

TABLE DES MATIERES

RESUME	2
ABSTRACT	3
REMERCIEMENTS	4
VALORISATION SCIENTIFIQUE	5
TABLE DES MATIERES	10
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLES.....	13
LISTE DES ANNEXES	14
GLOSSAIRE	15
CHAPITRE I INTRODUCTION.....	16
1. La polyarthrite rhumatoïde	16
1.1. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde	17
1.2. Physiopathologie de la polyarthrite Rhumatoïde.....	18
2. Les hormones sexuelles féminines et la polyarthrite rhumatoïde.....	43
2.1. Les hormones sexuelles féminines.....	43
2.2. Expositions hormonales et risque de PR chez la femme : données de la littérature	58
3. Le tissu adipeux et la polyarthrite rhumatoïde	66
3.1. Le tissu adipeux	66
3.2. L'obésité	70
3.3. Tissu adipeux et inflammation chronique	73
3.4. Excès de tissu adipeux et risque de PR.....	77
4. Justifications et objectifs de la thèse	81
CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES	83
1. La cohorte E3N	83
1.1. Présentation de la cohorte E3N.....	83
1.2. Données recueillies et modalités de recueil.....	88
2. Identification et validation des cas de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N	94
2.1. Identification des cas de rhumatisme inflammatoire chronique potentiels.....	95
2.2. Elaboration d'un questionnaire de validation spécifique des RIC dans la cohorte E3N..	95
2.3. Développement des algorithmes de validation à partir du questionnaire de validation et de la base de remboursement des médicaments MGEN.....	96
2.4. Validité des cas de PR auto-déclarés et ceux issus des algorithmes	98
2.5. Validation des cas de PR dans la cohorte E3N.....	99
3. Analyses statistiques	101
3.1. Analyses descriptives.....	101
3.2. Analyses de risque : modèles de Cox.....	101
CHAPITRE III EXPOSITIONS HORMONALES FEMININES ET RISQUE DE PR.....	105
1. INTRODUCTION	105
1.1. Contexte et hypothèse	105
1.2. Objectifs.....	105
2. MATERIELS ET METHODES	105

2.1.	Populations d'analyse.....	105
2.2.	Données analysées	106
2.3.	Analyses statistiques.....	109
3.	RESULTATS.....	110
3.1.	Caractéristiques des populations d'analyse	110
3.2.	Expositions hormonales endogènes, exogènes et risque de PR	125
3.3.	Expositions hormonales cumulées et risque de PR	128
4.	DISCUSSION	130
CHAPITRE IV MESURES ANTHROPOMETRIQUES ET RISQUE DE PR.....		134
1.	INTRODUCTION	134
1.1.	Contexte	134
1.2.	Objectifs.....	134
2.	MATERIELS ET METHODES	135
2.1.	Populations d'analyse.....	135
2.2.	Données analysées	135
2.3.	Analyses statistiques.....	138
3.	RESULTATS.....	140
3.1.	Caractéristiques des populations d'analyse	140
3.2.	Analyses principales.....	144
3.3.	Analyses de sensibilité	150
4.	DISCUSSION	154
CHAPITRE V EXPOSITIONS HORMONALES, TABAGISME PASSIF, TROUBLES DU TRANSIT, DONNEES ANTHROPOMETRIQUES, ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR		157
1.	INTRODUCTION	157
1.1.	Autres travaux dans la cohorte E3N	157
1.2.	Objectifs.....	158
2.	MATERIELS ET METHODES	158
2.1.	Population d'analyse	158
2.2.	Données analysées	158
2.3.	Analyses statistiques.....	159
3.	RESULTATS.....	160
3.1.	Caractéristiques de la population d'analyse.....	160
3.2.	Résultats des analyses	162
4.	DISCUSSION	168
CHAPITRE VI DISCUSSION GENERALE		169
1.	Résumé des principaux résultats.....	169
2.	Limites et forces de ce travail.....	170
3.	Impacts de nos résultats	171
4.	Perspectives	172
BIBLIOGRAPHIE.....		174
ANNEXES.....		201

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Les différentes phases de développement de la polyarthrite rhumatoïde (18)	18
Figure 2. L'exposome	20
Figure 3. Acteurs, mécanismes et organisation temporelle de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (132)	40
Figure 4. Risques de polyarthrite rhumatoïde ACPA + selon la combinaison entre l'intensité du tabagisme et le nombre d'allèles de l'épitope partagé (138)	42
Figure 5. Régulation hormonale féminine au cours du cycle menstruel	48
Figure 6. Evolution des taux hormonaux lors de la grossesse	49
Figure 7. Les différents progestatifs de synthèse (160)	52
Figure 8. Prévalences des femmes âgées de 15 à 44 ans ayant acheté une contraception orale combinée en pharmacie en Europe continentale de 1964 à 1987	53
Figure 9. Méthodes de contraception utilisées en France, 1968-2013 selon l'Institut National d'Etudes Démographiques (162).....	54
Figure 10. Proportions de femmes françaises utilisant la pilule en France selon l'âge et les années de naissances (163)	54
Figure 11. Répartition du tissu adipeux selon le sexe (207)	67
Figure 12. Modification de la répartition du tissu adipeux avec le vieillissement ou le surpoids (209)	69
Figure 13. Altérations des fonctions du tissu adipeux avec l'âge (209).....	69
Figure 14. Répartition (%) des classes d'IMC selon le sexe.....	72
Figure 15. Rapport entre IMC et risque de décès chez les femmes américaines de la Nurses' Health Study (210,219)	72
Figure 16. Représentations des 5 principaux mécanismes intervenant dans la genèse d'une maladie auto-immune en cas d'obésité (222)	74
Figure 17. Principaux effets des adipokines sur l'immunité innée et acquise (222).....	75
Figure 18. Données recueillies par auto-questionnaires dans la cohorte E3N	86
Figure 19. Présentation des études E3N et E4N	88
Figure 20. Questions relatives aux rhumatismes inflammatoires chroniques dans les questionnaires de suivi de la cohorte E3N.....	95
Figure 21. Diagramme de flux de l'étude de validation des cas de PR dans la cohorte E3N	100
Figure 22. Diagramme de flux des populations d'analyse pour les	106
Figure 23. Diagramme de flux des populations d'analyse pour les mesures anthropométriques	135
Figure 24. Dessin figurant dans les questionnaires et expliquant les modalités de mesure des tours de taille et de hanche	136
Figure 25. Recueil des silhouettes à différents âges telles que présentées dans le 1 ^{er} questionnaire.....	137
Figure 26. Classification des morphologies (mince, moyenne, large) selon les âges en utilisant les silhouettes recueillies au 1 ^{er} questionnaire (253,261)	137
Figure 27. Trajectoires des silhouettes de la puberté jusqu'à la péri-ménopause.....	141

LISTE DES TABLES

Tableau 1. Expositions inhalées (hors tabac), expositions professionnelles et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature	24
Tableau 2. Expositions alimentaires et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature	33
Tableau 3. Facteurs reproductifs, traitements hormonaux et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature.....	59
Tableau 4. Fonctions hormonales altérées chez le sujet obèse, selon l’OMS (2003) (WHO Consultation on Obesity (1997 : Geneva and Organization, 2003).....	76
Tableau 5. Impact de l’obésité sur le risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature .	78
Tableau 6. Taux de réponse aux différents questionnaires de l’étude E3N	85
Tableau 7. Algorithmes utilisés pour identifier les cas de polyarthrite rhumatoïde	97
Tableau 8. Caractéristiques de la population globale et des cas incidents de PR, à l’inclusion (N=78 452, dont 698 PR) ou à Q2 (N=71 616, dont 613 PR) ou après la ménopause.....	111
Tableau 9. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon l’âge à la première grossesse, l’âge de la ménopause et la durée de la prise de progestatifs en pré-ménopause dans le modèle multi-ajusté (analyses sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l’exposition au tabac)	127
Tableau 10. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR survenant après la ménopause selon le niveau d’exposition aux œstrogènes dans le modèle multi-ajusté.....	129
Tableau 11. Caractéristiques générales, reproductives et anthropométriques dans la cohorte E3N, dans la population globale et pour les PR incidentes	141
Tableau 12. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR	145
Tableau 13. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon l'IMC ou l’obésité abdominale (modèles multi-ajustés, analyses sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l’exposition au tabac)	146
Tableau 14. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les morphologies à la puberté, au recrutement, et leurs trajectoires (modèle multi-ajusté, analyses sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l’exposition au tabac)	149
Tableau 15. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon l'IMC ou l’obésité abdominale	151
Tableau 16. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les morphologies à la puberté, au recrutement, et leurs trajectoires (modèle multi-ajusté, analyses de sensibilité sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l’exposition au tabac) ...	153
Tableau 17. Caractéristiques de la population d’analyse à Q3.....	161
Tableau 18. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les morphologies, le CES, la prise de progestatifs oraux, le transit intestinal, le score d’adhésion au régime méditerranéen et le tabagisme passif (modèle multi-ajusté).....	164
Tableau 19. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les trajectoires des silhouettes, le CES, la prise de progestatifs oraux, le transit intestinal, le score d’adhésion au régime méditerranéen et le tabagisme passif (modèle multi-ajusté)	166
Tableau 20. Résumé des résultats de thèse (modèles multi-ajustés)	170

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés pour la cohorte E3N	201
Annexe 2. Avis favorable du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé.....	203
Annexe 3. Tableau résumant les données utilisées dans ce projet de thèse, par questionnaire	204
Annexe 4. Exemples de données gynécologiques et obstétricales recueillies à Q1 (1990) et/ou à Q2 (1992)	205
Annexe 5. Données sur les traitements hormonaux recueillis à partir de Q1 (1990) et Q2 (1992) avec un exemple du dépliant présentant les photographies des conditionnements	206
Annexe 6. Recueil des données anthropométriques.....	207
Annexe 7. Questions pour le recueil du tabagisme actif (à partir de Q1) et passif pendant l'enfance et à l'âge adulte (à Q2)	208
Annexe 8. Extrait de la partie quantitative du questionnaire alimentaire (Q3)	209
Annexe 9. Exemples de photographies aidant à l'estimation des portions (Q3)	209
Annexe 10. Extrait de la partie qualitative du questionnaire alimentaire (Q3)	209
Annexe 11. Questionnaire de validation spécifique des rhumatismes inflammatoires dans la cohorte E3N	210
Annexe 12. Performances métrologiques des cas de PR auto-rapportés uniquement, des cas validés par l'un des 2 algorithmes, avec examen des dossiers médicaux comme référence	214
Annexe 13. Caractéristiques à l'inclusion de toutes les participantes à la cohorte E3N, des cas de PR selon les modalités de détection.....	215
Annexe 14. Comparaisons des prévalences françaises et nord-américaines de chaque item du score composite d'exposition aux œstrogènes (données de 1976-2010)	216
Annexe 15. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR incidente selon les expositions hormonales endogènes et exogènes dans la cohorte E3N (modèles 1 et 2)	217
Annexe 16. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR post-ménopausique selon les expositions hormonales cumulées dans la cohorte E3N (modèles 1 et 2)	222
Annexe 17. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les items du score composite d'exposition aux œstrogènes (CES)	223
Annexe 18. Article 1 publié dans Journal of Clinical Medicine-Environmental and Lifestyle: Their influence on the risk of RA	224
Annexe 19. Article 2 publié dans Rheumatology-Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study.....	255
Annexe 20. Article 3 publié dans Joint Bone Spine-Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women: results from the French E3N cohort	272
Annexe 21. Article 4 publié dans Nutrients-Anthropometric measures and risk of Rheumatoid Arthritis in the French E3N cohort study.....	297

GLOSSAIRE

ACPA anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
 ACR American College of Rheumatology
 bac baccalauréat
 bDMARDs biologic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs
 CO Contraception Orale
 csDMARDs conventional synthetic DMARDs
 E3N Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale
 EIRA Epidemiologic Investigations of RA
 EP Epitope Partagé
 EULAR European league against rheumatism
 FR Facteur Rhumatoïde
 FSH Follicle Stimulating Hormone
 GnRH gonadotropin releasing hormone
 HLA antigènes des leucocytes humains
 HR Hazard Ratio
 IA Inhibiteurs de l'Aromatase
 IL Interleukine
 IMC Indice de masse corporelle
 IWHS Iowa Women's Health Study
 LH Luteinizing Hormone
 MET-h Metabolic equivalent task en heure
 MGEN Mutuelle Générale de l'Education Nationale
 NHS Nurses' Health Study
 OMS Organisation Mondiale de la Santé
 OR Odds Ratio
 PR Polyarthrite Rhumatoïde
 RE récepteurs aux œstrogènes
 RIC rhumatisme inflammatoire chronique
 RR risque relatif
 SERM modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
 SNP single-nucleotide polymorphisms
 SpA spondyloarthritis
 THM Traitement Hormonal de la Ménopause
 TIRA Early intervention in rheumatoid arthritis
 TNF α Tumor Necrosis Factor α
 tsDMARDs targeted synthetic DMARDs

CHAPITRE I INTRODUCTION

1. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique décrit par un médecin écossais William Cullen (1710-1790), sous le nom d'«arthrodynie» (1).

La PR est une maladie auto-immune, caractérisée par l'inflammation de la membrane synoviale des moyennes et petites articulations. En l'absence de diagnostic et de prise en charge précoces, la PR peut engendrer, par destruction articulaire, un handicap, une altération de la qualité de vie et avoir un coût socio-économique (2).

Depuis le début du XXI^e siècle, nous disposons d'une meilleure connaissance de sa physiopathologie, de nouveaux critères de classification aidant au diagnostic précoce, de tests immunologiques spécifiques, d'outils d'imagerie, ainsi que de thérapeutiques innovantes et efficaces sur les formes les plus sévères (2,3).

On distingue 2 phénotypes de PR : celui avec des auto-anticorps détectés dans le sang (PR dite séropositive) et celui sans auto-anticorps (PR dite séronégative). Ces auto-anticorps sont les facteurs rhumatoïdes (FR, anticorps anti-gammaglobuline IgM) et les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP ou ACPA). Les FR sont rencontrés dans 80% des PR mais sont peu spécifiques. Les ACPA sont quant à eux très spécifiques (environ 95%) et ont une valeur pronostique. En effet un taux élevé d'ACPA est associé au risque de lésions structurales précoces. Sa présence et son taux sont donc pris en compte dans la stratégie thérapeutique.

Les recommandations des sociétés savantes encouragent le diagnostic précoce, et proposent des stratégies thérapeutiques basées sur la réponse attendue aux traitements (4,5). Les traitements de fond de la PR visent à éviter les poussées et les lésions articulaires irréversibles. Il s'agit :

- des traitements de fond conventionnels synthétiques ou csDMARDs (*conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine, sels d'or
- des biothérapies ou bDMARDs (biologic disease-modifying antirheumatic drugs) : anti-TNF α (etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, et infliximab), anti-interleukine 6 (tocilizumab, sarilumab), anti-CTLA-4 (abatacept), ou anti-CD20 (rituximab)
- et plus récemment des traitements de fonds ciblés synthétiques ou tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs) : inhibiteurs de Janus kinases (tofacitinib, filgotinib, baricitinib, upadacitinib).

Les bDMARDs et tsDMARDs sont réservés aux formes les plus sévères.

1.1. **Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde**

La PR est une pathologie hétérogène dans ses répartitions géographique et temporelle, et sa distribution par classes d'âge et selon le sexe.

Elle est présente dans le monde entier. Son incidence et sa prévalence varient selon les pays, les latitudes, la méthodologie employée, ainsi que la définition utilisée de la PR.

En Europe du Nord et en Amérique du Nord, la prévalence est de l'ordre de 0,5 à 1,1 % et l'incidence de 20 à 50 cas /100 000 habitants (6–10). Des chiffres plus bas ont été mis en évidence dans les pays du sud (prévalence de 0,3 à 0,7%) et en Asie (0,2 à 0,3%) mais comparables à ceux des pays européens et d'Amérique du Nord dans une étude plus récente au Japon (prévalence de 0,6 à 1%) (7–9,11,12). Sa prévalence est particulièrement élevée dans certaines populations où le taux de consanguinité est important comme les Indiens Chipewa (6,8 %) et Pima (5,3 %) (9). Il existe donc un gradient Nord-Sud pour les prévalences et les incidences de la PR dans le monde.

La latitude influencerait également l'âge de début de la PR : il est d'au moins 8 ans plus jeune chez les sujets vivant aux alentours du tropique du cancer, comparativement aux sujets vivant dans des latitudes plus au Nord. A titre d'exemple l'âge moyen du début de la PR au Mexique est de 39 (± 12) ans et de 48 ($\pm 15,5$) ans au Canada (13,14). De plus, ces chiffres varieraient dans le temps avec une diminution de l'incidence de la PR au cours des dernières décennies pour certaines études et une stabilité ou une augmentation pour d'autres (8). Ces différences sont en partie expliquées par des différences méthodologiques et la définition utilisée afin d'identifier les cas de PR.

En utilisant les données de la caisse primaire d'assurance maladie, l'incidence en France dans les années 1990 était de 20/100 000 habitants (15). Une étude française datant de 2001 situe la prévalence de la PR à 0,31% (intervalle de confiance à 95% 0,2-0,4%). Chez les femmes la prévalence est de 0,51% et de 0,09% chez l'homme, soit un ratio de 3 à 4 femmes pour 1 homme ce qui est retrouvé dans d'autres populations. La prévalence varie selon les classes d'âge : la classe de 65-74 ans a la prévalence la plus élevée (0,8% [0,36-1,39]) (16). On estime qu'il y aurait en France environ 300 000 patients de PR (12,15,16).

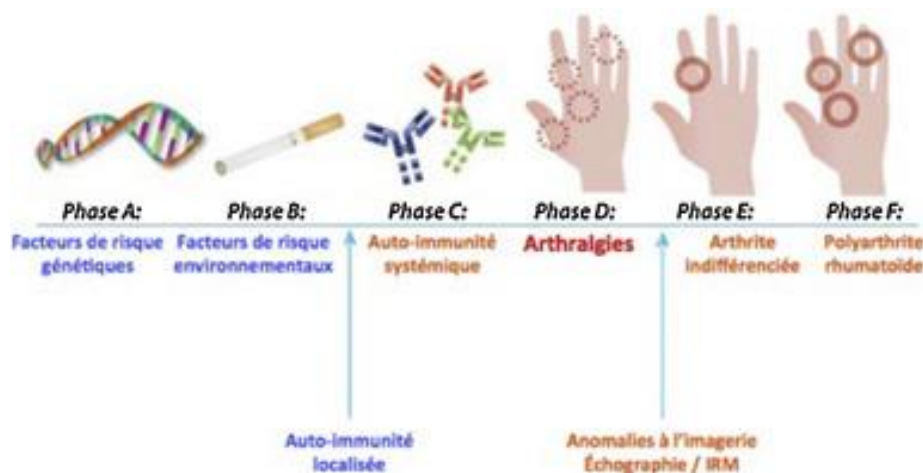
Les variabilités géographique et temporelle, ainsi que les distributions selon l'âge et le sexe ne peuvent être expliquées uniquement par les facteurs génétiques. Ces observations confortent l'impact des expositions environnementales et des interactions gène-environnement.

1.2. Physiopathologie de la polyarthrite Rhumatoïde

La physiopathologie de la PR est complexe faisant intervenir une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux, indispensables au déclenchement du conflit immunologique responsable de la maladie clinique (17).

Il existe en effet une "phase préclinique" qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes articulaires. Elle est caractérisée par le développement de l'auto-immunité, comme en témoignent la présence d'ACPA et/ou de FR sériques dans la phénotype séropositif de la PR (figure 1) (18,19).

Figure 1. Les différentes phases de développement de la polyarthrite rhumatoïde (adaptée de Mankia *et al.*) (18)



Nous allons aborder dans cette partie les gènes de susceptibilité, les facteurs environnementaux et les interactions gènes-environnement connues, induisant une réponse auto-immune à l'origine de la PR.

1.2.1. Génétique et polyarthrite rhumatoïde

Les facteurs génétiques jouent un rôle indiscutable dans le développement d'une PR et sa sévérité. Deux à 12% des sujets atteints de PR ont un apparenté du 1^{er} degré également atteint (20).

Le facteur génétique à risque de PR le mieux identifié se situe au sein de la région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Il s'agit de certains allèles de susceptibilité appelés HLA-DRB1 (HLA pour antigènes des leucocytes humains) codant pour une séquence d'acides aminés appelée épitope partagé (EP) participant à la reconnaissance antigénique et

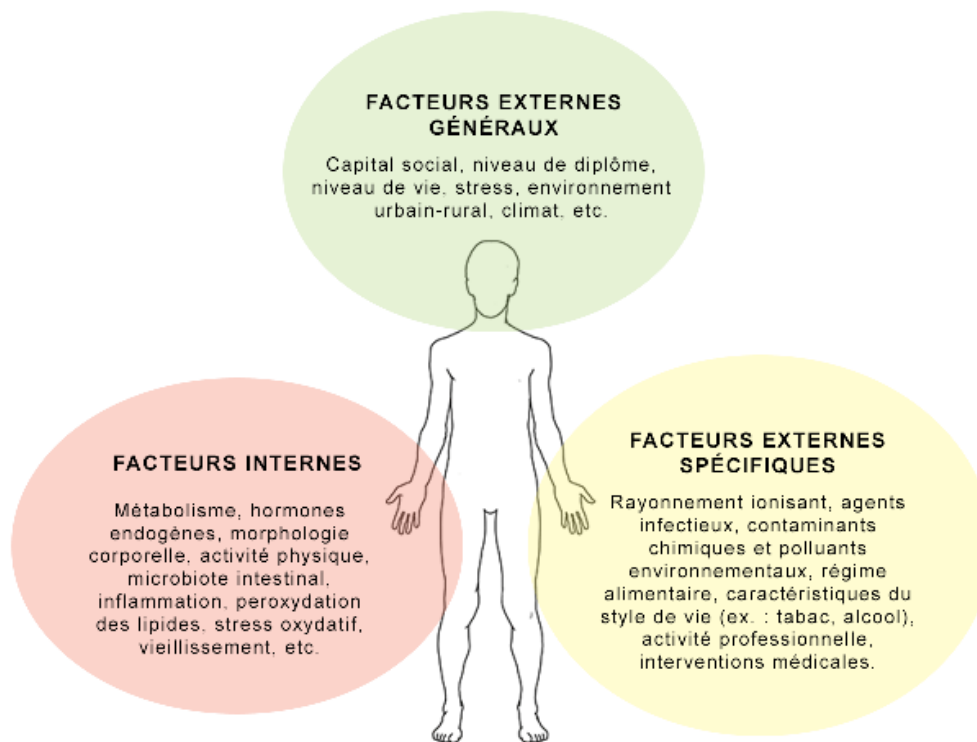
à la présentation de certains antigènes (en particulier les protéines citrullinées) aux lymphocytes T (21,22). Plus de 80% des sujets atteints de PR ont un de ces allèles à risque (23). La contribution des allèles HLA-DRB1 serait environ de 40% pour les PR séropositives et de 2% pour les PR séronégatives (24). Il a été également démontré un « effet dose » du nombre d'allèles de l'EP sur le risque de développer une PR. Ainsi, les sujets porteurs d'un seul allèle de l'EP ont un risque 3,5 fois supérieur de développer une PR séropositive comparativement aux sujets non porteurs de l'EP. Ce risque est multiplié par 6 chez les sujets homozygotes pour les allèles à risque (25).

Dans une moindre mesure (contribuant pour 5% de la part génétique), d'autres gènes de susceptibilité et variants (single-nucleotide polymorphisms, SNP) ont été identifiés et sont localisés à proximité des gènes intervenant dans le fonctionnement du système immunitaire. A titre d'exemple, nous citerons certains polymorphismes de PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22), CTLA-4, STAT4... restreints aux PR séropositives, d'autres aux PR séronégatives tels que HLADRB103, IRF5, PADI4... (17,25–28). A ce jour, plus de centaines de SNP ont été décrits comme associés au risque de développer une PR (29).

Néanmoins la faible concordance (12 à 15 %) chez des jumeaux monozygotes souligne l'importance du rôle joué par les facteurs environnementaux dans la physiopathologie de la PR (30).

1.2.2. Facteurs environnementaux

L'exposome est la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement in utero. Il comprend les facteurs internes (par exemple : métabolisme, expositions hormonales endogènes, microbiote intestinal, composition corporelle...), les facteurs externes généraux (climat, niveau social, stress, environnement urbain-rural...) et spécifiques (tabagisme, régime alimentaire, expositions professionnelles, polluants...) (figure 2) (31).

