. Lefort, L. Neufcourt, O. Grimaud, S. Bayat, and B. Pannier have no disclosure for the present study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

M. Lefort, L. Neufcourt, O. Grimaud, and X. Girerd formulated the research question. X. Girerd, B. Pannier, B. Vaïsse, and S. Bayat contributed to the study design and analysis plan. M. Lefort performed the statistical analyses. M. Lefort and L. Neufcourt wrote the paper. All authors reviewed and approved the final version.

ORCID

Lola Neufcourt  <http://orcid.org/0000-0001-6429-0551>

REFERENCES

1. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-314.

2. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114-1117.
3. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, et al. Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure-lowering effects of renal denervation in the renal denervation for hypertension (DENERHTN) trial clinical perspective. *Circulation*. 2016;134(12):847-857.
4. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest F, Siiskonen SJ, et al. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):1025-1031.
5. Dragomir A, Côté R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*. 2010;48(5):418-425.
6. Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg J, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ*. 2015;16(1):65-72.
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.
8. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, et al. Evaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées. *Arch Mal COEUR Vaiss*. 2001;94(8):839-842.
9. Reach G, Guedj-Meynier D, Darné B, Herpin D. Facteurs associés à la non-observance chez les hommes et chez les femmes hypertendus non contrôlés: Étude ODACE. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015;64(3):222-226.
10. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2017;69:1113-1120.
11. Girerd X, Hanon O, Pannier B, Vaisse B, Mourad J-J. Évolution dans l'usage des traitements antihypertenseurs en France entre 2002 et 2012: enquêtes FLAHS. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2013;62(3):210-214.
12. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad J, Consoli S. Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic. *Presse Med*. 2001;30:1044-1048.
13. Mulazzi I, Cambou JP, Girerd X, Nicodeme R, Chamontin B, Amar J. Six-item self-administered questionnaires in the waiting room: an aid to explain uncontrolled hypertension in high-risk patients seen in general practice. *J Am Soc Hypertens*. 2009;3(3):221-227.
14. Rao J, Scott AJ. On simple adjustments to chi-square tests with sample survey data. *Ann Stat*. 1987;15(1):385-397.
15. Bailey JE, Hajjar M, Shoib B, Tang J, Ray MM, Wan JY. Risk factors associated with antihypertensive medication nonadherence in a statewide medicaid population. *Am J Med Sci*. 2014;348(5):410-415.
16. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens*. 2007;9(3):179-186.
17. Steiner JF, Ho PM, Beaty BL, et al. Sociodemographic and clinical characteristics are not clinically useful predictors of refill adherence in patients with hypertension. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):451-457.
18. Grégoire J-P, Moisan J, Guibert R, Ciampi A, Milot A. Predictors of self-reported noncompliance with antihypertensive drug treatment: a prospective cohort study. *Can J Cardiol*. 2006;22(4):323-329.
19. Jin J, Sklar GE, Min Sen OhV, Chuen LS. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269-286.
20. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens*. 2012;14(7):429-434.
21. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2415-2422.
22. Lin J, Sklar GE, Sen OhVM, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269-286.
23. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
24. Lagi A, Rossi A, Passaleva MT, Cartei A, Cencetti S. Compliance with therapy in hypertensive patients. *Intern Emerg Med*. 2006;1(3):204-208.
25. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120(16):1598-1605.
26. WHO. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
27. Santé D. et Recours Aux Soins Des Femmes et. *Des Hommes*. 2010.
28. Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: a QUALICOPC study. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):38.
29. Perrine A-L, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France: prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;10:170-179.
30. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, et al. L'accident vasculaire cérébral en France: patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;5:84-94.
31. Qato D, Wilder J, Schumm L, Gillet V, Alexander G. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med*. 2016;176(4):473-482.
32. Engstad T, Bønaa KH, Viitanen M. Validity of self-reported stroke. *Stroke*. 2000;31:1602-1607.
33. Noize P, Bazin F, Dufouil C, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(4):310-319.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Lefort M, Neufcourt L, Pannier B, et al. Sex differences in adherence to antihypertensive treatment in patients aged above 55: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS). *J Clin Hypertens*. 2018;20:1496-1503. <https://doi.org/10.1111/jch.13387>

Titre : Expliquer les inégalités sociales et territoriales dans l'hypertension artérielle : exploitation des cohortes française CONSTANCES et américaine HRS

Mots clés : Epidémiologie, hypertension artérielle, inégalités sociales de santé, inégalités territoriales de santé, facteur de risque cardiovasculaire.

Résumé : L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires. Elle touche près d'un adulte sur trois dans le monde et occupe la première place en termes d'années de vie en bonne santé perdues chez les femmes, et la deuxième chez les hommes derrière le tabagisme. La prévalence de l'HTA, comme l'incidence, varie entre différentes zones géographiques mais également selon le statut socioéconomique. Ces inégalités territoriales et socioéconomiques sont cependant encore mal comprises. Or, peu de travaux se sont penchés sur ces inégalités en France et les études d'incidence de l'HTA restent rares. Dans ce contexte, l'objectif principal de cette thèse est d'estimer et d'expliquer les inégalités territoriales et sociales dans l'HTA. Les données de deux cohortes ont été exploitées : la cohorte française CONSTANCES qui regroupe des individus âgés de 18 à 69 ans et recrutés depuis 2012 (n=63 000) et la cohorte américaine HRS qui inclut des adultes de plus de 50 ans suivis depuis le début des années 90 (n=17 000). Ce travail met en évidence l'existence d'une part, de fortes disparités territoriales et d'autre part, d'inégalités sociales marquées de prévalence de l'HTA en France. Des inégalités sociales importantes sont également observées dans l'incidence de l'HTA aux États-Unis. Cependant, les déterminants comportementaux et anthropométriques pris en compte n'expliquent que partiellement les inégalités observées. Par ailleurs, l'ampleur des inégalités et la forme des associations entre statut socioéconomique, facteurs comportementaux et anthropométriques, et HTA diffèrent entre les hommes et les femmes. Ces travaux apportent de nouveaux éléments pour une meilleure identification des populations les plus vulnérables et des leviers d'action efficaces pour la prévention de l'HTA et la réduction des inégalités dans l'HTA.

Title: Explaining social and territorial inequalities in hypertension: evidence from the French CONSTANCES and the American HRS cohorts

Keywords: Epidemiology, hypertension, social health inequalities, geographical health inequalities, cardiovascular risk factor.

Abstract: Hypertension is a leading risk factor for cardiovascular diseases. It affects nearly one out of three adults worldwide and ranks first in terms of disability-adjusted life years in women, and second in men behind smoking. However, hypertension prevalence varies between geographical regions and socioeconomic groups, and these variations are still poorly understood. Few studies have addressed these inequalities in France. In addition, little attention has been paid to social inequalities in hypertension incidence. In this context, the main objective of this thesis is to estimate and explain geographical and social inequalities in hypertension using data from two cohorts: the French CONSTANCES cohort which includes adults aged 18 to 69 years and recruited since 2012 (n=63,000) and the American HRS cohort which includes participants aged 50 and older followed since the 90s (n=17,000). This work highlights both strong geographical and socioeconomic disparities in the prevalence of hypertension in France. Marked socioeconomic inequalities also exist in the incidence of hypertension in the United States. However, behavioral and anthropometric determinants included in the analyses only partially explain the observed inequalities. Furthermore, the magnitude of inequalities and the associations between socioeconomic status, behavioral and anthropometric factors, and hypertension differ between men and women. This work provides new elements for a better identification of the most vulnerable populations and effective levers of action for prevention and reduction of inequalities in hypertension.