Figure 2. L'exposome

L'implication de l'exposome dans la genèse de la PR est étayée par de nombreuses observations : deux tiers des sujets qui développent une PR sont des femmes, suggérant le rôle des hormones féminines ; les fluctuations d'incidence et d'âge des premiers symptômes dans le temps et selon la latitude ; les rôles joués par l'obésité, le statut socio-économique et le niveau d'éducation sur le risque de PR (10,13,32–34).

Ainsi de multiples facteurs environnementaux ont été incriminés dans le développement d'une PR, avec des résultats parfois discordants dans la littérature. Nous nous proposons ici de résumer ces données. Ce travail a fait l'objet d'une revue de la littérature publiée (35) (annexe 18).

a) L'exposition au tabac

Le tabagisme actif est le facteur de risque environnemental le plus solide et le mieux documenté actuellement. A titre d'exemple dans la cohorte nord américaine d'infirmières (The Nurses' Health study, NHS), le risque relatif (RR) de PR est significativement plus élevé chez les fumeuses actuelles (RR=1,43 [intervalle de confiance à 95% 1,16-1,75]), ainsi que chez les anciennes fumeuses (RR= 1,47 [1,23-1,76]), comparativement aux non fumeuses (36).

Plusieurs études ont démontré un “effet dose” dans cette association. La méta-analyse de Di Giuseppe *et al.* combine les données de 3 cohortes prospectives et 7 études cas-témoins (37). Comparativement aux non-fumeurs, le risque de développer une PR est augmenté de 26 % chez les fumeurs dont l'intensité du tabagisme est estimée entre 1 à 10 paquets-années ($RR = 1,26 [1,14-1,39]$) et double chez ceux qui ont une consommation de plus de 20 paquets-années (RR pour 21-30 paquets-années = $1,94 [1,65-2,27]$; RR pour plus de 40 paquets-années = $2,07 [1,15-3,73]$). Ce excès de risque lié à l'intensité de la consommation tabagique est plus marqué chez les PR séropositives ($RR=2,47 [2,02-3,02]$) que chez les PR séronégatives ($RR=1,58 [1,15-2,18]$) (34,37–46).

Il est intéressant de noter que l'association entre le tabagisme et la PR diminue après l'arrêt du tabac : 20 ans après son arrêt, l'association entre le tabagisme et la PR séronégative n'est plus retrouvée, alors qu'elle persiste pour les PR séropositives (47–49).

Peu d'études ont examiné le risque associé au *tabagisme passif*. A l'âge adulte, l'exposition au tabagisme passif au travail ou à la maison n'est pas associée au risque de PR dans 2 études cas-témoins (50,51). Cependant, dans une cohorte de femmes françaises issues de l'Education Nationale, le tabagisme passif à l'âge adulte est associé au risque de PR (Hazard Ratio $HR= 1,19 [1,02-1,04]$), surtout chez les non fumeuses ($HR = 1,27 [1,02-1,57]$) et comparativement aux femmes non exposées à ce tabagisme passif (52, 53). De plus les femmes exposées au tabagisme pendant l'enfance développeraient plus tôt une PR (53).

Très peu de données sont disponibles sur le *tabagisme maternel pendant la grossesse* : une étude suggère qu'un tabagisme maternel >10 cigarettes par jour augmenterait le risque de rhumatisme inflammatoire chronique à début juvénile chez les filles uniquement, comparativement à l'absence de tabagisme maternel (Odd Ratio = $2,57 [1,13-5,89]$) (54).

b) Autres facteurs environnementaux

Autres expositions inhalées

Bien que la consommation de tabac ait diminué au cours des dernières décennies, l'incidence de la PR reste stable aux États-Unis (55–59). D'autres substances inhalées peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie de la PR, en induisant une inflammation de la muqueuse pulmonaire et une réponse immunitaire locale puis systémique avec la production d'ACPA (60).

Ce chapitre résume les preuves disponibles concernant les expositions professionnelles inhalées (silice, pesticides...) et la pollution atmosphérique (tableau 1).

L'exposition professionnelle à la silice est le deuxième facteur environnemental le plus documenté associé au risque de PR. Après ajustement sur le tabagisme, plusieurs études de cohorte et cas-témoins ont rapporté, chez les hommes, des associations entre la PR et

certaines professions telles que les travailleurs du granit, le forage de roche et le concassage de pierre (56–59,61). Une seule étude cas-témoins a rapporté une association inverse entre l'exposition à la silice et le risque de PR chez les potiers, les travailleurs exposés au grès et matériaux réfractaires (céramiques, porcelaine, brique...) (62). Tout comme le tabagisme, l'exposition à la silice semble être principalement associée à la PR séropositive (63,64). Dans un registre suédois d'hommes exposés à la silice dans des fonderies de fer, ceux employés pendant au moins un an avaient un risque accru de PR séropositive par rapport à la population générale (taux d'incidence standardisé=1,70 [1,01-2,69]) ; ce taux était augmenté à 2,59 [0,24-4,76] en cas de forte exposition, avec une relation effet-dose (65).

Il est intéressant de noter qu'un risque très élevé de PR ACPA+ a été observé chez les fumeurs actifs exposés à la silice (OR = 7,36, [3,31-16,38]), suggérant une interaction entre ces deux expositions (63). Cependant d'autres études n'ont pas confirmé cette interaction silice-tabac (61,66).

Deux grandes études suédoises n'ont pas identifié d'association entre les *expositions professionnelles aux pesticides* et le risque de PR (67,68). Cependant, dans une étude transversale menée parmi des hommes pulvérisant des pesticides en Grèce, une exposition élevée (nombre total d'applications de pesticides tout au long de la vie) était associée au risque de PR : tout pesticide (OR = 43 [3,09-600,67]) ; pour les insecticides (OR = 15,29 [1,24-189,02]) ; et les fongicides (OR = 14,3 [1,38-150,37]) par rapport à une faible exposition (69). L'« Agricultural Health Study » a fourni des informations sur l'utilisation de 50 pesticides, avec leur durée et leur fréquence, sur le risque de PR chez les agriculteurs et leurs conjoints. Parmi les hommes pulvérisant des pesticides, le fonofos, le carbaryl et le chlorimuron éthyle étaient associés à un risque accru de PR, mais pas le DDT ni le glyphosate. Des associations dose dépendantes ont été observées pour l'atrazine, le toxaphène et le fonofos (70). Chez les conjoints d'agriculteurs, l'utilisation de pesticide en général, incluant le glyphosate, était marginalement associée à la PR, comparativement à l'absence d'exposition (71,72). Dans la cohorte Women's Health Initiative (WHI), l'utilisation d'insecticides en milieu résidentiel ou dans le cadre professionnel était associée à la PR chez les femmes ménopausées ($p = 0,0026$) (73). L'exposition aux pesticides et le fait d'avoir habiter dans une ferme pendant l'enfance augmenteraient aussi le risque d'apparition de la PR à l'âge adulte chez les femmes (74).

Ces résultats contradictoires, concernant l'effet de pesticides sur le risque de PR, peuvent s'expliquer par les différences dans la méthodologie des études, des biais de déclaration dans l'exposition (principalement auto-déclarée), le moment et la fréquence de l'utilisation des pesticides, les co-expositions et d'éventuels facteurs de confusion non pris en compte.

Le tableau 1 résume également les *autres expositions professionnelles inhalées* potentiellement associées au risque de PR. Certaines professions seraient associées au risque de PR chez les hommes, comme travailler dans la construction de bâtiments (expositions aux poussières non siliceuses, aux solvants organiques, à l'amiante, à la vermiculite ou à l'asphalte) et l'agriculture (expositions aux engrais chimiques, aux solvants

autres que l'essence, aux solvants de nettoyage ou aux animaux de ferme) (56,61,67,68,71,75–78). Chez les hommes, la poussière de charbon était associée à un risque élevé de PR et 33 % des cas de PR étaient attribués au travail dans les mines de charbon (58). Avec moins de preuve, les sujets travaillant dans les transports (exposés aux huiles minérales), de l'acier, de l'industrie plastique (exposés au styrène), les militaires (exposés à la fumée des fosses de brûlage à l'air libre) et les sujets travaillant dans l'électronique (exposés à des agents nocifs potentiels en suspension dans l'air) pourraient présenter un risque accru de PR (67,68,76,79–82). Chez les femmes, l'exposition professionnelle à la poussière de textile était associée à un risque accru de PR, avec une interaction potentielle avec l'épitope partagé (83).

La *pollution atmosphérique* est un mélange de polluants gazeux comprenant l'ozone (O_3), le monoxyde de carbone (CO), les particules fines (PM_{10} , $PM_{2.5}$), le dioxyde d'azote (NO_2) et le dioxyde de soufre (SO_2) (84). Vivre à proximité d'une autoroute serait associé à une augmentation de 30 % du risque de PR, ce qui suggère une association possible entre PR et pollution atmosphérique (85,86). L'exposition intense à la poussière et à la fumée après les attaques terroristes du World Trade Center en 2001 a eu pour conséquence l'augmentation de l'incidence de maladies auto-immunes systémiques, incluant la PR (87). Cependant, à ce jour, aucune association significative n'a clairement été mise en évidence entre PR et des niveaux élevés d'exposition aux NO_2 , $PM_{2.5}$, PM_{10} et SO_2 , à l'exception d'une seule étude sans ajustement sur le tabagisme (85,88–91). Les niveaux d' O_3 et de CO pourraient également être associés à la PR (85,91). Ces résultats sont donc divergents et préliminaires, en raison de l'hétérogénéité dans la mesure de l'exposition à la pollution de l'air (adresses résidentielles avant ou au moment du diagnostic ou trafic et chauffage domestique), et les limites méthodologiques concernant le moment et la prise en compte des facteurs de confusion (tels que le tabagisme et le statut socio-économique).

Tableau 1. Expositions inhalées (hors tabac), expositions professionnelles et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC 95 %) pour la PR Commentaires
SILICE				
Klockars, 1987 (57)	Cohorte rétrospective Finlande	Travailleurs masculins du granit, 15-72 ans	1026 dont 35 PR	Pour la concentration de poussière et la pension d'invalidité pour la PR : RR = 5,08 (3,3-7,7) Ajustement sans le tabac
Turner, 2000 (62)	Cas-témoins, Royaume-Uni	Travailleurs de la poterie, du grès et des matériaux réfractaires nés entre 1916 et 1945	58/232	Durée de l'exposition à la silice par 10 ans, OR = 0,31 (0,16-0,61) Exposition cumulée/1000 (µg/m ³ par an), OR = 0,80 (0,64-1,02)
Olsson, 2004 (68)	Cas-témoins Cas de PR de TIRA, Suède	Hommes, 16-75 ans, poussière de pierre et/ou de silice	176/630	OR = 1,8 (0,6-5,5) vs. non exposés
Stolt, 2005 (59)	Cas-témoins, Suède (étude EIRA)	Hommes, 18-70 ans, Poussière de pierre, forage de roche ou concassage de pierre	276/276	OR = 2,2 (1,2-3,9) par rapport aux personnes non exposées à la silice. OR = 3,0 (1,2-7,6) pour le forage de roches ou le concassage de pierres
Stolt, 2010 (63)	Cas-témoins, Suède (étude EIRA)	Hommes, 18-70 ans, Poussière de pierre, forage de roche ou concassage de pierre	577/659	Toutes les PR, OR = 1,39 (0,98-1,96) PR ACPA+, OR = 1,67 (1,13-2,48) PR ACPA-, OR = 0,98 (0,57-1,66) Forage de la roche, PR ACPA+, OR = 2,34 (1,17-4,68) Interaction entre le tabagisme et la silice
Yahya, 2014 (64)	Cas-témoins, Malaisie (étude MyEIRA)	Hommes, 18-70 ans, Poussière de pierre, forage de roche ou concassage de pierre	149/213	Toutes les PR, OR = 2,0 (0,9-4,6) PR ACPA+, OR = 2,4 (1,0-5,6) PR ACPA+ chez les fumeurs, OR = 7,5 (2,3-24,2)
Blanc, 2015 (61)	Cohorte rétrospective de l'industrie suédoise de la construction	Ouvriers du bâtiment de sexe masculin, 30-84 ans	240 983 dont 713 PR	RR = 1,33 (1,1-1,6) par rapport aux non exposés dans la population globale RR = 1,36 (1,1-1,7) chez les fumeurs Aucune association chez les personnes n'ayant jamais fumé
Ilar, 2019 (56)	Cas-témoins, Suède (EIRA et registre national)	Travailleurs masculins et féminins, ≥18 ans	11 285/115 249	Toutes les PR, OR = 1,3 (1,2-1,5) PR séropositive, OR = 1,4 (1,2-1,5) PR séronégative, OR = 1,2 (1,0-1,4)
Schmajuk, 2019 (58)	Enquête téléphonique américaine à composition aléatoire	Hommes, exposition à la silice liée au travail	973 hommes	Silice (vs. non exposés), OR = 2,1 (1,1-3,9) Pas d'interaction avec le tabagisme

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC 95 %) pour la PR Commentaires
AUTRES POUSSIÈRES INORGANIQUES				
Blanc, 2015 (61)	Cohorte rétrospective de l'industrie suédoise de la construction	Ouvriers du bâtiment de sexe masculin, 30-84 ans	240 983 dont 713 PR	RR = 1,32 (1,1-1,6) par rapport aux non exposés dans la population globale RR = 1,42 (1,2-1,7) chez les fumeurs Aucune association chez les personnes n'ayant jamais fumé
POUSSIÈRE TEXTILE				
Too, 2016 (83)	Cas-témoins malaisien (étude MyEIRA)	Femmes, 18-70 ans	910/910 (≥96% non-fumeurs)	Toutes les PR, OR = 2,8 (1,6-5,2) PR ACPA+, OR = 2,5 (1,3-4,8) PR ACPA-, OR = 3,5 (1,7-7,0) Interaction avec les allèles SE concernant le risque de PR ACPA +, OR pour une double exposition = 39,1 (5,1-297,5), proportion attribuable due à l'interaction=0,8 (0,5-1,2)
HUILE MINÉRALE				
Sverdrup, 2005 (82)	Cas-témoins suédois	18-70 ans, exposition professionnelle à toute huile minérale, huile de coupe, huile de moteur, huile de décoffrage, huile hydraulique et asphalte.	1419/1674	Toute huile minérale : Toutes les PR, RR = 1,3 (1,0-1,7) ; PR-FR+, RR = 1,4 (1,0-2,0) ; PR-FR-, RR = 1,0 (0,6-1,5). Huile hydraulique : Toutes les PR, RR = 1,4 (1,0-2,0) ; PR-FR+, RR = 1,5 (1,0-2,3) ; et PR-FR-, RR = 1,2 (0,7-2,1). Aucune association avec l'huile de coupe, l'huile de moteur, l'huile de décoffrage et l'asphalte.
STYRENE				
Hjuler Boudigaard, 2020 (80)	Registre national des fonds de pension danois (1979-2012)	Industrie du plastique, (période 1979-2012)	72 212 dont 527 PR (83% d'hommes)	Exposition cumulée au styrène (mg/m2 par an) : Pour une exposition élevée (≥68 vs. ≤17), RR = 1,95 (1,05-6,61) pour une PR séropositive chez les femmes.
PESTICIDES/INSECTICIDES				
Meyer, 2017 (70)	Cas-témoins dans l'étude sur la santé agricole (Iowa et Caroline du Nord)	Agriculteurs masculins (applicateurs de pesticides)	220/26 134	Fonofos (organophosphorés vs. non), OR = 1,70 (1,22-2,37) Carbaryl (carbamate vs. non), OR = 1,51 (1,03-2,23) Chlorimuron éthyl vs. non), OR = 1,45 (1,01-2,07) Des tendances exposition-réponse ont été observées pour les jours d'utilisation de l'atrazine et du toxaphène au cours de la vie
Parks, 2016 (72)	Cas-témoins chez les conjoints de l'« Agricultural Health Study »	Conjoints d'agriculteurs	132/24 018	Toute utilisation de pesticide (vs. non), OR = 1,4 (1,0-1,6) ; Manèbe/mancozèbe (vs. non), OR = 3,3 (1,5-7,1) ; glyphosate (vs. non), OR = 1,4 (1,0-2,1) ; application d'engrais chimiques, OR = 1,7 (1,1-2,7) ; nettoyage avec des solvants, OR = 1,6 (1,1-2,4)
De Roos, 2005 (71)	Cas-témoins niché dans l'étude sur la santé agricole	Femmes	135/675	Application de pesticides, OR = 1,8 (0,6-5,0) Fumées de soudure, OR = 1,8 (0,6-5,6)

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC 95 %) pour la PR Commentaires
Parks, 2018 (74)	Cas-témoins dans l'étude « Sister Study » aux États-Unis	Femmes, 35-74 ans Exposition aux pesticides pendant l'enfance	424/48 919	Les femmes déclarant avoir vécu dans une ferme pendant leur enfance uniquement : Utilisation personnelle de pesticides sur les cultures, OR = 1,8 (1,1-2,9) ; contact avec le bétail et utilisation de pesticides, OR = 2,0 (1,2-3,3) ; utilisation de pesticides sur les cultures et les animaux, OR = 2,0 (1,2-3,2)
AUTRES PROFESSIONS LIÉES AUX INHALATIONS				
Parks, 2019 (78)	Cohorte, Étude sur la santé agricole	Les encadreurs et leurs conjoints, aucune exposition agricole aux pesticides	49 406 dont 478 PR	Application régulière d'engrais chimiques, HR = 1,50 (1,11-2,02) Utilisation de solvants autres que l'essence, HR = 1,40 (1,09-1,80) Utilisation d'autres solvants de nettoyage, HR = 1,40 (1,09-1,80)
De Roos, 2005 (71)	Cas-témoins nichée dans l'étude sur la santé agricole	Les femmes, les agriculteurs et les soudeurs	135/675	Fumées de soudage, OR = 1,8 (0,6-5,6)
Ilar, 2018 (81)	Cas-témoins suédoise (étude EIRA)	Hommes et femmes, 18-70 ans, profession liée à des agents nocifs potentiels en suspension dans l'air	3 522/5 580	Pour la PR ACPA+ chez les hommes : Briqueteurs/bétonneurs, OR = 2,9 (1,4-5,7) ; opérateurs de manutention, OR = 2,4 (1,3-4,4) travailleurs de l'électricité et de l'électronique, OR = 2,1 (1,1-3,8) Aucune profession liée à un agent atmosphérique n'était significativement associée à la PR chez les femmes
Olsson, 2000 (92)	Cas-témoins suédoise (monocentrique)	Hommes et femmes, 25-75 ans, divers agents nocifs aéroportés	422/859	Pour les hommes : Agriculteurs, OR = 1,8 (1,0-3,5) ; Asphalteurs, OR = 14,0 (1,2-16,2) ; Ouvriers du textile, OR = 2,0 (0,3-16,2)
Olsson, 2004 (68)	Cas-témoins, Suède Cas de PR de TIRA	Hommes et femmes, 16-75 ans, divers agents nocifs en suspension dans l'air	715 PR incidentes et prévalentes/ 2204 293 PR incidentes/ 1346	Seulement chez les hommes (par rapport à l'absence d'exposition) : Conducteurs, travailleurs du fret et des transports, OR = 4,7 (1,4-16,3) ; Agriculteurs et ouvriers agricoles ; OR = 2,2 (1,3-3,5) ; Amiante, OR = 2,5 (1,0-6,8) Aucune association avec les huiles minérales et les pesticides. Association significative non linéaire avec la durée d'exposition aux engrais, aux cultures et/ou au fourrage.
Cappelletti, 2016 (79)	Cohorte rétrospective, Italie (1979-2009)	Hommes, sidérurgistes exposés à la poussière de fonderie,	331	RR = 6,17 (2,0-19,0) Pas d'ajustement pour le tabagisme
Lundberg, 1994 (67)	Cohorte rétrospective, Suède	Hommes et femmes nés entre 1905 et 1945, même profession depuis au moins 10 ans	375 035 hommes et 140 139 femmes, 1525 PR	Seulement chez les hommes : Agriculteurs, RR = 1,3 (1,0-1,6) ; peintres au pistolet et travailleurs de la laque, RR = 2,4 (1,1-5,4) ; travailleurs du béton et de la construction, RR = 1,4 (1,1-2,0) ; solvant organique (utilisation importante), RR = 1,2 (1,0-1,6) ; Aucun lien avec l'huile minérale, les pesticides, l'amiante, l'essence. Pas d'ajustement pour le tabagisme

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC 95 %) pour la PR Commentaires
Noonan, 2006 (77)	Cas-témoins niché, Lybie	Exposition à la vermiculite/ amiante	7307 résidents, 129 PR	Exposition à l'amiante dans l'armée (vs. non), OR = 2,11 (1,04-4,30) Poussière d'exposition à la vermiculite (vs. non), OR = 1,65 (1,14-2,39) ≥65 ans travailleurs d'une compagnie minière de vermiculite, OR = 3,23 (1,31-7,96)
Jones, 2012 (75)[	Cohorte prospective de l'armée américaine	Fumée des fosses de brûlage à ciel ouvert	18 848 avec 234 PR	Trois milles du déploiement d'une fosse d'incendie (vs. <3 milles), OR = 1,17 (0,83-1,64) Aucune association avec le nombre de jours d'exposition
Schmajuk, 2019 (58)	Enquête téléphonique américaine à composition aléatoire	Hommes, mineurs de charbon	973 hommes	Travail dans une mine de charbon (vs. non), OR = 3,6 (2,1-6,2) Pas d'effet d'interaction avec le tabagisme
POLLUTION DU TRAFIC				
Hart, 2009 (86)	Cohorte américaine (NHS I)	Infirmières, 30-55 ans, la distance par rapport à une route principale comme marqueur de l'exposition à la pollution due au trafic routier	90 297 dont 687 PR	Distance de vie à la route <50 m vs. ≥200 m : Toutes les PR, HR = 1,31 (0,98-1,74) ; PR FR+, HR = 1,44 (1,0-2,07) ; PR FR-, HR = 1,15 (0,73-1,83) Chez les non-fumeurs, HR = 1,62 (1,04-2,52)
De Roos, 2014 (85)	Cas-témoins nichée, Colombie Britannique (Système d'assurance maladie)	Distance résidentielle de l'autoroute ou de la route principale	1911/19 066	Distance de l'autoroute (résidence à ≤50 m vs. >150 m), OR = 1,37 (1,11-1,68) Distance de la route principale (résidence ≤50 m vs. >150 m), OR = 1,02 (0,92-1,14)

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Population, Professions	Effectifs (total ou cas/témoins)	HR/OR/RR ajustés* (IC 95 %) pour la PR Commentaires
POLLUTION DE L'AIR AMBIANT				
Shin, 2019 (91)	Cas-témoins nichée, Corée	>20 ans, concentrations moyennes sur un an de la pollution atmosphérique prévue par les adresses résidentielles (période 2002- 2014)	444/1776	Ozone (vs. <37,66 ppb) : [37,66-39,70], OR = 1,17 (0,86-1,59) ; [39.70-42.11], OR = 1.45 (1.08-1.96) ; ≥42,11, OR = 1,35 (1,00-1,83) Monoxyde de carbone (vs. <465,34 ppb) : [465,34-50,7], OR = 1,74 (1,24-2,44) ; [509,7-552,25], OR = 1,83 (1,24-2,70) ; ≥552,25, OR = 1,83 (1,11-3,01) Aucune association avec les PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂
Hart, 2013 (89)	Cohorte américaine (NHS)	Infirmières, 30-55 ans, les niveaux extérieurs de PM ₁₀ et PM _{2,5} , SO ₂ et NO ₂	111 425 dont 858 PR	HR par intervalles d'EIQ : NO ₂ (15,3 µg/m ³), HR = 0,92 (0,85-1,0) ; PM _{2,5} (5 µg/m ³), HR = 0,94 (0,86-1,04) ; PM ₁₀ (7 µg/m ³), HR = 0,92 (0,85-0,99) ; SO ₂ (14 µg/m ³), HR = 0,99 (0,90-1,09)
Hart, 2013 (90)	Cas-témoins (EIRA, Suède)	18-70 ans, niveaux de PM ₁₀ , SO ₂ et NO ₂ , provenant du trafic et du chauffage domestique	1497/2536	OR par augmentation de l'EIQ par rapport à la moyenne : NO ₂ (9 µg/m ³), OR = 0,98 (0,90-1,07) ; PM ₁₀ (2 µg/m ³), OR = 0,96 (0,88-1,04) ; SO ₂ (8 µg/m ³), OR = 1,01 (0,93-1,09)
De Roos, 2014 (85)	Cas-témoins nichée, Canada (Système d'assurance maladie de la Colombie- Britannique)	Niveaux mensuels de polluants atmosphériques moyennés sur les résidences : PM ₁₀ , PM _{2,5} , SO ₂ et NO ₂ , O ₃ , CO, carbone noir.	1911/19066	OR par augmentation de l'EIQ : NO ₂ (6,3 µg/m ³), OR = 0,90 (0,85-0,96) ; PM _{2,5} (2,7 µg/m ³), OR = 0,92 (0,87-0,98) ; PM ₁₀ (0,87 µg/m ³), OR = 0,91 (0,86-0,96) ; SO ₂ (3,1 µg/m ³), OR = 0,88 (0,82-0,93) Ozone troposphérique (8,6 µg/m³), OR = 1,26 (1,18-1,36)
Chang, 2016 (88)	Cohorte, Taïwan (base de données de l'assurance maladie)	Concentrations moyennes annuelles de polluants atmosphériques NO ₂ et PM _{2,5}	Pour l'exposition au NO ₂ : 247 419 dont 376 PR Pour l'exposition aux PM _{2,5} : 244 413 avec 236 PR	<u>HR par niveaux de polluants</u> NO₂ (vs. < 66.21 ppm) : [66.2-86.10], HR = 1,12 (0,83-1,52) ; [86.10-99.88], HR = 1,53 (1,12-2,90) ; >99,88, HR = 1,52 (1,11-2,08) PM _{2,5} (vs. <10,7 µg/m ³) : [10,7-12,16], HR = 1,22 (0,85-1,74) ; [12.16-15.05], HR = 1.15 (0,82-1,62) ; >15,05, HR = 0,79 (0,53-1,16) Pas d'ajustement sur le tabagisme

NHS : Nurses' Health Study ; EIRA : Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis ; TIRA : acronyme suédois pour "early intervention in rheumatoid arthritis" ; MyEIRA : Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; HR : hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; FR : facteurs rhumatoïdes ; ACPA : anticorps anti-peptide citrulliné ; EP : épitope partagé ; PM : particules fines ; NO₂ : dioxyde d'azote ; SO₂ : dioxyde de soufre ; CO : monoxyde de carbone ; EIQ : écart interquartile ; vs. : versus. *Ajusté en fonction du statut tabagique (au moins).

Alimentation et régime alimentaire

L'association entre le risque de développer une PR, l'alimentation et les boissons ont fait l'objet de nombreuses études cas-témoins et de cohorte. Plusieurs mécanismes sous-jacents ont été suggérés, notamment l'effet antioxydant de certains aliments et/ou l'impact du régime alimentaire sur le microbiote intestinal (93).

Cependant, ces études ont donné des résultats contradictoires. Certaines associations pourraient être limitées à certaines populations, par exemple les femmes ou aux fumeurs. Le tableau 2 résume les résultats d'une sélection d'études de cohortes et cas-témoins.

La *consommation de poisson* pourrait être associée à une réduction du risque de PR, mais les différentes études ont donné des résultats contradictoires. Les mécanismes potentiels impliquent les acides gras oméga-3, qui pourraient réduire le risque de développer des ACPA et/ou préviendraient l'apparition d'une arthrite inflammatoire une fois les ACPA présents (94). Dans une étude cas-témoins, Shapiro *et al.* ont signalé un risque plus faible de PR incidente lors d'une consommation élevée de poisson grillé ou cuit au four (95). Cependant, cette association n'a pas été trouvée avec d'autres plats à base de poisson. De même, aucune association n'a été trouvée dans quatre études de cohortes prospectives et trois études cas-témoins (96–101).

Néanmoins, dans une méta-analyse incluant 174 701 participants, Di Giuseppe *et al.* ont signalé une association inverse entre la consommation de poisson et le risque de PR (≥ 1 portion/semaine par rapport à une consommation nulle, RR = 0,71 [0,48-1,04]) (97). Plus récemment, dans les cohortes NHS et NHSII, Sparks *et al.* ont rapporté un risque accru de PR associé à la consommation de poisson chez les femmes âgées de 55 ans et plus (HR=1,32 [0,76-2,27], *p de tendance* = 0,037) (94). Ils ont identifié une interaction entre le tabagisme et la consommation de poisson : les fumeuses ayant une consommation fréquente de poisson ne présentaient qu'une augmentation modeste du risque de PR, comparativement aux fumeuses avec une consommation faible en poisson. A ce jour, la littérature concernant une association potentielle entre la consommation de poisson et le risque de PR reste limitée et ne nous permet pas de formuler des conseils de prévention. Le bénéfice potentiel pourrait être limité à certaines populations à haut risque, comme les fumeurs et lié à un mode de vie sain.

Il a été démontré que la consommation d'*huile d'olive*, par ses propriétés antioxydantes, est bénéfique pour la santé : elle réduirait le risque de maladies cardiovasculaires et de cancers. Sa consommation est associée à un risque plus faible de PR dans deux études cas-témoins (99,102). Cependant, deux cohortes prospectives n'ont pas rapporté une telle association inverse (100,103).

En ce qui concerne la consommation de *fruits et légumes*, deux études cas-témoins ont retrouvé une association inverse, pour une consommation élevée de légumes cuits (OR=0,39 [0,20-0,77] pour le quartile 4 par rapport au quartile 1, *p de tendance* = 0,001) (104), ou de

fruits (OR=0,7 [0,4-1,3] pour le tertile 3 par rapport au tertile 1, *p de tendance* = 0,03) (105). Cependant, d'autres études récentes n'ont pas trouvé d'association (98,100,103).

Bien qu'une consommation importante de *viande rouge* soit associée à une augmentation du risque de cancer et de maladies cardiovasculaires, il existe peu de preuve de son rôle dans le risque de PR.

Pattison *et al.* (105) ont rapporté que des apports élevés en viande rouge augmentaient le risque de polyarthrite inflammatoire, dans une étude prospective. Plus récemment, d'autres études de cohortes prospectives ont évalué la consommation en viande (en général, la viande transformée, la volaille et la viande rouge) et n'ont montré aucune association avec le risque de PR (96,98,100,103,106). La relation causale n'est donc pas certaine, la consommation de viande pouvant être associée à d'autres facteurs liés au mode de vie.

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont examiné le lien potentiel entre les *boissons* (café, de thé, d'alcool et d'autres boissons) et le risque de PR.

Dans une étude de cohorte (107), la consommation de ≥ 4 tasses de *café* par jour est associée à un risque accru de PR avec FR (HR=2,20 [1,13-4,27]), comparativement à une consommation ≤ 3 tasses/jour. L'association serait similaire avec le café décaféiné (RR=2,64 [1,46-4,79]), en particulier chez les patients positifs pour les FR (108). Ces associations persistaient après ajustement pour le statut tabagique. Bien que ces résultats n'aient pas été reproduits dans d'autres publications (99,109,110), une méta-analyse de cinq études a rapporté une association positive entre la consommation de café et le risque de PR (RR=2,43 [1,06-5,55]). Elle est limitée à la PR avec FR (RR=1,33 [1,16-1,52]), absente pour les PR sans FR (RR=1,09 [0,88-1,35]) (111).

En ce qui concerne la consommation de *thé*, consommer 3 tasses ou plus par jour était inversement associé au risque de PR dans une étude prospective (RR=0,39 [0,16-0,95]) (108), mais cela n'a pas été confirmé dans d'autres études et dans une méta-analyse (108,111).

Plusieurs études ont montré qu'une consommation modérée d'*alcool* était inversement associée à la PR (112–114). Dans une cohorte suédoise, Di Giuseppe *et al.* ont signalé une diminution statistiquement significative de 37 % du risque de PR chez les femmes qui consommaient 4 verres d'alcool ou plus par semaine par rapport aux femmes qui consommaient 1 verre ou moins par semaine (RR=0,63 [0,42-0,96]) (112). Dans les cohortes NHS et NHSII, Lu *et al.* ont également rapporté une association inverse avec une consommation modérée d'alcool (5-10 g/jour), comparativement à l'absence de consommation (HR=0,78 [0,61-1,00]), cette association étant plus forte pour les PR séropositives (114). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse portant sur 195 095 sujets, dont 1878 cas de PR. Elle rapportait une association inverse entre une consommation faible à modérée d'alcool et le risque de PR (RR=0,86 [0,78-0,94]), avec une relation inverse non linéaire (113). Récemment, dans le cadre de l'étude suédoise « Epidemiologic Investigations of RA » (EIRA) portant sur 3353 cas et 2836 témoins appariés, Hedström *et al.* ont confirmé cette association inverse entre une consommation faible à

modérée d'alcool et le risque de PR par rapport à l'absence de consommation ; cette fois-ci dose-dépendante (115). Il est intéressant de noter que la non-consommation d'alcool et la présence de l'épitope partagé HLA-DRB1 pourraient interagir pour augmenter le risque de PR ACPA+, indépendamment des habitudes tabagiques. Cependant, les médecins doivent tenir compte des risques potentiels de l'alcool sur la santé en générale avant de formuler des recommandations sur les « bienfaits » d'une consommation modérée d'alcool sur le risque de PR.

Enfin, certaines études ont suggéré une augmentation du risque de PR avec la consommation de *sodas sucrés*, limitée aux PR séropositifs (HR=1,63 [1,15-2,30]) (116).

Récemment, l'analyse des *régimes alimentaires* est apparue comme une approche plus complète et plus réaliste pour examiner la relation entre l'alimentation et le risque de maladie chronique. Ils reflètent mieux la complexité des habitudes alimentaires, les interactions entre les aliments et les nutriments et la qualité de l'alimentation (117).

Le *régime méditerranéen* (RM), très répandu dans les pays d'Europe du Sud, se compose principalement d'huile d'olive, de produits céréaliers, de fruits et légumes frais ou secs, de noix, de poisson et d'une quantité modérée de produits laitiers, de viande et de vin. Ce régime est associé à une réduction significative de la mortalité globale, ainsi que des maladies cardiovasculaires et néoplasiques (118). Quatre études ont examiné l'association entre le niveau d'adhésion au RM et le risque de PR. Dans une étude cas-témoins suédoise, Sundström *et al.* n'ont trouvé aucune association entre l'adhésion au RM et la PR, bien qu'il y ait une réduction du risque, non statistiquement significative, chez les fumeurs suivant un RM (101). Plus récemment, une étude suédoise cas-témoins de l'« Epidemiological Investigation of RA » a rapporté une association inverse entre un score d'adhésion élevé au RM et le risque de PR (OR=0,79 [0,65-0,96]) (119). Dans les cohortes NHS et NHSII, Hu *et al.* n'ont trouvé aucune association entre un score d'adhésion alternatif (qui n'inclut pas les produits laitiers) et le risque de PR. Cependant, ces résultats pourraient ne s'appliquer qu'aux femmes américaines, dont les habitudes alimentaires diffèrent de celles des pays européens (98).

Notre équipe a étudié l'association entre ce score et le risque de PR dans la cohorte de femmes françaises E3N (103). Dans la population totale, il n'y avait pas d'association significative. Cependant, chez les fumeuses avec un score d'adhésion élevé au RM, le risque de PR était significativement réduit, comparativement à un score bas (HR= 0,76 [0,54-1,08, *p de tendance*=0,04). Nous avons émis l'hypothèse que l'effet pro-oxydant du tabagisme pourrait être compensé par l'effet anti-oxydant du RM.

D'autres scores alimentaires ont également été étudiés, comme la qualité de l'alimentation, évaluée par l'indice alternatif de santé 2010 (AHAII-2010), qui est un score de qualité de l'alimentation basé sur les récentes directives alimentaires américaines, et qui est composé de 11 aliments et nutriments qui ont été systématiquement associés de manière inverse au risque de maladies chroniques. Dans les cohortes NHS et NHSII, Hu *et al.* ont suggéré qu'une

adhésion à long terme à un modèle alimentaire sain pouvait réduire le risque de PR chez les femmes, en particulier le risque de PR séropositif avant l'âge de 55 ans (120).

De plus, Sparks *et al.* ont étudié, dans ces mêmes cohortes, les associations entre l'« Empirical Dietary Inflammatory Pattern » (EDIP), comprenant 18 groupes d'aliments/boissons anti et pro-inflammatoires pondérés par les corrélations avec les biomarqueurs inflammatoires plasmatiques (121). Chez les femmes ≤ 55 ans, un score élevé (alimentation pro-inflammatoire) était associé à un risque accru de PR séropositive. Cependant, aucune association n'a été trouvée chez les femmes de plus de 55 ans et pour les PR séronégatives.

c) Rôle des microbiotes

Le microbiome est également mis en cause dans la physiopathologie de la PR. La composition des flores bactériennes buccale et digestive et surtout son déséquilibre (dysbiose) pourraient jouer un rôle sur l'activation locale de phénomènes dysimmunitaires.

Microbiote oral

Certains agents infectieux sont en effet capables d'induire une citrullination des peptides. C'est le cas de *Porphyromonas gingivalis*, présente dans la flore bactérienne buccale, et possédant une enzyme impliquée dans la glycolyse : l'énolase. Les anticorps humains spécifiques de l'énolase humaine citrullinée obtenus à partir de patients atteints de PR sont également capables de reconnaître l'énolase de *P. gingivalis* (122). Ainsi la parodontite est associée au risque de PR, probablement par excès d'une bactérie *Porphyromonas gingivalis* (123–125).

Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la régulation des principales fonctions de l'organisme. Un déséquilibre dans la composition du microbiote intestinal (dysbiose) est associé à de nombreuses maladies chroniques. Si certaines associations sont attendues de par leur tropisme digestif (maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie cœliaque, syndrome de l'intestin irritable), d'autres le sont un peu moins (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, cancers, dépression, maladie de Parkinson) (126).

Concernant la PR, une dysbiose a été reportée dans plusieurs études, notamment dans les PR récentes naïves de traitement, avec une augmentation significative de *Prevotella copri* et une réduction des *Bacteroides* (93,127–129). Dans une étude de cohorte d'apparentés au premier degré de patients atteints de PR (patients à risque), Alpizar-Rodriguez *et al.* ont trouvé une augmentation de la proportion de *Prevotella spp.* chez des sujets à un stade pré-clinique de PR (qui avaient développé des ACPA ou des FR sans symptôme) et les sujets avec symptômes en relation avec une potentielle PR, par rapport à des témoins asymptomatiques sans anticorps (93).

L'imputabilité directe du microbiote intestinal dans la physiopathologie est confortée par des modèles murins, où la transplantation de microbiote intestinal de patients avec une PR débutante à des souris « germ-free » déclenchent chez elles des arthrites sévères (130).

Tableau 2. Expositions alimentaires et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature

1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, caractéristiques	Effectifs (Cas/Contrôles, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC 95 %) pour toutes les PR (sauf indication contraire) Commentaires
Consommation de poisson			
Linos, 1991(99)	Cas-témoins	168/137	Poisson, pour ≥ 12 portions/mois, RR=0,37 (0,13-1,05)
Shapiro, 1996 (95)	Cas-témoins	324/1245	Poisson, pour ≥ 2 portions/jour contre <1 portion/jour : Poisson frit, OR=1,27 (0,84-1,92) ; thon, salade de thon, ragoût de thon, OR=1,19 (0,83-1,72) ; coquillages, OR=0,95 (0,47-1,94) ; poisson grillé ou cuit au four, OR=0,57 (0,35-0,93) ; tous les produits à base de poisson, OR=0,92 (0,67-1,25) Acides gras oméga-3, quartile 4 versus quartile 1 de consommation ($\leq 0,2$ g/jour) : 0,2-0,5 g/jour, OR=1,10 (0,78-1,56) ; >0,5-0,9 g/jour, OR=1,01 (0,70-1,44) ; >0,9-1,6 g/jour, OR=1,02 (0,67-1,55) ; >1,6 g/jour, OR=0,77 (0,46-1,27) Pas d'ajustement pour le statut tabagique
Linos, 1999 (104)	Cas-témoins	145/100	Poisson, pour le quartile 4 (élevé) par rapport au quartile 1 (faible) : OR=0,95 (0,46-1,96), <i>P</i> tend = 0,65
Pedersen, 2005(100)	Registre national danois	57 053 dont 69 PR incidentes	Tous les types de poisson, par 30 g/jour, RR=0,91 (0,68-1,23) Poisson maigre, par 30 g/jour, RR=0,83 (0,47-1,46) Poisson moyennement gras, par 30 g/jour, RR=2,33 (0,99-4,30) Poisson gras, par 30 g/jour, RR=0,62 (0,32-1,22)
Benito-Garcia, 2007 (96)	Cohorte NHS I	82 063 dont 546 PR	Poisson, quintile 5 contre quintile 1, HR=0,96 (0,72-1,26), <i>P</i> tend = 0,088
Di Giuseppe, 2014 (131)	Cohorte suédoise	32 232 femmes dont 205 PR	Poisson, ≥ 1 portion/semaine contre aucune, RR=0,71 (0,48-1,04)
Di Giuseppe, 2014 (97)	Méta-analyse	174 701 dont 3346 cas de PR	Pour chaque augmentation d'une portion par semaine de la consommation de poisson, RR=0,96 (0,91-1,01)
Sundström, 2015 (101)	Cas-témoins	386/1886	Poisson, pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 : Toutes les PR, OR=0,94 (0,71-1,26) ; PR ACPA+, OR=0,94 (0,67-1,31) ; PR FR +, OR=0,98 (0,72-1,34)
Hu, 2015 (98)	Cohortes NHS I et II	174 638 femmes dont 913 cas incidents de PR	Poisson, quartile 4 contre quartile 1, HR=1,15 (0,95-1,40), <i>P</i> tend = 0,12

1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, caractéristiques	Effectifs (Cas/Contrôles, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC 95 %) pour toutes les PR (sauf indication contraire) Commentaires
Sparks, 2019 (94)	Cohorte NHSII	166 013 femmes dont 1080 PR incidentes	Pour ≥4 portions de poisson/semaine vs. aucune à <1/mois : Toutes les PR, HR=0,93 (0,67-1,28), Ptend = 0,42 ; PR séropositive, HR=0,88 (0,58-1,33), Ptend = 0,66 ; PR séronégative, HR=1,01 (0,59-1,71), Ptend = 0,45 ; PR ≤55 ans, HR=0,72 (0,47-1,11), Ptend = 0,29 ; PR >55 ans, HR=1,32 (0,76-2,27), Ptend = 0,037 La consommation de poisson atténue l'association entre le tabagisme et la PR chez les femmes <55 ans Par rapport aux non fumeuses et consommant fréquemment du poisson : - fumeuses consommant fréquemment du poisson, HR=1,29 (1,07-1,57) ; - fumeuses consommant peu de poisson, HR=2,59 (1,65-4,06)
Nguyen, 2021(103)	Cohorte E3N	62 629 femmes dont 480 PR incidentes	Consommation de poisson, pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 : HR=0,99 (0,80-1,22), Ptend = 0,65
Huile d'olive			
Linoss, 1991 (99)	Cas-témoins	168/137	>30 mL/mois contre <6 : RR=0,26 (0,07-0,98), Ptend = 0,01
Linoss 1999 (104)	Cas-témoins	145/100	Pour le quartile 4 (consommation élevée) par rapport au quartile 1 (faible consommation) : OR=0,39 (0,19-0,82), Ptend = 0,03.
Pedersen, 2005(100)	Cohorte Registre national danois	57 053 dont 69 PR incidentes	Huile d'olive, par g/jour, HR=1,00 (0,92-1,08)
Fruits et légumes			
<u>Légumes crus</u>			
Linoss,1999 (104)	Cas-témoins	145/100	Pour le quartile 4 (consommation élevée) par rapport au quartile 1 (faible consommation) : OR=0,85 (0,44-1,67), Ptend = 0,78
<u>Légumes cuits</u>			
Pour le quartile 4 (consommation élevée) par rapport au quartile 1 (faible consommation) : OR=0,39 (0,20-0,77), Ptend = 0,001			
Pattison, 2004(105)	Cas-témoins EPIC Norfolk	88/176	Fruits, tertile 1 contre tertile 3 : OR=2,1 (1,1-4,2), Ptend = 0,03
Pedersen, 2005 (100)	Étude de cohorte Registre national danois	57 053 dont 69 PR incidentes	Tous les légumes et jus de légumes, pour 100 g/jour : RR=0,95 (0,75-1,19) Tous les légumes, et les fruits et jus, par 100 g/jour : RR=0,95 (0,85-1,05) Tous les fruits et jus de fruits, pour 100 g/jour : RR=0,89 (0,75-1,05) Agrumes, pour 100 g/jour : RR=1,02 (0,64-1,64)
Sundström, 2015 (101)	Cas-témoins	386/1,886	Légumes, tertile le plus élevé par rapport au plus bas : OR=0,79 (0,57-1,10) Fruits, tertile le plus élevé par rapport au plus bas : OR=0,88 (0,66-1,17)

1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, caractéristiques	Effectifs (Cas/Contrôles, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC 95 %) pour toutes les PR (sauf indication contraire) Commentaires
Hu, 2015 (98)	Cohortes NHS et NHSII	174 638 femmes dont 913 PR incidentes	Légumes, quartile 4 contre quartile 1 : HR=1,13 (0,92-1,38), <i>P</i> tend = 0,15 Fruit, quartile 4 contre quartile 1 : HR=0,95 (0,77-1,17), <i>P</i> tend = 0,86
Nguyen, 2021(103)	Cohorte E3N	62 629 femmes dont 480 PR incidentes	Légumes crus, pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 : HR=0,95 (0,76-1,20), <i>P</i> tend = 0,57
Consommation en viande			
Pattison, 2004(105)	Cas-témoins EPIC Norfolk	88/176	Viande rouge, tertile 3 contre tertile 1 : OR=1,9 (0,9-4,0), <i>P</i> tend = 0,08 Produits carnés, tertile 3 contre tertile 1 : OR=1,4 (0,7-2,7), <i>P</i> tend = 0,4 Viande totale, tertile 3 contre tertile 1 : OR=2,3 (1,19-4,9), <i>P</i>tend = 0,03
Pedersen, 2005 (100)	Étude de cohorte Registre national danois	57 053 dont 69 PR incidentes	Viande rouge, poisson, volaille, viande transformée, pour 100 g/jour : RR=1,16 (0,83-1,62) Viande rouge, pour 100 g/jour : RR=1,36 (0,75-2,47)
Benito-Garcia, 2007(96)	Cohorte NHS	82 063 dont 546 PR	Viande totale, quintile 5 contre quintile 1 : HR=0,91 (0,67-1,23), <i>P</i> tend = 0,55 Viande rouge, quintile 5 contre quintile 1 : HR=0,86 (0,64-1,16), <i>P</i> tend = 0,35 Volaille, quintile 5 contre quintile 1 : HR=1,17 (0,88-1,55), <i>P</i> tend = 0,06
Sundström, 2019 (106)	Cohorte suédoise	35 600 femmes dont 368 PR incidentes	Viande, dans l'ensemble, pour >10 portions/semaine par rapport à ≤4 portions/semaine : HR=1,08 (0,77-1,53) Viande lue, pour >10 portions/semaine versus ≤4 portions/semaine : HR=1,08 (0,77-1,50) Viande transformée, pour >6 portions/semaine par rapport à ≤1 portion/semaine : HR= 0,83 (0,59-1,22) Volaille, pour >1 portion/semaine contre 0 portion/semaine : HR=0,88 (0,60-1,31)
Hu, 2015 (98)	Cohortes NHS et NHSII	174 638 femmes dont 913 PR incidentes	Viande rouge/transformée, quartile 4 contre quartile 1 : HR=1,10 (0,85-1,43), <i>P</i> tend = 0,51
Nguyen, 2021(103)	Cohorte E3N	62 629 femmes dont 480 PR incidentes	Viande, pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 : HR=1,03 (0,82-1,30), <i>P</i> tend = 0,80
Café, café décaféiné, thé			
Helioövaara, 2000 (107)	Cohorte finlandaise	126 /18 981	≥4 tasses de café/jour vs. ≤3 tasses/jour : PR FR + : HR=2,20 (1,13-4,27)

1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, caractéristiques	Effectifs (Cas/Contrôles, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC 95 %) pour toutes les PR (sauf indication contraire) Commentaires
Mikuls, 2002 (108)	Cohorte IWHS	31 336 femmes dont 158 PR incidentes	Café total, pour ≥ 4 tasses/jour contre aucun : RR=1,56 (0,80-3,06), Ptend = 0,21. Café caféiné, pour ≥ 4 tasses/jour contre aucun : RR=0,98 (0,60-1,61), Ptend = 0,46. Café décaféiné, pour ≥ 4 tasses/jour contre aucun : RR=2,44 (1,52-3,89), Ptrend = 0,003. PR FR + : RR=2,64 (1,46-4,79), Ptend = 0,006 PR FR - : RR=1,63 (0,64-4,12), Ptend = 0,68 Thé, pour ≥ 3 tasses/jour contre aucun : RR=0,35 (0,13-0,97), Ptend = 0,50 PR FR+ : RR=0,24, (0,06-1,09), Ptend = 0,43 PR FR - : RR=0,67 (0,15-2,91), Ptend = 0,86
Karlson, 2003(109)	Cohorte NHS	121 703 femmes dont 480 PR incidentes	Café caféiné, pour ≥ 4 tasses/jour vs. 0 : RR=1,3 (0,9-1,8) Café décaféiné, pour ≥ 4 tasses/jour vs. 0 : RR=1,2 (0,6-2,4) Café total, pour ≥ 4 tasses/jour vs. 0 : RR=1,3 (1,0-1,8)
Pattison, 2004 (105)	Cas-témoins emboîtés EPIC Norfolk	88/176	Café caféiné, tertile 3 contre tertile 1 : OR=1,1 (0,6-2,2), Ptend = 0,8 Thé, tertile 3 contre tertile 1 : OR=1,5 (0,8-2,8), Ptend = 0,2
Pedersen, 2005 (100)	Étude de cohorte Registre national danois des patients	57 053 dont 69 PR incidentes	Café, par 200 g/jour : RR=1,10 (0,99-1,21)
Lee, 2014(111)	Méta-analyse	1279/133 622	Consommation de café : RR=2,43 (1,06-5,55) Consommation de thé : RR=0,88 (0,62-1,24)
Lamichhane, 2019(110)	Étude de cohorte Initiative pour la santé des femmes	76 853 femmes dont 185 PR incidentes	Café total, pour ≥ 4 tasses/jour vs. aucune : HR=1,29 (0,84-1,98), Ptend = 0,16 Café caféiné, pour ≥ 4 tasses/jour vs. aucune : HR=1,37 (0,84-2,23), Ptend = 0,37 Café décaféiné, pour ≥ 4 tasses/jour vs. aucune : RR=1,76 (0,92-3,36), Ptend = 0,41 Thé, pour ≥ 4 tasses/jour contre aucun : RR=1,78 (0,83-3,82), Ptend = 0,03
Autres boissons (alcool, sodas)			
Pattison, 2004 (105)	Cas-témoins emboîtés EPIC Norfolk	88/176	Alcool, $>8,9$ g/jour contre aucun : OR=1,0 (0,6-2,0), Ptend = 0,9
Di Giuseppe, 2012 (112)	Étude de cohorte (Cohorte suédoise de mammographie)	34 141 femmes dont 197 cas de PR	Buveurs réguliers d'alcool contre buveurs occasionnels : RR=0,81 (0,59-1,11) Consommation d'alcool, pour ≥ 4 verres/semaine contre <1 : RR=0,63 (0,42-0,96), Ptend = 0,04
Jin, 2014 (113)	Méta-analyse	195 095 participants dont 1878 cas de PR	Forte consommation d'alcool vs. non : RR=0,99 (0,78-1,25) Consommation d'alcool faible à modérée vs. absence de consommation, RR=0,86 (0,78-0,94)

1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, caractéristiques	Effectifs (Cas/Contrôles, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC 95 %) pour toutes les PR (sauf indication contraire) Commentaires
Lu, 2014 (114)	Cohortes NHS et NHSII	193 206 femmes dont 903 cas de PR	Consommation d'alcool ≥ 10 g/jour vs. 0 g/j : Tous les patients atteints de PR, HR=0,74 (0,33-1,60), $P_{tend} = 0,04$; PR séropositive, HR=0,81 (0,61-1,08), $P_{tend} = 0,028$; PR séronégative, HR=0,63 (0,10-3,87), $P_{tend} = 0,677$
Hu, 2014 (116)	Cohortes NHS et NHSII	186 900 femmes dont 857 cas de PR	Consommation de sodas sucrés, ≥ 1 portion/j vs. < 1 portion/mois : Toutes les PR, HR=1,33 (1,00-1,78), $P_{tend} = 0,07$; PR séropositive, HR=1,61 (1,15-2,30), $P_{tend} < 0,01$; PR séronégative, HR=0,90 (0,52-1,53), $P_{tend} = 0,44$
Sundström, 2015 (101)	Cas-témoins	386/1886	Consommation d'alcool (quartile 4 contre quartile 1) : Toutes les PR, OR=0,99 (0,71-1,38) ; PR ACPA +, OR=0,84 (0,57-1,25) ; PR FR+, OR=0,87 (0,61-1,25)
Hedström, 2019 (115)	Cas-témoins (EIRA)	3353/2,836	Consommation d'alcool modérée vs. jamais : Toutes les PR, OR=0,49 (0,41-0,58) ; PR ACPA+, OR=0,43 (0,36-0,52) ; PR ACPA-, OR=0,58 (0,47-0,74) Interaction entre l'alcool, le tabagisme et HLA-DRB1 pour le risque de PR ACPA+
Nguyen, 2021(103)	Cohorte E3N	62 629 femmes dont 480 PR incidentes	Consommation d'alcool, pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 : HR=0,90 (0,68-1,20), $P_{tend} = 0,41$
Produits laitiers			
Sundström, 2019 (106)	Cohorte suédoise	35 600 femmes dont 368 PR incidentes	Produits laitiers totaux, pour > 6 portions/semaine vs. ≤ 3 : HR 1,09 (0,76-1,55) Lait, pour > 2 portions/semaine contre $\leq 0,5$: HR=1,07 (0,80-1,43) Fromage, pour > 4 portions/semaine versus ≤ 1 : HR=1,20 (0,81-1,76)
Nguyen, 2021(103)	Cohorte E3N	62 629 femmes dont 480 PR incidentes	Produit laitier, pour le tertile 3 par rapport au tertile 1 : HR=1,12 (0,90-1,41), $P_{tend} = 0,37$
Régime alimentaire			
Sundström, 2015 (101)	Cas-témoins	386/1886	Score d'adhésion au régime méditerranéen (tertile le plus élevé par rapport au plus bas) : Toutes les PR, OR= 0,94 (0,68-1,29) ; PR ACPA+, OR=0,93 (0,64-1,36) ; PR FR+, OR=0,89 (0,63-1,27)
Hu, 2015 (98)	Étude de cohorte NHS et NHSII	174 638 femmes dont 913 PR incidentes	Score d'adhésion au régime méditerranéen alternatif (aMed) , quartile 4 contre quartile 1 : Toutes les PR, HR=0,98 (0,80-1,20), $P_{tend} = 0,091$; PR séropositive, HR=1,10 (0,85-1,42), $P_{tend} = 0,51$; PR séronégative, HR=0,80 (0,57-1,13), $P_{tend} = 0,60$

1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, caractéristiques	Effectifs (Cas/Contrôles, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC 95 %) pour toutes les PR (sauf indication contraire) Commentaires
Hu, 2017 (120)	Cohortes NHS et NHSII	169 989 femmes dont 1007 PR incidentes	Qualité de l'alimentation mesurée par l'indice alternatif d'alimentation saine 2010 (AHAII-2010), quartile 4 vs. quartile 1 : <u>Toute la population :</u> Toutes les PR, HR=0,87 (0,73-1,05), <i>P</i>_{tend} = 0,15 ; PR séropositive, HR=0,92 (0,72-1,16), <i>P</i>_{tend} = 0,53 ; PR séronégative, HR=0,81 (0,60-1,09), <i>P</i>_{tend} = 0,14 <u>Âge <55 ans :</u> Toutes les PR, HR=0,71 (0,54-0,94), <i>P</i>_{tend} = 0,009 ; PR séropositive, HR=0,65 (0,45-0,92), <i>P</i>_{tend} = 0,011 ; PR séronégative, HR=0,83 (0,53-1,29), <i>P</i>_{tend} = 0,34 <u>Âge >55 ans :</u> aucune association
			Score d'adhésion au régime méditerranéen, élevé (6-9) vs. faible (0-2) : Toute la population, OR=0,79 (0,65-0,96) ; PR FR+, OR=0,69 (0,54-0,88) ; PR FR-, OR=0,96 (0,68-1,34)
Sparks, 2019 (121)	Cohortes NHS et NHSII	173 560 femmes dont 1185 PR incidentes	Score inflammatoire alimentaire (EDIP), quartile 4 (le plus inflammatoire) vs. quartile 1 (le moins inflammatoire) : <u>Population globale</u>, HR=1,07 (0,89-1,28), <i>P</i>_{tend} = 0,54 ; PR séropositive, HR=1,01 (0,79-1,29), <i>P</i>_{tend} = 0,72 ; PR séronégative, HR=1,15 (0,86-1,53), <i>P</i>_{tend} = 0,59 ; <u>Chez les femmes ≤55 ans :</u> Toute PR : HR=1,38 (1,05-1,83), <i>P</i>_{tend} = 0,01 ; PR séropositive : HR=1,37 (0,96-1,94), <i>P</i>_{trend} = 0,04 ; PR séronégative : HR=1,45 (0,92-2,28), <i>P</i>_{tend}=0,13 <u>Chez les femmes >55 ans :</u> absence d'association significative
			Score d'adhésion au régime méditerranéen, par unité : <u>Toutes les PR</u>, HR=0,96 (0,90-1,01) ; <i>P</i> = 0,11 ; <u>Non fumeuses</u>, HR=1,00 (0,92-1,08), <i>P</i> = 0,79 ; Fumeuses, HR=0,92 (0,85-0,99), <i>P</i> = 0,04
Nguyen, 2021(103)	Cohorte E3N	62 629 femmes dont 480 PR incidentes	

NHS : Nurses' Health Study (USA) ; IWHS : Iowa Women's Health Study ; EIRA : Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis ; EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and nutrition ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; HR : hazard ratio ; 95% IC : intervalle de confiance à 95% ; FR : facteur rhumatoïde ; ACPA : anticorps peptides citrullinés ; *ptend* : p de tendance.

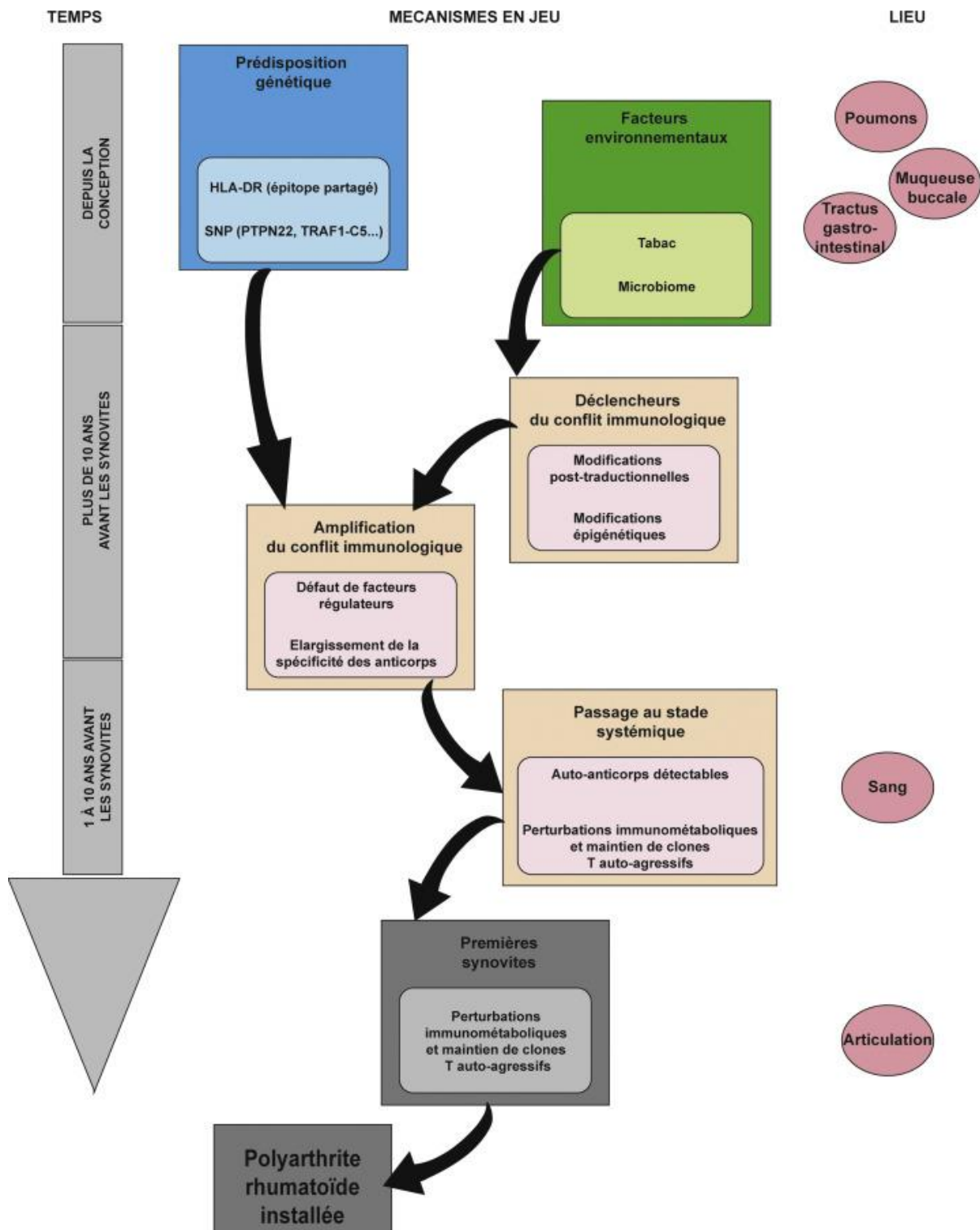
1.2.3. Interactions gène-environnement-système immunitaire dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

a) Principes

Les acteurs impliqués dans la physiopathologie de la PR sont donc certains gènes de susceptibilité, la coexistence d'un ou plusieurs facteurs environnementaux et le système immunitaire. Ceci sous entend l'existence d'une ou plusieurs interfaces permettant la rencontre entre le système immunitaire et les facteurs environnementaux à risque. Trois interfaces sont identifiées dans la physiopathologie de la PR : les muqueuses pulmonaire, buccale et intestinale. L'hypothèse actuelle repose sur l'induction, au niveau de ces muqueuses, d'un stress tissulaire et d'une inflammation locale responsables de modifications épigénétiques (expression des gènes) et post-traductionnelles (au niveau protéique) induisant la citrullination de protéines. Chez des sujets génétiquement à risque, le système immunitaire est activé et produit des anticorps dirigés contre ces protéines : les ACPA. Ils sont détectables dans le sang jusqu'à 10 ans avant les premiers symptômes de la maladie. L'atteinte articulaire est le reflet d'une agression par les cellules immunitaires (lymphocytes T et B, macrophages) et les auto-anticorps aboutissant à la synthèse, en excès, de cytokines (TNF α , interleukines 1 et 6...) entretenant le phénomène inflammatoire articulaire (60,123,132,133).

La figure 3 résume les mécanismes d'interactions temporelles entre les différents acteurs (génome, exposome, système immunitaire et tissu synovial) (132).

Figure 3. Acteurs, mécanismes et organisation temporelle de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (132)



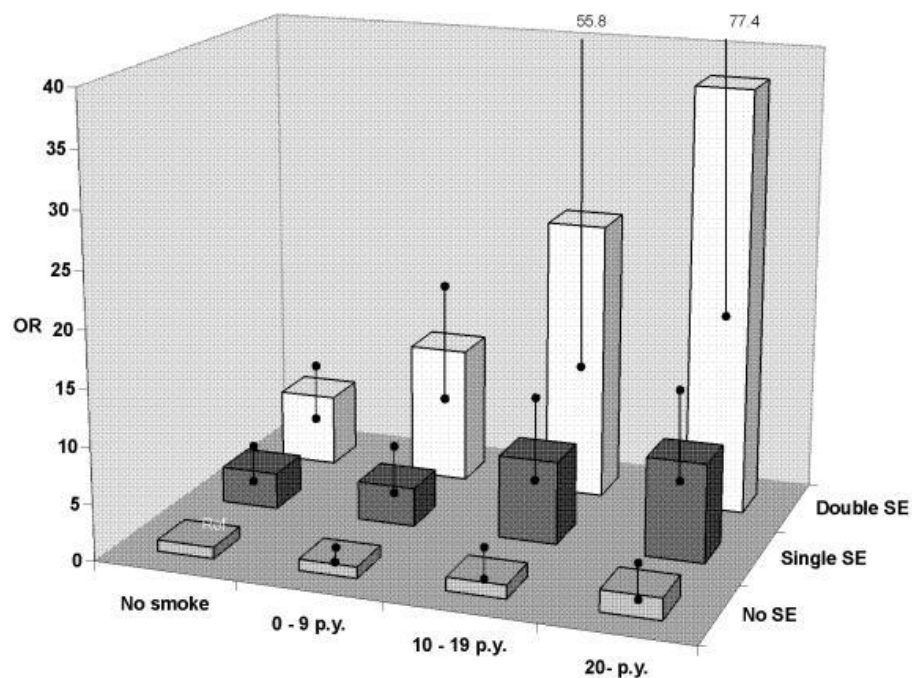
b) Exemple du modèle physiopathologique impliquant l'exposition au tabac et l'épitope partagé

A ce jour, le modèle physiopathologique le mieux connu et le plus documenté est une interaction entre l'EP (HLA-DRB1) et l'intoxication tabagique comme facteur de risque de développer des auto-anticorps (ACPA). Le tabac induit une inflammation locale de la muqueuse pulmonaire et favorise l'expression de la peptidylarginine deiminase (PAD) capable d'activer la citrullination des protéines. Ainsi l'analyse immunohistologique de biopsies broncho-alvéolaires de fumeurs montrent un taux important de protéines citrullinées au sein des macrophages pulmonaires (134,135). L'existence d'un ou plusieurs allèles à risque de l'EP favorise la présentation de ces protéines citrullinées (qui jouent alors un rôle antigénique) aux cellules immunitaires et l'apparition des auto-anticorps dirigés contre ces protéines citrullinées (ACPA) (136,137).

De nombreuses études ont examiné l'interaction entre ce facteur de risque génétique bien connu (épitope partagé HLA-DRB1) et le tabagisme sur le développement de la PR avec ou sans ACPA (24,137–141). Les fumeurs porteurs de deux copies de l'EP auraient un risque 21 fois plus élevé de PR ACPA+ par rapport aux non-fumeurs ne portant aucune copie de l'EP. Les sujets hétérozygotes et fumeurs ont quant à eux, 5 fois plus de risque (136). De plus, le risque de PR ACPA+ lié à l'EP et au tabagisme augmenterait avec l'intensité du tabagisme et le nombre d'allèles de l'EP (Figure 4) (138). Ces résultats suggèrent une forte interaction gène-environnement synergique entre un facteur génétique (EP) et une exposition (le tabac) pour le risque de PR ACPA+ (figure 4) (138,139).

Les polymorphismes de PTPN22 et PADI-4 peuvent également entraîner une hypercitrullination, être impliqués dans la production d'ACPA et le développement de la PR. Néanmoins, les interactions entre ces facteurs de risque génétiques et le tabagisme, selon le phénotype de la PR, sont moins claires (27,38,142–145).

Figure 4. Risques de polyarthrite rhumatoïde ACPA + selon la combinaison entre l'intensité du tabagisme et le nombre d'allèles de l'épitope partagé (138)



SE : épitope partagé ; P.y. : paquet-années

c) Autres modèles d'interactions gène-environnement associées au risque de polyarthrite rhumatoïde

Le microbiome est également mis en cause dans la physiopathologie de la PR. La composition des flores bactériennes buccale et digestive et surtout son déséquilibre (dysbiose) pourraient jouer un rôle sur l'activation locale de phénomènes dysimmunitaires. Ainsi la parodontite est associée au risque de PR, probablement par excès d'une bactérie *Porphyromonas gingivalis* qui possède une PAD qui pourrait favoriser la synthèse d'ACPA (123–125).

En résumé,

À ce jour, il a été démontré de manière reproductible que le tabagisme augmente le risque de PR séropositive, chez les personnes génétiquement prédisposées, avec un phénomène d'interaction gène-environnement et un effet dose (intensité du tabac et nombre d'allèle du ou des gènes de susceptibilité).

En ce qui concerne les autres expositions inhalées, une exposition professionnelle à la silice est, à ce jour, le facteur de risque de PR par inhalation le plus robuste avec une interaction potentielle avec le tabac. Ces deux facteurs environnementaux partagent la même hypothèse physiopathologique : interactions facteur environnemental-muqueuse

bronchique-système immunitaire local et systémique. La littérature est plus rare et contradictoire en ce qui concerne les autres substances inhalées telles que les pesticides, autres expositions professionnelles et la pollution atmosphérique ; en partie en raison des difficultés de mesures.

Certaines études ont examiné l'association entre l'alimentation et la PR, et beaucoup d'entre elles ont donné des résultats contradictoires. Une consommation élevée de café semble être associée à un risque accru de PR, et une consommation modérée d'alcool est inversement associée au risque de PR. L'impact positif d'un mode d'alimentation sain (tel que le régime méditerranéen) sur la réduction du risque de développer une PR, a également été suggéré. Nous disposons de moins de preuves concernant les autres groupes d'aliments. De plus, l'impact de l'alimentation pourrait être restreinte à certaines populations (femmes ≤ 55 ans, fumeurs) ou limitées à la PR séropositive.

Enfin, l'hétérogénéité des données de la littérature nous rappelle la nécessité de prendre en compte la période de la vie pendant laquelle le sujet est exposé, les modalités de mesure de l'exposition, son intensité ainsi que sa durée, les co-expositions et en particulier l'intensité du tabagisme (et pas seulement du statut tabagique).

2. Les hormones sexuelles féminines et la polyarthrite rhumatoïde

De nombreuses observations plaident pour un effet des variations hormonales féminines sur le risque de développer une PR et sur son évolution : la prédominance féminine, les 2 pics de fréquences (entre 30 et 40 ans et en post-ménopause), une incidence accrue après un accouchement et la survenue de poussées en post-partum.

Après un rappel des expositions hormonales au cours de la vie d'une femme, nous détaillerons les données de la littérature sur leurs effets sur le risque de PR.

2.1. Les hormones sexuelles féminines

2.1.1. Définitions et mécanismes d'actions

Les hormones sexuelles sont lipophiles et dérivent du cholestérol. Elles servent à la reproduction mais également à la croissance et au développement. Les hormones dites « féminines » sont les œstrogènes et la progestérone. Les hormones dites « masculines » sont les androgènes avec la testostérone en cheffe de file.

Elles sont produites par les gonades (ovaires chez la femme et testicules chez l'homme), les glandes surrénales, ou par conversion à partir d'autres hormones sexuelles dans les tissus hépatique et adipeux.

Les hormones sexuelles ont 2 modalités d'action (146) :

- 1) Effet sur l'expression du génome : dans la cellule, l'hormone peut se lier à un récepteur cytoplasmique ou nucléaire. Le récepteur activé se déplace vers le noyau, où il se lie à l'ADN et active ou inhibe l'expression de certains gènes. Par ce mode

d'action, les hormones sexuelles peuvent affecter l'activité biologique des cellules cibles.

- 2) Effet non génomique qui fait appel à des voies de signalisation intracellulaires associées à des récepteurs membranaires variés. Par ces voies, les hormones sexuelles peuvent réguler de multiples fonctions cellulaires, mais également modifier des mécanismes à long terme, comme l'expression des gènes, la synthèse protéique et la prolifération cellulaire.

2.1.2. Les différents types d'hormones sexuelles « féminines »

a) Les œstrogènes

La synthèse des œstrogènes s'effectue à partir des androgènes grâce à une enzyme : l'aromatase présente dans les ovaires mais également dans les tissus adipeux, musculaire, hépatique... Chez les femmes non ménopausées, la majorité des œstrogènes sont produits dans les ovaires. La production d'aromatase, et donc la synthèse d'œstrogènes, est alors stimulée par l'hormone folliculo-stimulante (follicule-stimulating hormone FSH) (147).

L'activité œstrogénique nécessite un complexe hormone-récepteur et dépend donc de l'affinité de l'œstrogène pour son récepteur nucléaire (RE). Il existe deux récepteurs nucléaires pour les œstrogènes (RE- α et RE- β) dont la répartition et les concentrations sont variables selon les tissus et déterminantes pour l'effet des œstrogènes (148). Ces récepteurs sont codés par des gènes distincts, respectivement ESR1 (chromosome 6) et ESR2 (chromosome 14) (149,150).

Les principaux composés possédant une activité œstrogénique sont les suivants :

- Le 17 β -œstradiol (ou œstradiol, E2). L'œstradiol est l'hormone œstrogénique majoritaire chez la femme avant la ménopause et est sécrétée à 90% par les ovaires. Les 10% restants proviennent de l'aromatisation périphérique de la testostérone et de l'androstènedione. Elle a une forte affinité pour ses récepteurs, ce qui lui permet de se fixer même en cas de très faible concentration.
- L'œstrone (E1). Il est principalement produit par la conversion de l'œstradiol au niveau des tissus périphériques tels que les tissus adipeux et hépatique. Son action œstrogénique est trois fois plus faible que celle du 17 β -œstradiol. L'œstrone devient néanmoins l'œstrogène circulant majoritaire chez la femme ménopausée lorsque les ovaires cessent de produire l'œstradiol.
- L'œstriol (E3) est un métabolite de l'œstrone et de l'œstradiol. Son activité œstrogénique est 100 fois plus faible que celle de l'œstradiol. C'est un stéroïde à la fois œstrogénique et antioestrogénique. En effet, s'associant aux RE presque aussi rapidement que l'œstradiol, il entrave l'action de ce dernier, sans que son temps d'association avec le récepteur ne soit suffisant pour entraîner une réponse

œstrogénique intégrale. A forte dose, l'œstriol peut tout de même avoir un effet œstrogénique.

b) La progestérone

Le progestatif naturellement présent dans l'organisme est la progestérone. Son rôle chez la femme est principalement de préparer l'utérus à la nidation et de maintenir la gestation en cas de fécondation. La progestérone est sécrétée majoritairement par les ovaires lors de la phase lutéale du cycle menstruel et par le placenta en cas de grossesse. Sa production est régulée par de multiples agents, dont l'hormone lutéinisante (luteinizing hormone LH). La progestérone se lie à deux récepteurs nucléaires, PR-A et PR-B et peut avoir un effet agoniste ou antagoniste selon le type de récepteur et le tissu. Ainsi les gènes cibles sont activés ou inhibés.

En parallèle de ces actions génomiques médiées par les récepteurs PR, il existe également une activité non génomique par interactions avec des sites membranaires et activation des voies de signalisation intracellulaires (149,150).

c) Les androgènes

Hormis la testostérone, on compte parmi les androgènes la déhydroépiandrostérone (DHEA) ou sa forme sulfatée DHEA-S, l'androsténone et leurs métabolites (androsténone, androsténone et dihydrotestostérone). Chez la femme, les androgènes sont sécrétés par les ovaires suite à la stimulation de la LH. Ils sont également sécrétés au niveau des glandes surrénales sous l'impulsion de l'adrénocorticotrophine (ACTH). Enfin, les androgènes peuvent se convertir en œstrogènes grâce à l'aromatase, enzyme présente dans de nombreux tissus.

Le rôle des androgènes chez la femme n'est pas encore très clairement établi, mais des études suggèrent l'importance de ces hormones entre autres pour la libido, la densité minérale osseuse et la masse musculaire. Des taux élevés d'androgènes (hyperandrogénie) sont associées à diverses pathologies comme l'acné, l'hirsutisme et le syndrome des ovaires polykystiques (149,150).

2.1.3. Variations hormonales au cours de la vie d'une femme

Au cours de sa vie, une femme subit des bouleversements hormonaux aux grés de ces cycles, des grossesses, des allaitements, de la ménopause et également des potentielles maladies gynécologiques et des traitements hormonaux.

a) Les expositions hormonales endogènes*La puberté*

Elle désigne la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte et se caractérise par le développement des caractères sexuels secondaires, l'accélération de la vitesse de croissance, la survenue des premières menstruations et l'acquisition de la **capacité de reproduction**. La puberté chez les filles survient dans 95% des cas entre 8,5 et 13 ans. En France, l'âge moyen à la ménarche est de 12,6 ans, 95% des filles étaient réglées avant 14 ans, 3% entre 9 et 10 ans et 4,7% entre 15 et 16 ans.

L'accélération de la vitesse de croissance au moment de la puberté résulte de l'effet synergique des hormones sexuelles et de l'hormone de croissance (GH pour growth hormone). En effet les œstrogènes stimulent la sécrétion de GH et de son effecteur l'IGF1 (insuline-like growth factor 1) (151). Pendant la puberté la **masse osseuse** double (152). La **masse grasse** s'accroît d'environ 1,5 fois au niveau des bras, seins, hanches et fesses (153).

Les modifications hormonales et métaboliques de la puberté s'inscrivent dans un processus de développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La stimulation hypophyso-ovarienne entraîne une élévation de la sécrétion œstrogénique. Cette dernière est responsable des manifestations cliniques de la puberté et de l'installation d'une fonction cyclique marquée par l'**ovulation**.

Le cycle menstruel

La sécrétion d'hormones par les ovaires (œstrogènes et progestérone) est régulée par le complexe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète la GnRH (gonadotropin releasing hormone). Cette dernière stimule la sécrétion de gonadotrophines au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse : la LH (luteinizing hormone), et la FSH (follicle stimulating hormone) (154).

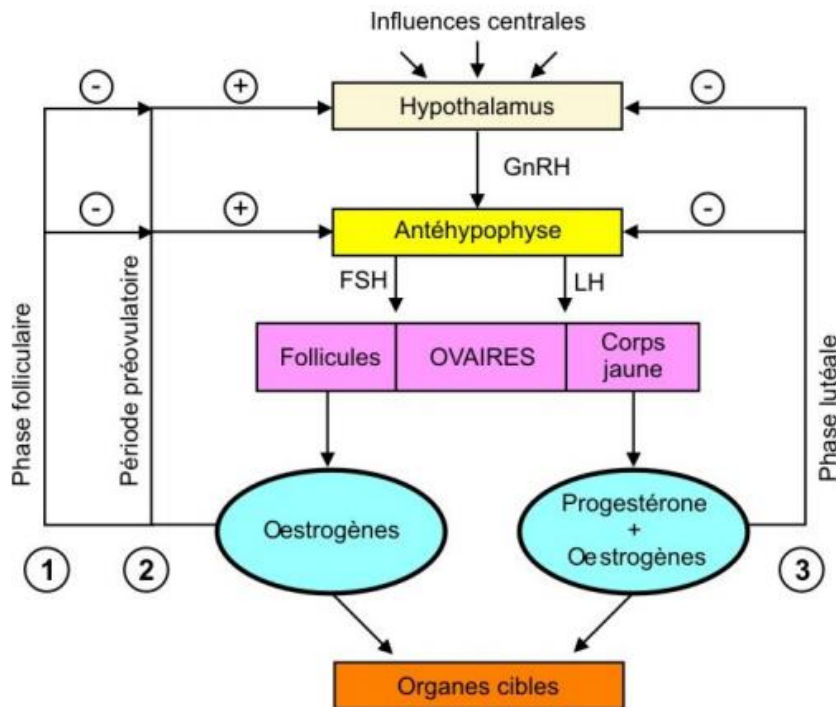
La LH et la FSH jouent un rôle important dans le déroulement des cycles ovariens de la puberté à la ménopause. Un cycle ovarien dure en moyenne 28 jours. Lors de la première **phase**, appelée **folliculaire**, la FSH stimule la maturation des follicules. Les follicules sécrètent alors des œstrogènes permettant la reconstitution de l'endomètre. En milieu de cycle, une forte sécrétion de LH stimule la libération de l'ovocyte par le follicule mûr ; c'est l'**ovulation**. Enfin, lors de la dernière phase, appelée **phase lutéale**, la LH induit la transformation du follicule en corps jaune, qui sécrète alors de la progestérone et des œstrogènes. Lors de la phase lutéale, la progestérone stimule la vascularisation de l'endomètre (155–157). Les variations cycliques de concentrations en œstrogènes et progestérone entraînent des modifications physiologiques de l'endomètre, pour permettre l'implantation d'un embryon en cas de fécondation. Les faibles concentrations en hormones ovariennes en fin de cycle provoquent les menstruations, qui marquent le début d'un nouveau cycle.

Les hormones sexuelles contrôlent également leur propre sécrétion lors du cycle (figure 5). En dehors de la phase ovulatoire, les œstrogènes et la progestérone sécrétés en faible

quantité exercent un **rétrocontrôle négatif** sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. En revanche, une fois le follicule arrivé à maturité, la forte concentration en œstrogène produite exerce un **contrôle positif** sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, dont les sécrétions augmentent, entraînant à son tour une décharge de FSH et surtout de LH à l'origine de l'ovulation. Le pic ovulatoire de LH est alors suivi de deux effets : d'une part, il provoque la rupture du follicule mûr à l'origine de la ponte ovulaire et d'autre part, il induit la formation du corps jaune en déclenchant la lutéinisation des cellules de la granulosa. Celles-ci se mettent alors à fabriquer de grandes quantités de progestérone et d'œstrogènes, production soutenue par LH, ce qui bloque à nouveau la libération des gonadostimulines hypophysaires (**deuxième rétroaction négative**). En l'absence de fécondation, la stimulation du corps jaune par LH cesse progressivement, le taux d'hormones stéroïdiennes circulantes diminue et permet ainsi une reprise de la sécrétion de FSH ce qui a pour effet de stimuler de nouveaux follicules avant même la fin du cycle.

On aboutit donc à une **régulation dynamique de la production hormonale** particulièrement complexe, d'autant que l'activité génitale féminine n'étant pas continue, toute modification des paramètres centraux peut se traduire par des perturbations du cycle. Ceci explique notamment le fait que la durée moyenne de 28 jours n'est que théorique, des facteurs aussi différents que la quantité de lumière perçue, un décalage horaire ou un état de stress pouvant avoir des conséquences sur la période d'ovulation (pic de LH avancé ou retardé) ou l'apparition des menstruations (cycle raccourci, allongé, voire dans certains cas bloqué) (150).

Figure 5. Régulation hormonale féminine au cours du cycle menstruel



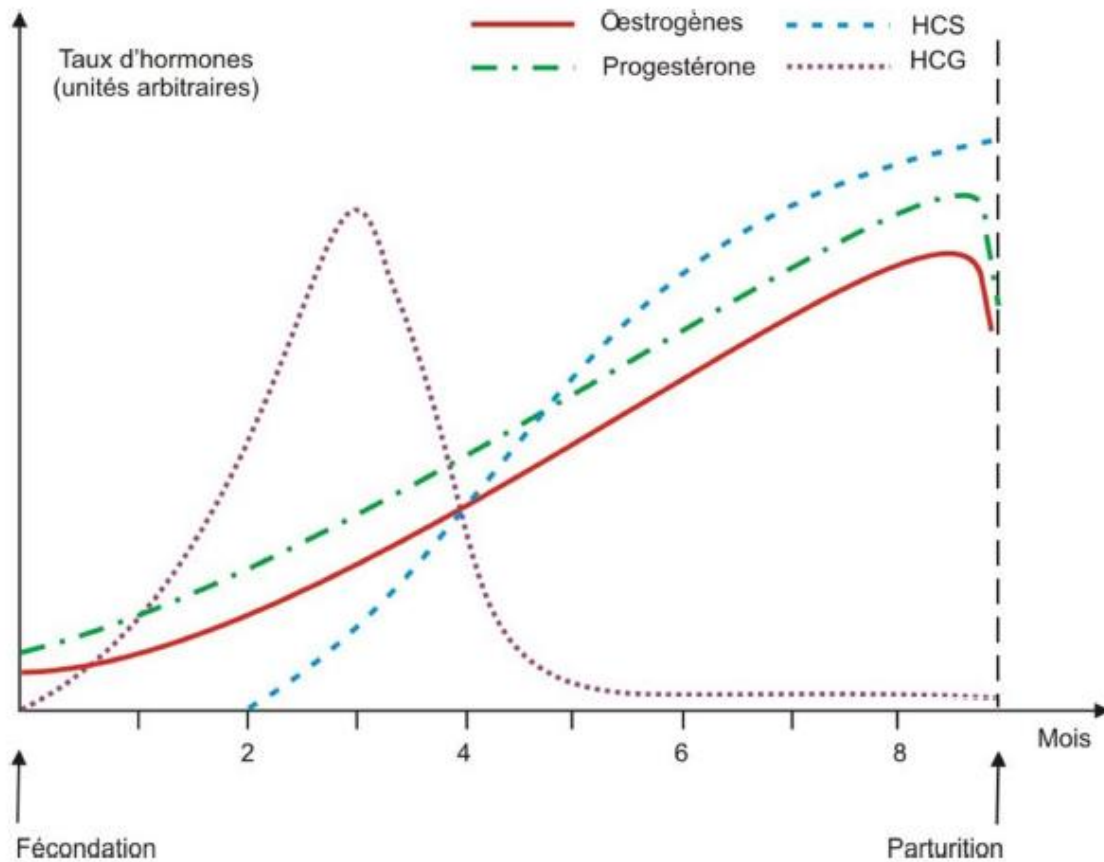
(selon le cours « Physiologie de la procréation » de Jacques Coget, Université Lille 1) (150)

La grossesse

En cas de fécondation, l'embryon sécrète de la **gonadotrophine chorionique humaine** (human chorionic gonadotropin hCG). Cette hormone inhibe la sécrétion de gonadotrophines et permet de maintenir le corps jaune qui sécrète de **grandes quantités de progestérone et d'oestrogènes** de manière à préparer la dentelle utérine à la nidation, de stimuler la croissance de la masse musculaire utérine et de sa vascularisation pendant que la progestérone maintient le « silence utérin » en inhibant la contractilité de ses fibres musculaires.

Le corps jaune régresse au cours de la grossesse et à partir du troisième mois, le placenta prend le relais dans la production croissante d'oestrogènes et de progestérone tout au long de la grossesse (figure 6). Il sécrète également de la hCG et de l'HCS (Human Chorionic Somatomammotrophin = **Hormone chorionique somatomammotrophique**). Cette hormone est à la fois lutéotrope (elle agit sur le corps jaune), somatotrope (elle assure la croissance du fœtus) et mammotrope (elle prépare la sécrétion lactée). Sa production, très importante, ne cesse d'augmenter au cours de la grossesse (150,158).

Figure 6. Evolution des taux hormonaux lors de la grossesse



(selon le cours « Physiologie de la procréation » de Jacques Coget, Université Lille 1) (150)

Le post-partum et l'allaitement

C'est au cours de la gestation que les canaux galactophores et les acini atteignent leur développement maximal sous l'effet conjugué des œstrogènes, de la progestérone, de l'HCS puis de la **prolactine**, une hormone antéhypophysaire responsable de la lactogenèse. En milieu de grossesse, la glande acquiert ainsi la capacité à sécréter du lait mais le fort taux de progestérone plasmatique agissant sur le complexe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la sécrétion de prolactine et plusieurs facteurs de croissance locaux agissant de manière autocrine et paracrine en freinant le développement des cellules acineuses empêchent la production de lait.

À l'accouchement, l'expulsion du placenta provoquant une **forte chute des taux d'œstrogènes et de progestérone circulants**. L'équilibre progestérone/prolactine s'inverse et déclenche la montée de lait dans les deux à trois jours qui suivent l'accouchement. Le taux de prolactine est alors élevé et stimulé par les tétées en cas d'allaitement (150).

La ménopause

La ménopause est définie par une aménorrhée d'une durée égale ou supérieure à 12 mois et définitive. Elle est intimement liée au vieillissement ovarien et à sa répercussion sur l'axe

hypothalamo-hypophysaire. Les femmes passent aujourd'hui près de 40% de leur vie en état de ménopause.

L'arrêt de l'activité des ovaires est progressif et entraîne un bouleversement des taux circulants d'hormones sexuelles. Il existe 2 phases : la périménopause entre 40 et 50 ans et la ménopause installée. La périménopause est marquée par une irrégularité des cycles menstruels témoignant de l'altération progressive et fluctuante des fonctions exocrines (ovulations inconstantes) et endocrine des ovaires (élévation du rapport FSH/17 β -œstradiol) (149).

A la ménopause, le capital folliculaire est altéré, la carence en 17 β -œstradiol est installée et la LH augmente. De façon concomitante la production de GnRH est stimulée par la levée du rétrocontrôle négatif exercé par la 17 β -œstradiol sur l'hypothalamus. Ceci augmente la production de FSH (taux x 10) et de LH (taux x 4). Les taux de 17 β -œstradiol chutent de façon importante jusqu'à atteindre des taux inférieurs à ceux retrouvés chez l'homme du même âge. De même la progestérone chute et son origine est principalement surrénalienne.

On peut noter qu'une certaine quantité d'œstrogènes continue néanmoins à être produite chez les femmes ménopausées au niveau des tissus périphériques. En effet il existe une sécrétion d'androgène par les corticosurrénales. Cette hormone est transformée par aromatisation en œstrogène (œstrone E1) dans le tissu graisseux périphérique, la peau ou le foie. L'activité de l'**aromatase** augmente lors de la ménopause. L'E1, a certes une activité œstrogène faible mais est transformée en 17 β -œstradiol dans divers tissus, expliquant l'imprégnation œstrogénique parfois observée chez la femme ménopausée.

La ménopause peut également survenir artificiellement, suite à l'ablation des deux ovaires (ovariectomie bilatérale), d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie. Dans ce cas, l'arrêt des sécrétions ovariennes est brutal. Bien qu'ils soient synthétisés de manière résiduelle dans les tissus périphériques, la chute du niveau d'œstrogènes à la ménopause s'accompagne pour 3 femmes sur 4 de symptômes climatiques qui peuvent durer 5 ans pour la moitié d'entre elles. Les symptômes plus communs sont les bouffées vasomotrices, les sueurs nocturnes, la sécheresse vaginale, l'insomnie, ou encore les troubles de l'humeur (159). L'**hypo-œstrogénie** a un retentissement sur un certain nombre de tissus et fonctions chez la femme ménopausée : un vieillissement cutanéomuqueux, une perte de la densité minérale osseuse, une tendance à l'insulinorésistance et au diabète, une modification du profil lipidique, une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires, une prise de poids avec distribution androïde du tissu adipeux. Ces changements sont variables d'une femme ménopausée à l'autre (149).

b) Les expositions hormonales exogènes

Au cours de sa vie une femme peut être amenée à prendre des traitements hormonaux dans le cadre de la contraception, d'un traitement de l'infertilité, en préménopause ou à la ménopause. Il s'agit d'hormones de synthèse par opposition aux hormones naturelles dont

la structure chimique a été modifiée pour conférer une pharmacologie différente et une meilleure biodisponibilité, nécessaire à certaines situations cliniques.

Tout comme les hormones naturelles, leurs effets résultent de l'interaction avec des récepteurs hormonaux. Ils peuvent avoir un effet agoniste ou antagoniste. Au final, elles stimulent ou inhibent l'expression des gènes. Elles peuvent aussi avoir une action non génomique par interactions avec des sites membranaires et activation des voies de signalisation intracellulaire.

Les hormones de synthèse

- Substances œstrogéniques

Les œstrogènes naturels se dégradent rapidement dans le sang et ils ne sont pas adaptés à une administration orale car seule une petite fraction passe effectivement dans la circulation sanguine (plus de 90 % des E2 ingérés oralement sont inactivés par le foie). C'est pourquoi la structure des œstrogènes de synthèse est souvent conçue pour en retarder le métabolisme hépatique.

Ainsi, on retrouve dans les traitements hormonaux des substances œstrogéniques variées telles que :

- Ethinyl-oestradiol (EE) est un dérivé synthétique de l'œstradiol. Il a une très bonne biodisponibilité et un pouvoir œstrogénique puissant. Il est très utilisé dans le domaine de la contraception.
- Oestrogènes conjugués équins (conjugated equine estrogens, CEE ou ECE) issus de l'urine de jument gravis. Ils sont composés de différentes substances à activité œstrogénique plus puissante que l'œstrone et l'œstradiol. Les principales molécules sont le sulfate d'œstrone et le sulfate d'équiline. Ces dérivés de synthèse sont principalement utilisés comme traitement des troubles climatiques dans les pays anglo-saxons.

Ces substances sont susceptibles d'être métabolisées, au moins partiellement, dans l'organisme en œstrogènes naturels.

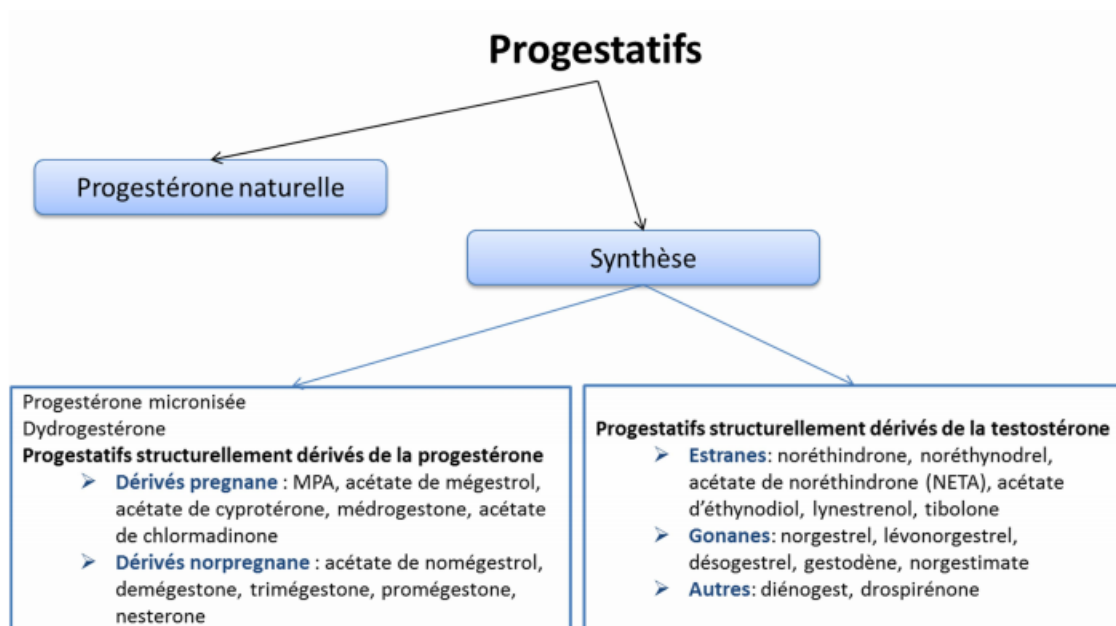
- Les progestatifs

Tout comme les œstrogènes, la progestérone est rapidement métabolisée par le foie et a une mauvaise biodisponibilité par voie orale.

Les progestatifs de synthèse sont des stéroïdes développés en thérapeutique, notamment pour la contraception et en substitution à la ménopause. Ils ont une meilleure biodisponibilité et une dégradation hépatique limitée comparativement à l'hormone naturelle.

Ils forment une famille hétérogène avec plusieurs classes selon le stéroïde dont ces molécules dérivent (figure 7).

Figure 7. Les différents progestatifs de synthèse (160)



En thérapeutique, les œstrogènes et les progestatifs peuvent être utilisés en combinaison (les œstroprogestatifs).

- Autres hormones de synthèse : SERMs et anti-aromatases

Les SERMs sont des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes. Cette classe regroupe toutes les molécules susceptibles de se lier aux récepteurs des œstrogènes et d'induire des effets agonistes ou antagonistes selon le tissu, l'environnement local ou le type de récepteur RE (RE- α et RE- β). Ainsi en fonction de l'organe cible, du degré d'expression de RE- α et RE- β dans cet organe et de la posologie d'administration du SERMs, ces molécules exerceraient une action pro ou anti-œstrogénique (149). Deux exemples de SERMs : Le citrate de clomifène ou clomid® est l'un des principaux traitements de l'infertilité. Le tamoxifène est utilisé largement dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant. Il a un puissant effet anti-œstrogène dans certains tissus (en particulier le sein), et une action œstrogénique agoniste faible dans d'autres tissus (endomètre, tissu osseux...).

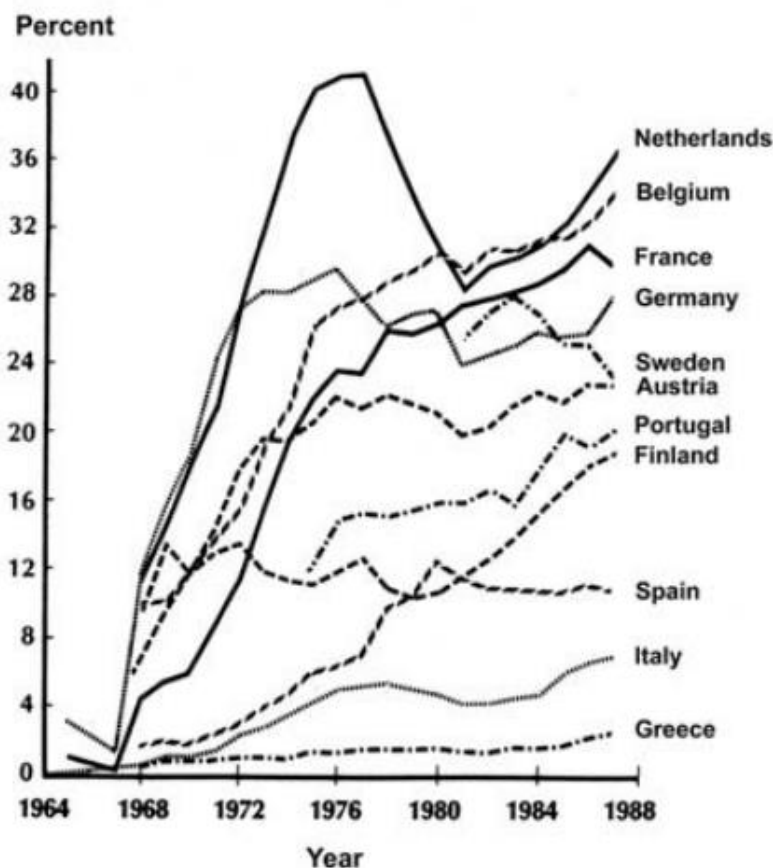
Les anti-aromatases sont des molécules qui inhibent l'aromatase, enzyme transformant les androgènes en œstrogènes au niveau des ovaires et des tissus non ovariens. L'aromatase permet la synthèse résiduelle d'œstrogènes chez la femme ménopausée. Ils sont utilisés dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant de la femme ménopausée.

Usages des hormones de synthèse

- La contraception orale

Les contraceptifs oraux ont été mis au point aux États-Unis dans les années 1950 et sont arrivés sur le marché européen dans les années 1960. C'est une méthode contraceptive très efficace : le taux de grossesse pour une utilisation correcte étant de 0,3 pour 100 femme-années. Ils sont particulièrement répandus dans les pays occidentaux (figure 8) (161).

Figure 8. Prévalences des femmes âgées de 15 à 44 ans ayant acheté une contraception orale combinée en pharmacie en Europe continentale de 1964 à 1987

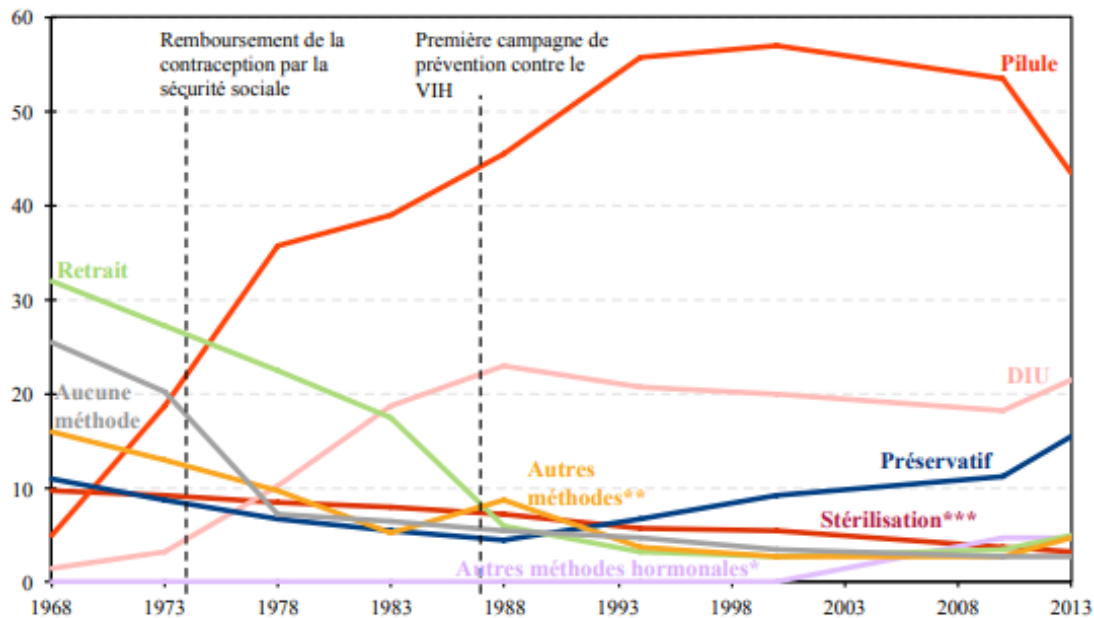


selon la monographie du Centre International de Recherche contre le Cancer et adaptée de Wharton and Blackburn, 1988) (161)

Autorisés en France depuis la loi Neuwirth du 28 décembre 1967, il faudra cependant attendre 1974 pour que l'ensemble des décrets d'application soient votés, et qu'une seconde loi sur la contraception (Loi Veil de 1974) permette le remboursement des contraceptifs oraux par la sécurité sociale. Cette méthode contraceptive consiste à prendre des hormones sexuelles de synthèse de manière à perturber le fonctionnement du cycle menstruel et ses boucles de rétroaction. C'est aujourd'hui la méthode la plus utilisée en

France : parmi les femmes en âge de procréer en France, la moitié avait recours à des contraceptifs oraux en 2010 (162) (figure 9). L'exposition à la pilule des femmes françaises diffère selon leur année de naissance (figure 10).

Figure 9. Méthodes de contraception utilisées en France, 1968-2013 selon l'Institut National d'Etudes Démographiques (162)

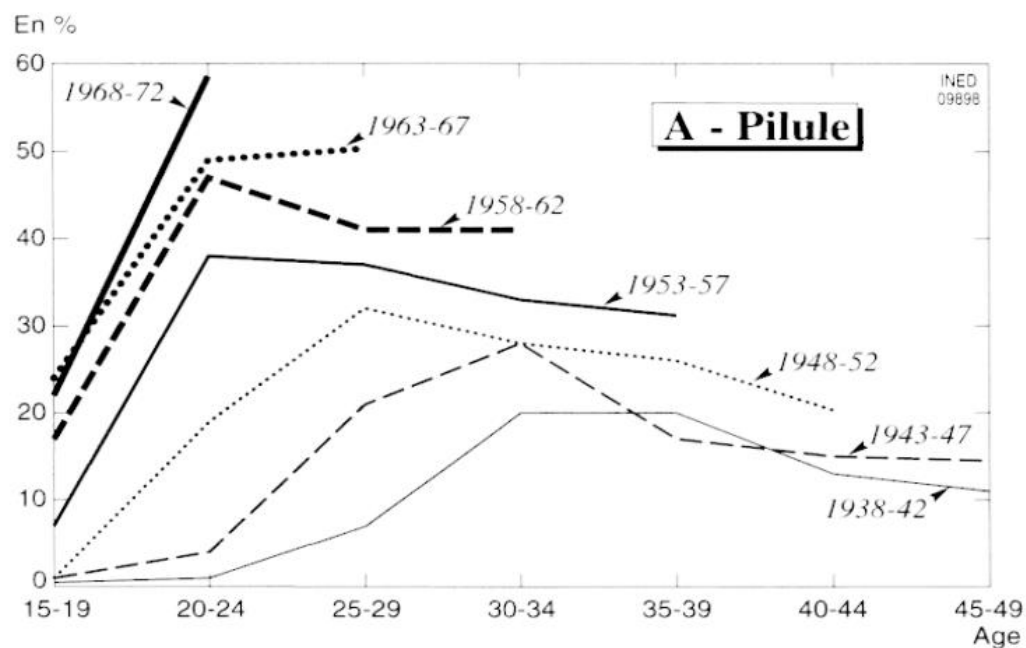


* implant, patch, anneau vaginal

** abstinence périodique, méthodes locales, autre, non renseigné

*** de l'enquêtée ou son partenaire

Figure 10. Proportions de femmes françaises utilisant la pilule en France selon l'âge et les années de naissances (163)



Une pilule contraceptive est composée d'une association d'œstrogène et d'un progestatif (pilules combinées) ou d'un progestatif seul (« micropilules »). Ces hormones empêchent efficacement la survenue d'une grossesse par plusieurs mécanismes d'action. Tout d'abord, les progestatifs et l'œstrogène (éthinyloestradiol) exercent un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, diminuant la sécrétion de FSH et de LH. La maturation des ovocytes est ainsi bloquée et l'ovulation ne peut avoir lieu. Par ailleurs, le progestatif entraîne un épaissement de la glaire cervicale, rendant cette dernière imperméable aux spermatozoïdes. Enfin, les progestatifs et l'œstrogène affectent l'état de l'endomètre et le rendent impropre à la nidation en cas de fécondation (150).

Les combinaisons et les dosages hormonaux se sont modifiés au cours du temps. Les pilules de 1ère génération, apparues au cours des années 1960, étaient fortement dosées en œstrogène. Celles de 2ème génération (années 1970-1980) associaient progestatif (levonorgestrel ou norgestrel) et œstrogène (éthinyloestradiol). Les pilules de 3ème et 4ème générations sont apparues dans les années 1990 et après : elles combinent de l'éthinyloestradiol à un progestatif (désogestrel, gestodène, norgestimate, nomegestrol...). Avec les générations, les pilules contraceptives combinées étaient de moins en moins dosées en œstrogène. Les pilules dites « microprogestatives », ne contenant qu'un progestatif (sans éthinyloestradiol), ont été surtout utilisées en France depuis le début des années 2000.

- Traitement hormonaux de l'infertilité

En 2010, 1,9 % des femmes de 20 à 44 ans désirant un premier enfant n'en ont pas dans les cinq années suivantes, et 10,5 % des femmes déjà mères désirant un autre enfant n'ont pas réussi à mener à bien leur projet de grossesse en cinq ans (164). Si on ramène l'infertilité à l'incapacité de concevoir sur une année, il est estimé que 8 à 12 % des couples en âge de se reproduire souffrent d'infertilité dans le monde (165).

Chez la femme, hormis une production de glaire insuffisante, l'existence de malformations au niveau du tractus génital et notamment des trompes de Fallope (stérilité tubaire) d'ordre congénital ou infectieux, les principales causes d'infertilité sont hormonales et se traduisent par des troubles de l'ovulation d'origine ovarienne et/ou hypothalamo-hypophysaire (150).

Ainsi, nous distinguons, chez la femme :

- Hypogonadisme hypogonado-trophique : la stimulation des gonades par la LH et la FSH est insuffisante. Cette condition est liée soit à un déficit de sécrétion de GnRH, soit à une hypophyse endommagée.
- Hyperprolactinémie : la prolactine inhibe la sécrétion de FSH et de LH, bloquant toute ovulation.
- Troubles de la fonction ciliaire : sans les mouvements ciliaires, le transport de l'œuf dans les trompes de Fallope vers la cavité utérine n'est pas assuré.

- Fibrose kystique : cette pathologie génétique entraîne un épaissement de la glaire cervicale, bloquant le passage du sperme.
- Syndrome des ovaires poly-kystiques, présent chez 5 à 10 % des femmes : il se caractérise par au moins deux des critères suivants : accumulation des follicules qui ne parviennent pas à maturité dans les ovaires, ovulations moins fréquentes voire absentes, et hyperandrogénisme.
- Endométriose : pathologie qui concerne près d'une femme sur 10 et caractérisée par la présence d'îlots de cellules endométriales en dehors de la cavité utérine (trompes, ovaires, vagin, péritoine, vessie, intestins, etc.). Elle peut également être une cause d'infertilité dans ses formes les plus sévères. Ces cellules, qui évoluent au rythme du cycle menstruel, libèrent en effet dans l'organisme des facteurs biochimiques qui interagissent avec les mécanismes permettant une fécondation normale. Toutes les femmes atteintes d'endométriose ne sont pas infertiles, mais les troubles de la fertilité touchent 20 à 50 % de ces femmes (166).
- Fibromes utérins : leur rôle dans l'infertilité est encore débattu. Cependant, la déformation de la cavité utérine et de l'endomètre pourrait affecter la fertilité.
- Polypes utérins : ils diminuent les succès d'implantation embryonnaire et augmentent les risques de fausse couche.
- Infection : une infection, notamment à *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria Gonorrhoea*, peut entraîner une maladie inflammatoire pelvienne et/ou l'obstruction des trompes.
- Par ailleurs, certaines maladies chroniques telles que l'obésité, le diabète, certaines pathologies auto-immunes, l'hypothyroïdisme... peuvent s'accompagner d'un trouble de la fertilité.

L'aide médicale à la procréation (AMP) recouvre l'ensemble des techniques biologiques et cliniques permettant de remédier à certains problèmes d'infertilité, permettant ainsi à des couples infertiles d'avoir un enfant. En France, il a été estimé que 14,1 % des femmes consultent un médecin pour infertilité (167) et que 45 % de ces femmes reçoivent un traitement de l'infertilité (168).

Un traitement fréquent est la stimulation de l'ovulation par des anti-œstrogènes et/ou des gonadotrophines (FSH et LH). Les anti-œstrogènes, principalement le citrate de clomifène, se fixent sur les récepteurs ER au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Le rétrocontrôle négatif des œstrogènes est alors bloqué, c'est-à-dire que les œstrogènes endogènes ne freinent plus la sécrétion de FSH et de LH nécessaire à l'ovulation. Les gonadotrophines sont également utilisées pour stimuler l'ovulation, par le contrôle direct de l'activité ovarienne. Ces traitements médicamenteux stimulant l'ovulation sont utilisés seuls ou en préparation d'une insémination artificielle ou d'une fécondation in vitro (FIV) (169).

- Traitements hormonaux substitutifs en pré-ménopause et après la ménopause

Les progestatifs seuls en pré-ménopause

Particulièrement utilisés en France, les progestatifs seuls ont des indications gynécologiques variées : principalement les troubles de la pré-ménopause, mais aussi les mastodynies, le syndrome prémenstruel, les pathologies de l'endomètre (hyperplasie endométriale, polypes, fibromes, endométriose), un blocage de l'ovulation, certaines mastopathies bénignes, des dystrophies ovariennes ou encore la contraception (170,171).

La pré-ménopause est une période complexe plus ou moins longue de la vie génitale féminine. Elle se caractérise par une véritable désorganisation hormonale responsable de symptômes très variés : irrégularités menstruelles, bouffées vaso-motrice, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale et dyspareunie, prise de poids voire syndrome métabolique, troubles urinaires, troubles de l'humeur et du sommeil, baisse de la libido, déminéralisation osseuse.... Ces symptômes peuvent altérer significativement la qualité de vie d'au moins 20% des femmes (172).

Cette période peut décompenser des pathologies gynécologiques bénignes œstrogène-dépendantes ou non tels que les fibromes utérins, les polypes endo-utérins, certaines pathologies mammaires (kystes, adénomes, mastose) (171). Elle est également à risque d'adénocarcinome de l'endomètre et de cancer du sein (173).

En France, parmi les 4,3 millions de femmes âgées de 40 à 49 ans, près de 300 000 prescriptions de progestatifs seuls ont été délivrées au premier semestre 2004 (171).

Les traitements Hormonaux de la ménopause (THM)

Au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, les traitements hormonaux substitutifs ont été mis en place pour compenser l'arrêt de la production hormonale par les ovaires. Un grand choix d'hormones de synthèse à visée de substitution a été développé, avec différentes compositions (associant œstrogènes et progestatifs) et différentes voies d'administration (orale, transdermique, intra-vaginale ou intramusculaire) (174). Il s'agit de molécules ayant un effet hormonal sans être structurellement identiques aux hormones naturelles.

La disparité du type de THM prescrit est grande dans le monde. Ainsi aux États-Unis, le THM largement majoritaire est une association d'œstrogènes équinins (CEE) et d'un progestatif de synthèse, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) (175).

En France, le traitement préconisé est le 17 β œstradiol associé à de la progestérone (parfois micronisé) ou des progestatifs peu androgéniques (norpregnanes notamment).

La prise de THM dans le monde a fortement évolué. Ainsi en 1997 environ 12 % des femmes de 45 à 64 ans dans le monde utilisaient un THM (176).

Il existe une grande disparité géographique dans les prévalences d'utilisation du THM selon les pays : ainsi en 2001, 42 % des femmes âgées de 50 à 74 ans recevaient un THM aux États-Unis, un tiers des femmes de 50 à 60 ans en France, mais moins de 10 % des femmes de 50 à 64 ans aux Pays-Bas (175,177,178). L'étude de la Women's Health Initiative (WHI) aux États-Unis a profondément marqué l'utilisation des THM. Publiés au début des années 2000 et

largement médiatisés, les résultats de cette étude indiquaient une augmentation des risques d'accidents artériels, thromboemboliques veineux, allant à l'encontre du discours de certains experts qui affirmaient des effets protecteurs des THM face aux pathologies cardiovasculaires (176,179). Par ailleurs, les résultats montraient un risque accru du cancer du sein chez les utilisatrices de THM. En 2003, des résultats similaires sont observés en Europe dans une cohorte britannique, la Million Women Study (MWS) (179,180). Ces publications ont provoqué une baisse de 40- 50% de l'utilisation de THM, même dans les pays peu utilisateurs (175,177). En France, l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps, actuellement ANSM) a publié en janvier 2003 un avis limitant la durée de prise de THM à cinq ans maximum, avec la dose minimale efficace, et uniquement chez les femmes ayant une qualité de vie altérée par les symptômes climatériques de la ménopause. En France, la consommation de THM a chuté de 28 % entre 2003 et 2004 (178). Ces publications ont eu également un impact sur les modalités de prescriptions qui se sont davantage tournées vers une administration transdermique et en association avec de la progestérone (181,182).

2.2. Expositions hormonales et risque de PR chez la femme : données de la littérature

L'implication des hormones féminines dans la pathogenèse de la PR est étayée par de nombreuses observations, parmi lesquelles : la prédominance féminine, une augmentation de son incidence au cours du post-partum, un pic d'incidence de la PR autour de l'âge de la ménopause, néanmoins 50 % des cas de PR se déclarent pendant la période reproductive de la femme.

Certains événements tels que les grossesses, le post-partum, l'allaitement, la ménopause et l'utilisation d'hormones exogènes induisent des changements dans les expositions hormonales féminines pouvant influencer la physiopathologie de la PR. En effet, les œstrogènes et les progestatifs peuvent avoir des effets pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires selon leurs taux sériques et la période d'exposition (grossesses, post-partum, transition ménopausique et post-ménopause). Autour de la ménopause, la baisse des taux d'œstrogènes et de progestatifs est associée à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, telles que les interleukines 1 α et 6, le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) (183). Le tableau 3 résume les résultats des études de cohorte et cas-témoins, sur l'impact des facteurs reproductifs et des traitements hormonaux sur le risque de PR.

Cette revue de la littérature a fait l'objet d'une publication (35).

Tableau 3. Facteurs reproductifs, traitements hormonaux et risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95 %) Commentaires
Ménarche et périodes menstruelles			
Karlson, 2004 (184)	NHS (1976-2002), USA	121 700 femmes dont 674 PR	<u>Ménarche précoce</u> (≤ 10 ans vs. 12 ans) : RR = 1,6 (1,1-2,4) pour les PR séropositives. <u>Périodes menstruelles</u> (très irrégulières vs. très régulières) : RR = 1,4 (1,0-2,0)
Pedersen, 2006 (185)	Cas-témoins, Danemark	515/769	<u>Ménarche tardive</u> (≥ 15 vs. ≤ 12 ans) : OR = 1,87 (1,2-2,8) . Aucune association avec le nombre d'enfants nés vivants, les fausses couches, l'allaitement, l'âge de la ménopause.
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 atteintes de PR.	Âge à la ménarche (>14 ans vs. < 11 ans) : HR = 0,9 (0,3-2,4)
Pikwer, 2012 (187)	Enquête de santé communautaire de type cas-témoins	136/544	<u>Ménarche précoce</u> (<12 ans vs. ≥ 12 ans) : OR = 0,29 (0,06-0,77) pour tous les PR PR séropositif, OR = 0,18 (0,04-0,81) PR séronégative, OR = 0,28 (0,32-2,52)
Post-partum et parité			
Jorgensen, 2010 (188)	Cohorte nationale danoise	2.140.056 femmes nées en 1935-89 dont 1648 PR	<u>Mères de deux enfants</u> (vs. 1) : RR = 0,84 (0,8-0,9) <u>Mères de trois enfants</u> (vs. 1) : RR = 0,83 (0,8-0,9) <u>Âge au premier enfant ≥ 30 ans</u> (vs. 20-24 ans) : RR = 0,76 (0,7-0,8)
Guthrie, 2010 (189)	Cas-témoins, USA	310/1418	<u>Parité</u> (vs. nullipares) : RR = 0,61 (0,4-0,8) pour tous les âges. Dans les groupes d'âge <35 ans : RR = 0,54 (0,3 - 0,9) 35-44 ans : RR = 0,52 (0,3-0,9). Aucune association après 45 ans Aucune association avec l'âge à la première naissance et le nombre de naissances.
Silman, 1992 (190)	Cas-témoins, Royaume-Uni	88/144	Début de la PR pendant la grossesse : OR = 0,30 (0,04-2,6) <u>Apparition de la PR au cours des 3 premiers mois du post-partum</u> : OR = 5,6 (1,8-17,6) Apparition de la PR pendant les 4 à 12 mois du post-partum : OR = 2,6 (0,8-7,9)
Orellana, 2014 (191)	Cas-témoins (EIRA), Suède	603/906 femmes âgées de 18 à 44 ans	<u>Pour la PR ACPA- et dans le groupe d'âge 18-44 ans</u> : <u>Parité</u> (oui vs. non) : OR = 2,1 (1,4-3,2) Accouchement au cours de l'année d'apparition des symptômes (par rapport aux nullipares) : OR = 2,6 (1,4-4,8) Age à la première naissance (≤ 22 ans vs. nullipares) : OR = 2,5 (1,5-4,1)
Peschken, 2012 (192)	Cas-témoins (Autochtones d'Amérique du Nord)	168/400	<u>12 mois post-partum</u> : OR = 3,8 (1,5-9,9) <u>≥ 6 naissances (vs. 1-2 naissances)</u> : OR = 0,43 (0,2-0,9)
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 atteintes de PR.	<u>Parité</u> (vs. nullipares) : HR = 1,14 (0,63-2,05) <u>> Cinq grossesses</u> (vs. 0) : HR = 0,76 (0,34-1,71) Âge à la première grossesse >25 ans vs. <20 ans : HR = 0,65 (0,4-1,1) Âge lors de la dernière grossesse >34 vs. <25 ans : HR = 0,64 (0,4-1,1) Pas d'association avec le nombre de fausses couches et d'enfants mort-nés.

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95 %) Commentaires
Karlson, 2004 (184)	Cohorte NHS (1976-2002), USA	121 700 femmes dont 674 PR	Nullipares (oui vs.non) : RR = 1,3 (0,9-1,9) Âge à la première naissance (>29 vs. <20 ans) : RR = 0,8 (0,5-1,1) Parité (≥4 vs. 0 enfants) : RR = 0,8 (0,5-1,2)
Pikwer 2012 (187)	Enquête de santé communautaire de type cas-témoins	136/544	<u>Donner naissance à ≥1 enfant</u> (vs nullipares) : Toutes les PR : OR = 0,75 (0,4-1,2) PR séropositive : OR = 0,84 (0,4-1,6) PR séronégative : OR = 0,64 (0,3-1,5)
Adab, 2014 (193)	Cas-témoins au sein de la cohorte de la Biobanque de Guangzhou, Chine	7349 femmes âgées ≥50 ans	Parité (augmentation du nombre de naissances vivantes) : OR = 1,0 (0,9-1,1)
Allaitement maternel			
Karlson, 2004 (184)	Cohorte NHS (1976-2002), USA	121 700 femmes dont 674 PR	<u>Durée ≥24 mois (par rapport à l'absence d'allaitement)</u> Toutes les PR : RR = 0,5 (0,3-0,8) PR séropositive : RR = 0,6 (0,3-1,1)
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 atteintes de PR.	Nombre d'enfants allaités (>2 vs. 0) : HR = 0,64 (0,4-1,1) Aucune association avec les traitements pour arrêter la lactation
Pikwer, 2012 (187)	Enquête de santé communautaire de type cas-témoins	136/544	<u>Allaitement >13 mois (vs. pas d'allaitement) :</u> Toutes les PR : OR = 0,46 (0,2-0,9) PR séropositif : OR = 0,61 (0,3-1,4) PR séronégative : OR = 0,30 (0,1-1,2)
Berglin, 2010 (194)	Cas-témoins (Biobanque médicale du nord de la Suède)	70/280	<u>Oui vs. jamais : OR = 4,8 (1,4-15,9)</u> <u>≥17 mois (vs. 0-3 mois) : OR = 5,7 (1,8-17,9)</u> Aucune association avec l'âge de la première grossesse, l'âge de la ménarche, l'âge de la ménopause, les fausses couches, le nombre d'enfants biologiques.
Adab, 2014 (193)	Cas-témoins au sein de la cohorte de la Biobanque de Guangzhou, Chine	7349 femmes âgées ≥50 ans	<u>Oui vs. jamais : OR = 0,45 (0,2-0,9)</u> <u>>36 mois vs. jamais : OR = 0,48 (0,3-0,9)</u>
Orellana, 2017 (195)	Cas-témoins (EIRA), Suède	2641/4251	<u>Dans tous les cas de PR (≥13 mois vs. ≤6 mois) :</u> OR = 0,77 (0,6-0,9) <u>Dans les cas de PR ACPA+ (≥13 mois vs. ≤6 mois) :</u> OR = 0,74 (0,6-0,9) Pas d'association avec la PR ACPA-
Endométriose			
Harris, 2016 (196)	Cohorte NHSII (1989-2011), USA	116 430 femmes dont 390 PR	<u>Endométriose confirmée par laparoscopie vs. non :</u> HR = 1,41 (1,0-1,9)
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 souffrant de PR.	<u>Auto-déclarée (oui vs. non) : RR = 1,59 (0,8-3,1)</u>
Syndrome des ovaires polykystiques			
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 souffrant de PR.	<u>Auto-déclaré (oui vs. non) : RR = 2,51 (1,0-6,2)</u>
Facteurs liés à la ménopause			
Bengtsson, 2017 (197)	Cohortes NHS (1976-2010) et NHSII (1989-2011), USA	120 700 infirmiers âgés de 30 à 55 ans 116 430 infirmières âgées de 25 à 42 ans	<u>Pour la PR séronégative :</u> Post-ménopause : HR = 2,1 (1,4-3,0) âge précoce de la ménopause naturelle (≤44 ans par rapport à la préménopause) : HR = 2,4 (1,5-4,0) Les autres facteurs ménopausiques (type, nombre d'années ovulatoires) n'étaient pas associés à la PR

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95 %) Commentaires
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 atteintes de PR.	<u>Âge à la ménopause > 51 ans</u> (vs. <45 ans) : HR = 0,64 (0,4-1,0) Aucune association avec le nombre d'années d'ovulation
Pikwer, 2012 (187)	Enquête de santé communautaire, cas-témoins niché	136/544	<u>Âge précoce à la ménopause</u> (≤45 vs. >45 ans) : Toutes les PR : OR = 1,92 (1,0-3,7) PR séropositive : OR = 1,98 (0,9-4,3) PR séronégative : OR = 5,00 (1,7-14,5)
Contraception orale (CO)			
Karlson, 2004 (184)	Cohorte NHS (1976-2002), USA	121 700 femmes dont 674 PR	Oui vs. jamais : RR = 1,1 (0,9-1,3) Durée (≥5 vs. jamais) : RR = 1,0 (0,8-1,3)
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 atteintes de PR.	Oui vs. jamais : HR = 1,0 (0,7-1,5)
Berglin, 2010 (194)	Cas-témoins	70/280	<u>Durée >7 ans</u> (vs. jamais) : OR = 0,37 (0,1-0,9)
Adab, 2014 (193)	Cas-témoins	7349 femmes chinoises ≥50 ans	Oui vs. jamais : OR = 1,18 (0,84-1,67) Durée ≥5 ans vs. jamais : OR = 0,89 (0,4-1,9)
Orellana, 2017 (195)	Cas-témoins (EIRA), Suède	2641/4251	Pour toutes les PR : - Oui vs. jamais : OR = 0,87 (0,78-0,97) - Dans la passé vs. jamais : OR = 0,87 (0,8-0,9) - Durée >7 ans vs. jamais : OR = 0,81 (0,7-0,9) <u>PR ACPA+</u> : - Oui vs. jamais : OR = 0,84 (0,7-0,9) - Dans le passé vs. jamais : OR = 0,83 (0,7-0,9) - Durée >7 ans vs. jamais : OR = 0,80 (0,7-0,9)
Pedersen, 2006 (185) Pedersen, 2007 (43)	Cas-témoins, Danemark	515/769	- Toutes les PR (oui vs. jamais) : OR = 1,24 (0,9-1,7) - <u>PR ACPA+</u> (oui vs. jamais) : OR = 1,65 (1,1-2,6) - <u>PR ACPA-</u> (oui vs. jamais) : OR = 1,20 (1,7-2,1) - PR ACPA+, homozygotes pour l'EP et prise d'une CO : OR = 44,6 (15,2-131) par rapport aux non porteuses de l'EP et sans prise de CO
Traitement hormonal post-ménopausique (THM)			
Karlson, 2004 (184)	Cohorte NHS (1976-2002), USA	121 700 femmes dont 674 PR	<u>Passé vs. jamais</u> : RR = 1,3 (1,0-1,6) Actuel vs. jamais : RR = 1,0 (0,8-1,3)
Bengtsson, 2017 (197)	Cohortes NHS (1976-2010) et NHSII (1989-2011), USA	120 700 (infirmières 30-55 ans) 116 430 (infirmières de 25 à 42 ans)	Dans NHSI uniquement : <u>Durée du THM ≥8 ans</u> (vs. jamais) : HR = 1,4 (1,1-1,9) pour la PR séropositive. <u>Prise actuelle</u> : HR = 1,4 (1,1-1,9) pour la PR séropositive.
Merlino, 2003 (186)	Cohorte IWHS, USA	31 336 femmes âgées de 55 à 69 ans, dont 158 atteintes de PR.	<u>Dans le passé vs. jamais</u> : HR = 1,47 (1,0-2,1) Actuel vs. jamais : HR = 1,02 (0,6-1,7) Pas d'association avec la durée de prise du THM
Orellana, 2015 (198)	Cas-témoins (EIRA), Suède	567/935 femmes ménopausées	<u>PR ACPA+</u> : Utilisation actuelle du THM (vs. jamais) par groupes d'âge : - 50-59 ans : OR = 0,3 (0,1-0,8) - 60-70 ans : OR = 0,8 (0,4-1,4) Œstrogène seul : OR = 0,8 (0,5-1,6) Œstrogènes + progestatifs : OR = 0,3 (0,1-0,7) Pas d'association entre PR et durée du THM Aucune association entre THM et PR ACPA-
Pedersen, 2006 (185)	Cas-témoins, Danemark	515/769	Pas d'association avec la prise de THM (vs. jamais)

1 ^{er} auteur, année de publication (réf)	Méthodologie, pays	Taille de l'échantillon (Cas/témoins, Cohorte)	HR/OR/RR ajustés (IC95 %) Commentaires
Agents anti-œstrogènes (SERMs ou IA)			
Chen, 2015 (199)	Cas-témoins (Base de données nationale américaine sur le cancer du sein)	238 880 femmes avec le cancer du sein	<u>SERMs :</u>
			<12 mois (vs pas de SERM) : OR = 1,3 (1,1-1,4)
			≥12 mois (vs pas de SERM) : OR = 2,4 (1,9-3,0)
			<u>Inhibiteur de l'aromatase (IA) :</u>
Caprioli, 2017 (200)	Cohorte italienne	10 493 femmes atteintes d'un cancer du sein et traitées par IA ou tamoxifène	>12 mois (vs. pas d'IA) : OR = 1,3 (1,2-1,4)
			≥12 mois (vs. pas d'IA) : OR = 1,9 (1,6-2,1)
			Prise d'un IA (vs. tamoxifène) : HR = 1,62 (1,0-2,6)
			Prise d'anastrozole (vs. tamoxifène) : HR = 1,75 (1,1-2,9)

NHS : Nurses' Health Study ; IWHS : Iowa Women Health Study ; EIRA : Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis ; RR : risque relatif ; OR : odds ratio ; HR : hazard ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; FR : facteurs rhumatoïdes ; ACPA : anticorps anti-peptide citrulliné ; EP : épitope partagé ; vs. : versus ; CO : contraception orale ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; SERM : modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes ; IA : inhibiteur de l'aromatase ; EP : épitope partagé.

2.2.1. Ages à la ménarche et à la ménopause

L'impact de l'âge à la ménarche sur le risque de PR n'est pas clair : en effet 2 études de cohorte et 3 études cas-témoins fournissent des résultats contradictoires (tableau 3) (184–187,194).

Un âge précoce à la ménopause (≤44 ou 45 ans selon les études) était associé à un risque accru de PR séronégative dans 2 études de cohorte et une étude cas-témoins (186,187,197). Cependant 2 autres études cas-témoins n'ont pas confirmé cette association (185,194).

Récemment, Alpizar-Rodriguez *et al.* ont trouvé une augmentation de l'incidence de la PR ACPA+ à la ménopause, en particulier en cas de ménopause précoce (dans les 6 ans suivant la ménopause) chez les femmes à risque de PR (parents au premier degré de patients atteints de PR). Cela suggère que le déclin de la fonction ovarienne pourrait contribuer au développement de l'auto-immunité et/ou au début de la maladie clinique chez les femmes génétiquement prédisposées (183).

2.2.2. Parité et post-partum

Les 12 à 24 mois qui suivent un accouchement seraient la période la plus à risque de développer une PR chez la femme non ménopausée (192,193,201). Pour Sliman *et al.* le risque semble être maximal pendant les trois premiers mois suivant l'accouchement et diminuer au cours des neuf mois qui suivent (190). Cela renforce l'hypothèse du rôle des variations hormonales pendant la grossesse ou à l'accouchement dans l'apparition de la PR, très probablement chez des femmes prédisposées.

Dans la littérature, le nombre de grossesses pourrait réduire le risque de PR (185,188,189,192,194) ou n'avoir aucun impact sur ce risque (184,186,187,193) (tableau 3). Dans la lignée de ces études, une méta-analyse incluant 12 études a montré une association

inverse à la limite de la significativité entre la parité (par rapport à la nulliparité) et la PR (RR=0,90 [0,79-1,02]), et une relation inverse significative et non linéaire entre le nombre de grossesses et le risque de PR (202).

Cependant une étude cas-témoins a montré que les femmes non nullipares (par rapport aux nullipares) présentaient un risque accru de PR séronégative dans la tranche d'âge 18-44 ans ; ce risque était absent dans la tranche d'âge plus élevée (45 à 70 ans). Cette augmentation du risque était, selon les auteurs, attribuable à l'augmentation du risque en post-partum, et à un âge jeune (≤ 22 ans) lors de la première naissance par rapport aux nullipares (191).

2.2.3. Allaitement maternel

Une méta-analyse incluant 3 études cas-témoins et 3 études de cohorte suggère que l'allaitement serait inversement associé au risque de PR (OR = 0,67 [0,5-0,9]), quelle que soit sa durée (203). Néanmoins, un effet dose-réponse de la durée de l'allaitement a été retrouvé dans plusieurs études (tableau 3) (184,187,193), notamment pour les PR ACPA + (191). Seules 2 études n'ont pas trouvé d'association (185,186), et une étude cas-témoins rapportait une augmentation du risque de PR associée à l'allaitement et à sa durée (194).

2.2.4. Maladies gynécologiques bénignes

L'endométriose est associée à des taux élevés d'oestrogènes. Une méta-analyse récente de 5 études (2 études transversales, une étude cas-témoins et 2 études de cohortes) n'a pas montré d'association entre l'endométriose et la PR (204). De même, dans une méta-analyse, ce risque n'était pas statistiquement significatif (RR = 1,46 [0,70-3,03]) (204). Seuls, Harris *et al.* ont trouvé une association significative entre l'endométriose confirmée chirurgicalement et la PR (tableau 3) (196).

Une seule étude de cohorte s'est intéressée au syndrome des ovaires polykystiques (associant anovulation et faibles taux sériques de progestatifs), et n'a pas trouvé d'association avec la PR (tableau 3) (186).

2.2.5. Traitements hormonaux

De nombreuses études ont évalué l'association entre la contraception orale (CO) et l'utilisation de l'hormonothérapie post-ménopausique (THM) avec des associations positives, négatives ou nulles pour le risque de PR (tableau 3).

Contraception orale

Une méta-analyse de 28 études a suggéré un effet protecteur de la prise d'une contraception orale. Cette association inverse était retrouvée dans les études cas-témoins (OR = 0,70 [0,5-0,9]) mais pas dans les études de cohortes (OR = 1,0 [0,9-1,1]) (205). Une utilisation actuelle ou passée n'était pas associée à la PR dans ces cohortes, alors qu'une association inverse à la limite de la significativité est observée dans les études cas-témoins

(utilisation passée vs. jamais, OR = 0,70 [0,4-1,0] ; actuelle vs. jamais, OR = 0,71 [0,5-1,0]) (205). Aucun « effet-dose » n'a été mis en évidence entre la durée de la CO et le risque de PR dans cette méta-analyse.

Néanmoins, une étude cas-témoins récente a rapporté une association inverse entre la prise de CO (utilisations actuelle, passée et durée > 7 ans) et la PR ACPA+ (tableau 3) (195). L'hypothèse d'une possible interaction entre l'EP et la prise de CO sur le risque de PR a été évoquée par Pedersen *et al.* (43).

Traitement hormonal de la ménopause

Dans les cohortes nord américaines de l'IWHS et de la NHS, l'utilisation passée (mais non actuelle) d'un THM était associée au risque de PR, comparativement à l'absence d'utilisation (tableau 3) (184,186). Toutefois, une analyse plus récente des données de la NHS a révélé une association positive entre l'utilisation actuelle, et une durée ≥ 8 ans de THM (par rapport à l'absence d'utilisation) et la PR séropositive (197).

La plupart des études cas-témoins n'ont pas confirmé une telle association. A l'exception d'Orellana *et al.* qui ont mis en évidence une association inverse entre la prise actuelle de THM et le risque de PR ACPA+ chez les femmes ménopausées âgées de 50 à 59 ans, sans effet de la durée du THM sur ce risque (198) (tableau 3).

Ainsi, les études sur l'utilisation de CO ou de THM et le risque de PR aboutissent à des résultats contradictoires, en partie pour des raisons méthodologiques (biais de rappel potentiel dans les études cas-témoins, prise en compte insuffisante des facteurs de confusion), des changements dans la prescription des CO et des THM au cours des dernières décennies (molécules, voies d'administration, indications), et des modalités de recueil de ces données (le plus souvent consommation « oui/non », alors que les analyses des durées et des doses reçues pourraient permettre des estimations plus précises).

Autres traitements hormonaux

Il n'existe aucune donnée concernant l'association entre risque de PR et les traitements hormonaux de l'infertilité chez la femme.

Les SERMs et les IA, utilisés comme traitement complémentaire des cancers du sein hormono-dépendants, réduisent la production extra-ovarienne d'œstrogènes. Une étude issue de la base de données nationale américaine sur le cancer du sein suggère une association dose-dépendante entre ces traitements et l'apparition de la PR chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein (tableau 3) (199). L'impact des IA serait plus fort que celui du tamoxifène (SERM) sur le risque de PR (200).

En résumé,

Malgré de nombreuses études portant sur les associations potentielles entre les facteurs reproductifs et le risque de PR, le rôle des hormones féminines sur le risque de PR reste flou. Des biais méthodologiques (biais de rappel potentiel dans les études cas-témoins, prise en

compte insuffisante des facteurs de confusion), pourraient expliquer, en partie, certaines divergences.

La prise en compte exclusivement individuelle de chaque événement pourrait aussi jouer. En effet, chaque événement de la vie reproductive s'accompagne de variations de niveau et de durée d'exposition hormonale. Au cours de la vie, les expositions aux hormones féminines peuvent être augmentées (ménarche précoce, ménopause tardive, parité, prise de THM et de CO) ou diminuées (période post-partum, ménopause précoce, ménarche tardive et traitement anti-œstrogénique). L'évaluation des expositions hormonales cumulées (intensité et durée), et la prise en compte de tous les événements reproductifs au cours de la vie, semble être une approche plus réaliste et pertinente que l'analyse des événements individuellement.

3. Le tissu adipeux et la polyarthrite rhumatoïde

3.1. Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est l'ensemble des cellules adipeuses appelées adipocytes. Longtemps réduit au simple rôle de stockage, il s'agit en réalité d'un organe à part entière ayant de nombreuses fonctions.

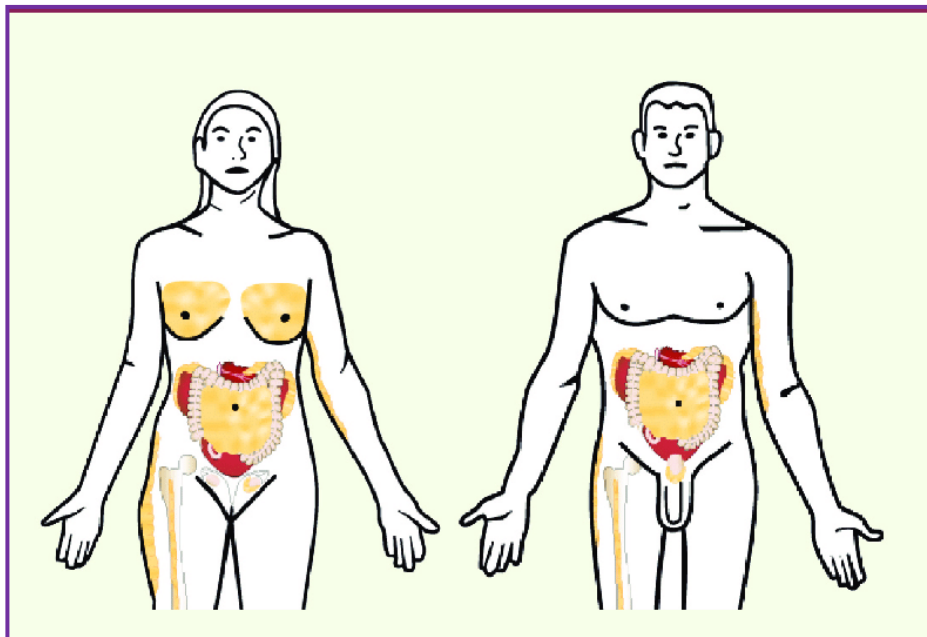
3.1.1 Les deux types de tissus adipeux

- le **tissu adipeux blanc** est constitué d'une matrice extracellulaire (fibroblastes, collagènes, fibronectine, élastine...), d'adipocytes matures et d'une fraction stroma vasculaire. Cette dernière contient les précurseurs des adipocytes (pré-adipocytes), un réseau vasculaire dense, des cellules nerveuses et immunitaires (macrophages, lymphocytes T...). Elle a un rôle majeur dans le renouvellement adipocytaire, l'expansion du tissu adipeux et de son réseau vasculaire (par angiogenèse) et participe activement aux fonctions du tissu adipeux.

Chez l'adulte, ce tissu adipeux blanc représente 15 à 20% du poids. Il a une répartition périphérique (homogène, sous cutané) et profonde (localisée, viscérale). La distribution de ces 2 types de tissu adipeux varie selon le sexe et l'âge (figure 11). Le tissu adipeux profond siège autour des organes abdominaux. Le tissu adipeux sous cutané siège principalement au niveau du ventre et des épaules chez l'homme (répartition androïde). Il siège au niveau des seins et dans la région glutéo-fémorale chez la femme (répartition gynoïde). Cette localisation disparaît progressivement à la ménopause, favorisant la répartition abdominale (206).

- le **tissu adipeux brun** est constitué des adipocytes bruns. Chez l'être humain, il est surtout présent chez le fœtus et le nouveau-né.

Figure 11. Répartition du tissu adipeux selon le sexe (207)



3.1.2 Les multiples fonctions du tissu adipeux

Le tissu adipeux blanc a de nombreuses fonctions (206,208) :

- **Fonctions métaboliques et énergétiques** : synthèse (lipogenèse), stockage et mobilisation (lipolyse) des acides gras et triglycérides qui assurent l'homéostasie énergétique
- **Fonctions endocrines** : les adipocytes et la fraction stroma vasculaire ont une activité sécrétoire très importante. Les adipocytes sécrètent des hormones circulantes et des cytokines appelées adipokines (leptine, adiponectine, apeline, resistin, visfatin ...). Elles ont des effets pléiotropes, agissent comme des molécules de signalisation et/ou des médiateurs du processus inflammatoire. Elles jouent un rôle sur la régulation de l'appétit, le métabolisme des glucides et des lipides, l'angiogenèse et modulent les réponses immunitaires.
 Cette activité sécrétoire est régulée par l'insuline, le système nerveux sympathique (adrénaline et noradrénaline), ainsi que par une régulation de nature autocrine ou paracrine des adipocytes de du stroma vasculaire.
 Enfin, le tissu adipeux, riche en aromatase, permet la conversion extra-ovarienne d'androgène en œstrogène.
- **Fonction thermorégulatrice** de la graisse brune et du tissu adipeux sous-cutané
- **Fonction de stockage de certains polluants liposolubles** (polluants organiques persistants) : le tissu adipeux pourrait alors avoir un effet bénéfique « tampon » face à ces expositions mais aussi un effet négatif par libération chronique à bas bruit de ces polluants.

3.1.3 Altérations du tissu adipeux

Le vieillissement, l'excès ou la carence en tissu adipeux sont responsables d'altération des fonctions de ce tissu (209).

Au cours du vieillissement et/ou en cas d'excès de tissu adipeux, outre l'augmentation du nombre d'adipocytes et donc de la capacité de stockage des graisses, il existe une modification de la distribution de la masse grasse au profit de sa localisation profonde viscérale (figure 12). Au cours du vieillissement, il a été montré que les hormones sexuelles jouaient un rôle sur ces modifications. Ainsi à la ménopause, la chute des œstrogènes et la réduction des récepteurs α aux œstrogènes du tissu adipeux expliquent cette nouvelle distribution du tissu adipeux (209). Les fonctions de stockage et sécrétoires du tissu adipeux s'altèrent avec l'âge : tendance à l'insulino-résistance, augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de la leptine, réduction de la synthèse de l'adiponectine (figure 13).

En cas d'obésité, le tissu adipeux est infiltré de cellules immunitaires (macrophages et lymphocytes T) et riche en réseau vasculaire. Ces modifications provoquent aussi une tendance au dysfonctionnement des activités sécrétoires des adipocytes : réduction de la synthèse de l'adiponectine et des cytokines anti-inflammatoires, augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (206).

Figure 12. Modification de la répartition du tissu adipeux avec le vieillissement ou le surpoids (209)

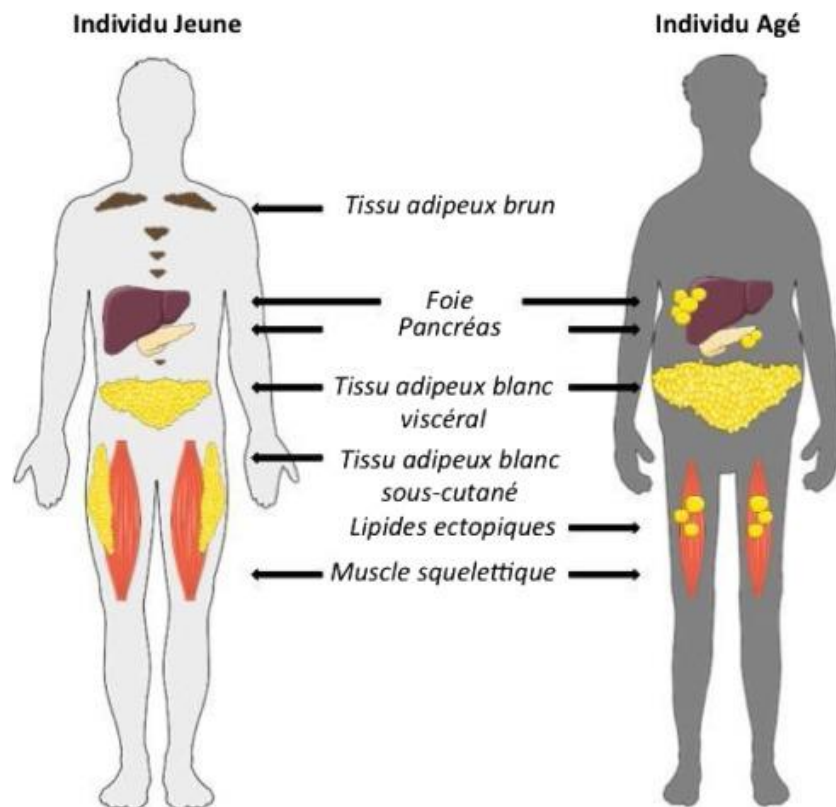
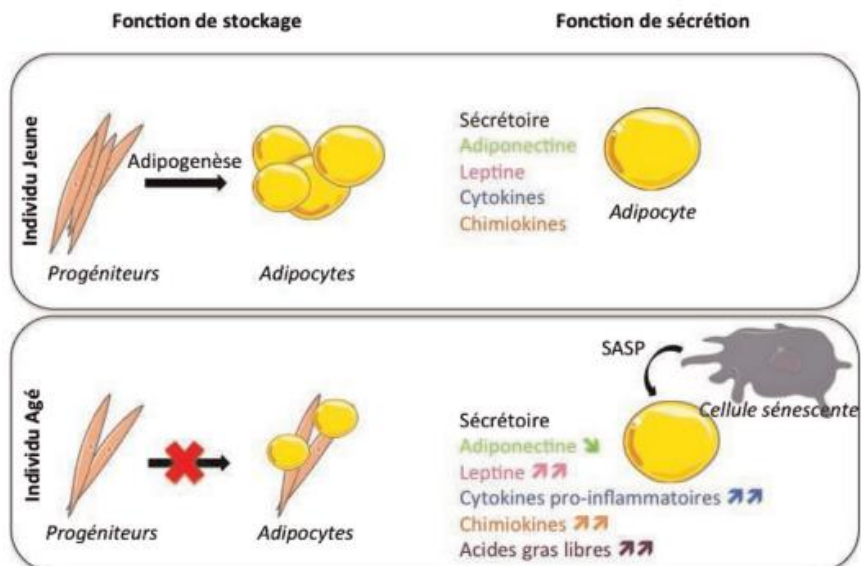


Figure 13. Altérations des fonctions du tissu adipeux avec l'âge (209)



3.2. L'obésité

3.2.1 Les définitions de l'obésité et leurs limites

L'obésité est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse dans le tissu adipeux, pouvant engendrer des problèmes de santé. Cette accumulation prédomine au niveau du tissu adipeux sous cutané et viscéral.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on considère qu'une personne est en surpoids lorsque son **indice de masse corporelle** (IMC, rapport du poids sur la taille²) est $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ et qu'elle est obèse lorsque celui-ci est $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. L'IMC est l'indicateur le plus utilisé en pratique clinique et en épidémiologie pour quantifier le tissu adipeux (210).

Cependant l'IMC ne tient pas compte de la composition corporelle, et de la distribution du tissu adipeux. La répartition du tissu adipeux joue cependant un rôle majeur sur le risque de maladies chroniques liées à l'obésité, notamment les maladies cardio-vasculaires. De plus la distribution du tissu adipeux varie selon l'âge, le sexe et, chez la femme, les événements de la vie reproductive (nombre de grossesses, traitements hormonaux, ménopause...)

La **composition corporelle** correspond à la proportion relative des différents compartiments du corps (masse grasse et masse non grasse désignant l'eau corporelle, les os et la masse cellulaire active). Sa mesure peut être effectuée par différentes techniques. L'absorptiomètre biphotonique à rayons X (DEXA) est l'une des plus utilisées. Elle mesure la masse osseuse, la masse grasse et la masse maigre. L'obésité correspond à un pourcentage de masse grasse $>29\%$ chez l'homme et $>41\%$ chez la femme (211).

La distribution du tissu adipeux. La masse grasse abdominale peut montrer des variations considérables au sein d'un éventail étroit de valeurs de la masse grasse totale ou de l'IMC. En effet, quelle que soit l'accumulation de masse grasse totale, les hommes ont en moyenne deux fois plus de graisse abdominale que les femmes non ménopausées (212).

Il est donc intéressant de disposer d'autres méthodes que la seule mesure de l'IMC pour identifier les sujets qui présentent un risque accru de maladies liées à l'accumulation abdominale de graisse.

La mesure du périmètre abdominal (correspondant au tour de taille) ainsi que le rapport tour de taille/tour de hanche sont deux mesures simples à réaliser et non invasives. Les mesures des tours de taille et de hanche font l'objet de définitions consensuelles selon l'OMS (213). Le tour de taille est défini par la mesure à mi-distance entre la limite inférieure de la dernière cote et la crête iliaque en cm, en fin d'expiration normale. Le tour de hanche se mesure à l'endroit le plus large au dessus des fesses, en cm.

Le périmètre abdominal (ou tour de taille) est étroitement corrélé à l'IMC et au rapport tour de taille/tour de hanche et constitue un indicateur approximatif de la masse grasse intra-abdominale et de la masse grasse totale (210,214).

Selon l'OMS, l'obésité abdominale est définie, pour le périmètre abdominal, par un tour de taille $> 88 \text{ cm}$ chez la femme et $> 102 \text{ cm}$ chez l'homme, par un rapport tour de taille/tour de hanche $> 0,85$ chez la femme et $> 1,0$ chez l'homme (213).

3.2.2 L'obésité : une épidémie mondiale

Selon les estimations récentes de l'OMS, le problème du surpoids et de l'obésité a atteint des proportions épidémiques dans le monde entier :

- En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et plus de 650 millions étaient obèses.
- Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses en 2016.
- Cette même année, 39% des adultes (39% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids.

La prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016 avec des conséquences en termes de morbi-mortalité. Plus de 4 millions de personnes décèdent chaque année des suites de surpoids ou d'obésité. Autrefois considérés comme un problème de Santé Publique réservé aux pays à revenus élevés, le surpoids et l'obésité sont aujourd'hui en forte hausse dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, en particulier en milieu urbain (https://www.who.int/fr/health-topics/obesity#tab=tab_1).

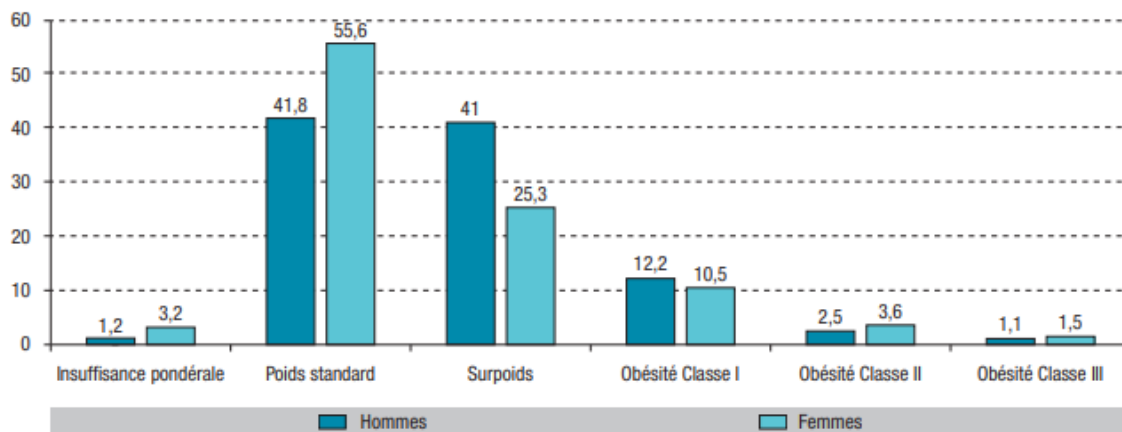
Les données de l'étude MONICA (« MONItorage multinational des tendances et déterminants en matière de maladies CARDio-vasculaires ») montrent que la prévalence de l'obésité dans les pays européens se situe actuellement entre 10 et 20% chez l'homme et entre 10 et 25% chez la femme. Elle a progressé d'environ 10 à 40% dans la plupart des pays européens (215).

Cette épidémie d'obésité touche également les enfants et les adolescents. Les études ont montré qu'aux Etats-Unis la prévalence du surpoids (défini par le 85e centile du rapport poids/taille) chez les 5-24 ans a pratiquement doublé entre 1973 et 1994 (210).

Surpoids et obésité en France. En France, selon l'enquête déclarative ObÉpi menée auprès d'individus âgés de 18 ans et plus en 2012, la prévalence du surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) était estimée à 32,3%, celle de l'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) à 15%, soit près de 6,9 millions de personnes. La prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes : 15,7% contre 14,3% chez les hommes. L'enquête de 2012 note cependant une tendance significative à la décélération. L'augmentation de la prévalence de l'obésité, estimée entre 2009 et 2012, était de 0,5 %, alors qu'elle avait toujours dépassé 1 % sur la période de 3 ans séparant deux études ObÉpi jusqu'à présent. Il existe un gradient socioéconomique inverse avec le niveau d'éducation et le revenu (216).

Des données plus récentes de la cohorte CONSTANCES (cohorte épidémiologique constituée d'un échantillon de 200 000 français adultes affiliés au régime général de l'assurance maladie) ont montré que 41% des hommes et 25,3% des femmes étaient en surpoids ; 15,8% des hommes et 15,6% des femmes étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (217). Ces données sont illustrées par la figure 14.

**Figure 14. Répartition (%) des classes d'IMC selon le sexe
(Résultats de la cohorte CONSTANCES, 2016)**

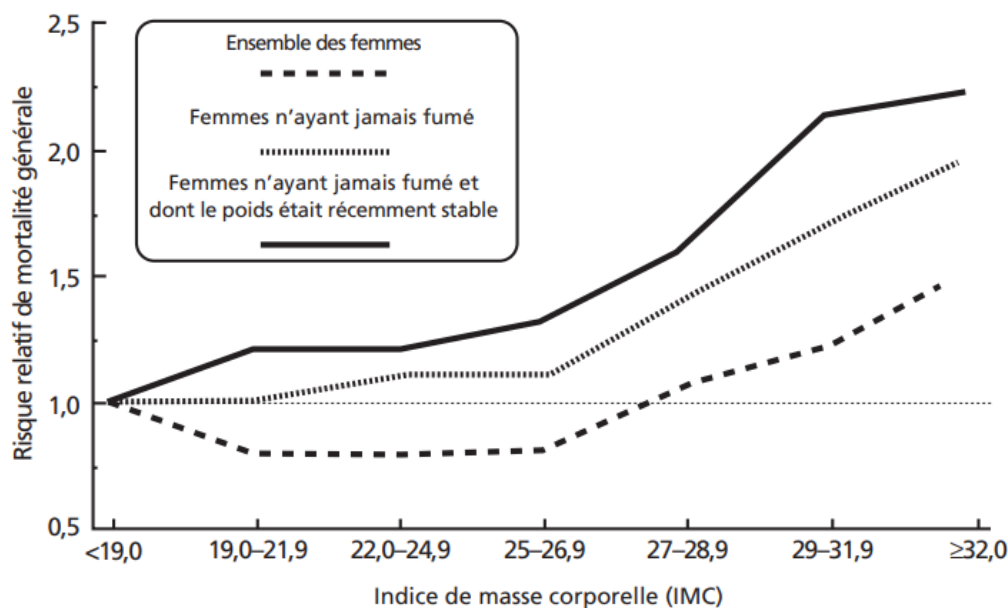


Obésité classe I : IMC [30-34,9] : classe II : IMC [35-39,9] : classe III : IMC ≥ 40 kg/m²

3.2.3 Les conséquences de l'obésité : un enjeu de Santé Publique

Les conséquences de l'obésité sur la santé sont nombreuses, allant d'un risque accru de décès prématuré à de nombreuses maladies non mortelles mais invalidantes altérant la qualité de vie et ayant un coût majeur pour la société. La figure 15 montre le risque de décès chez les femmes Nord américaines participants à la Nurses' Health Study (NHS). Il existe une relation quasi-linéaire entre l'IMC et le risque de décès, indépendamment de l'exposition au tabac (218).

Figure 15. Rapport entre IMC et risque de décès chez les femmes américaines de la Nurses' Health Study (210,218)



Les maladies secondaires à l'obésité sont les suivantes : maladies métaboliques (diabète non insulino-dépendant, dyslipidémie), les pathologies cardio-vasculaires (hypertension artérielle, coronaropathie...), les pathologies respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil...), ostéoarticulaires (arthrose des membres inférieurs, goutte) et certains cancers (digestifs et hormono-dépendants comme les cancers du sein, ovaires et de l'endomètre...), des troubles de la fertilité. L'obésité est aussi associée à divers problèmes psychosociaux.

L'obésité abdominale est associée à des risques plus importants qu'une répartition plus périphérique de la graisse (210).

Les coûts économiques du surpoids et de l'obésité sont majeurs. Il s'agit de coûts directs (dépenses de santé) et indirects (perte de productivité) mais aussi des coûts invisibles (sur la qualité de vie en général et sur la santé en particulier) difficiles à chiffrer.

Néanmoins, 2 à 7% des dépenses totales de santé d'un pays pourraient être directement imputées au surpoids et/ou à l'obésité (210).

3.3. Tissu adipeux et inflammation chronique

L'épidémie mondiale d'obésité s'accompagne d'une augmentation des taux d'incidence des comorbidités associées telles que le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les pathologies cardiovasculaires. Des données de cohortes rapportent également une augmentation de certaines maladies auto-immunes (MAI) en corrélation avec l'obésité à l'âge adulte mais également dans l'enfance (219–221). Ainsi les données de la « Danish National Birth Cohort » ont identifié certaines maladies auto-immunes en lien avec l'obésité chez les femmes. Selon cette étude, l'obésité augmenterait le risque de sarcoïdose de plus de 3, de diabète de type 1 et de psoriasis de plus de 2, et de PR de 1,5 fois (220). Concernant cette dernière, le lien avec l'obésité a été confirmé dans de nombreuses études détaillées dans la section 3.4 de cette partie.

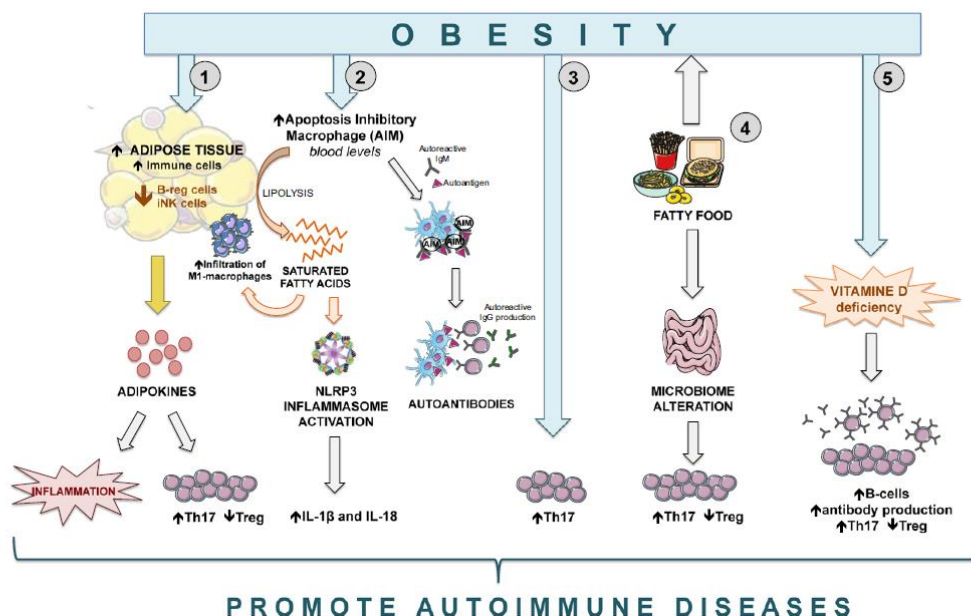
L'impact de l'obésité sur le risque de MAI est rapporté à un état inflammatoire chronique lié à l'excès de graisse dans le tissu adipeux blanc longtemps considéré uniquement comme un simple lieu de stockage. Ces dernières années la fonction endocrine des adipocytes, par la sécrétion d'adipokines a été mise en avant. Ces médiateurs solubles agissent localement ou à distance sur le système immunitaire et d'autres organes endocriniens. L'excès de tissu adipeux altère ses fonctions sécrétoires : augmentation des cytokines et adipokines pro-inflammatoires, insulino-résistance et altération des fonctions des autres organes endocriniens. Les adipocytes sont également la cible de nombreuses hormones (221).

3.3.1. Obésité et auto-immunité

L'état d'obésité stimule le système immunitaire et peut ainsi favoriser l'émergence d'une MAI. Cinq mécanismes ont été proposés par Versini *et al.* dont les principaux sont les impacts sur l'immunité innée et acquise (figure 16) (221) :

- La sécrétion d'adipokines par les adipocytes et les cellules immunitaires qui infiltrent le tissu adipeux en cas d'obésité. Les adipokines ont majoritairement un rôle de stimulation des systèmes immunitaires inné et acquis et une dérégulation de la balance T-helper 17 (Th17)/Treg.
- Le rôle de l'AIM (« Apoptosis inhibitor of macrophage ») : sa sécrétion par les macrophages est augmentée en cas d'obésité, induisant une lipolyse et le relargage d'acides gras saturés adipocytaires, majorant la sécrétion de cytokines, le recrutement de macrophages dans le tissu adipeux et stimulant l'immunité humorale.
- L'activation des lymphocytes Th17 qui secrètent de l'interleukine-17, connue pour jouer un rôle dans l'auto-immunité.
- Le déséquilibre du microbiote intestinal, induite par le régime alimentaire riche en sel et en graisse, est incriminé dans les maladies inflammatoires digestives et dans les maladies auto-immunes non digestives, témoignant d'un impact systémique de cette dysbiose sur la réponse immunitaire extra-intestinale (dérégulation de l'équilibre Th17/Treg).
- La carence en vitamine D, qui accompagne parfois l'obésité, cette vitamine jouerait un rôle « protecteur » dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires.

Figure 16. Représentations des 5 principaux mécanismes intervenant dans la genèse d'une maladie auto-immune en cas d'obésité (221)



3.3.2. Les adipokines : le lien entre tissu adipeux et système immunitaire

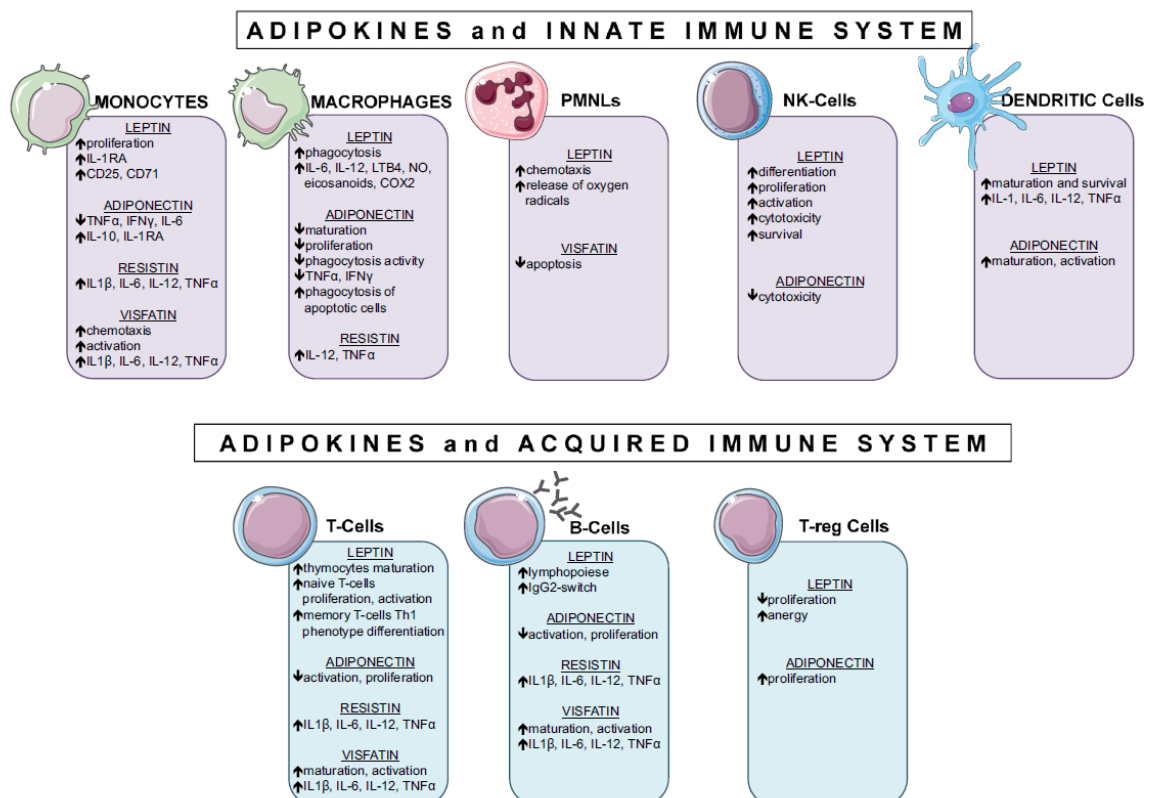
Comme évoqué plus haut, les adipokines sont des molécules bioactives comprenant les cytokines classiques (IL-6, TNF α ...) et des molécules spécifiques, qui agissent comme des hormones, telles que la leptine, adiponectine, apeline, resistin, visfatin... Elles sont secrétées par le tissu adipeux.

En cas d'obésité le tissu adipeux devient dysfonctionnel avec une tendance à la surproduction de certaines adipokines pro-inflammatoires et à la réduction de la synthèse des adipokines anti-inflammatoires (206).

La leptine, le resistin, l'apeline et la visfatin augmentent en cas d'obésité. Elles ont toutes trois un effet pro-inflammatoire sur le système immunitaire inné et acquis (222–224) (figure 17). L'adiponectine est, quant à elle, diminuée en cas d'obésité. Elle a un rôle anti-inflammatoire en réduisant la sécrétion de cytokines et la prolifération/activation des cellules immunitaires (figure 17) (207,221,225).

D'autres adipokines ont été identifiées mais leurs rôles sur le système immunitaire sont moins bien connus : auraient un rôle anti-inflammatoire les CTRP (« C1q/TNF-related protein »), l'omentin et le SFRP5 (« secreted frizzled-related protein 5 »), et pro-inflammatoire la lipocalin-2 et la chemerin (221,223,226,227).

Figure 17. Principaux effets des adipokines sur l'immunité innée et acquise (221)



IL : interleukine, LTB4 : leukotrien-B4 ; NK-cells : Natural Kille Cells ; PMNLs : PoluMorphoNuclear Leukocytes ; Treg-vcells : regulatory T cells ; Cox2 : cycloOxygenase-2.

3.3.3. Adipokines : le lien entre obésité et altérations hormonales

L'obésité et en particulier l'accumulation intra-abdominale de tissu adipeux s'accompagnent d'une altération des fonctions endocriniennes d'autres organes via l'action des adipokines (228). Les altérations les mieux connues figurent dans le tableau 4, issu d'un rapport de l'OMS de 2003 (210).

Tableau 4. Fonctions hormonales altérées chez le sujet obèse, selon l'OMS (2003) (210)

Résistance à l'insuline et sécrétion accrue d'insuline
Augmentation des concentrations de testostérone et d'androstènedione libres associée à une diminution de la concentration en protéines porteuses des stéroïdes sexuels (SHBG) chez la femme
Diminution des concentrations de progestérone chez la femme
Diminution des concentrations de testostérone chez l'homme
Production accrue de cortisol
Diminution des concentrations d'hormone de croissance

En endocrinologie de la reproduction, on observe des associations marquées entre l'excédent de masse grasse, en particulier abdominale, et un dysfonctionnement ovulatoire, l'hyperandrogénie, la polykystose ovarienne et certains cancers hormono-sensibles (seins, ovaires, utérus, prostate, digestifs) (229–231). Des modifications des hormones sexuelles circulantes au cours de l'obésité, sous-tendent ces anomalies. En effet, les concentrations d'androstènedione et de testostérone sont communément élevées, alors que celles des protéines porteuses des stéroïdes sexuels (SHBG) sont abaissées. Il existe aussi une clairance accrue de la testostérone et de l'estradiol libres, entraînant un déséquilibre des hormones sexuelles. Dans le plasma le rapport estrone/estradiol est également augmenté en cas d'obésité (209,229).

Les adipokines, dont les taux et les fonctions sont altérées au cours de l'obésité, interviendraient à différents niveaux (229–232) :

- Sur la production d'hormones sexuelles par des effets stimulants ou inhibiteurs centraux hypothalamo-hypophysaires, ovariens, ovocytaires et sur le tractus génital. A titre d'exemple la leptine aurait un effet stimulant sur la production d'hormones hypothalamo-hypophysaires (GnRH, FSH et LH) qui surpasserait son action inhibitrice sur la stéroïdogénèse ovarienne.
- Sur le déséquilibre des hormones sexuelles circulantes en réduisant la concentration en SHBG dont la synthèse est inhibée en partie par l'hyper-insulinisme et la résistance à l'insuline, communes en cas d'obésité.
- Sur l'aromatisation des androgènes régulant la production extra-ovarienne d'oestrogène.

De très nombreuses adipokines agiraient à ces niveaux (leptine, resistine, adiponectine, apeline..) rendant extrêmement complexe une compréhension claire des interactions entre le tissu adipeux et les hormones sexuelles (223).

3.4. Excès de tissu adipeux et risque de PR

3.4.1. Mesures anthropométriques et risque de PR : données de la littérature

Selon Crowson *et al.* la prévalence croissante de l'obésité (définie selon l'IMC) pourrait expliquer 52 % de l'augmentation de l'incidence de la PR au cours des dernières décennies (219). La durée de l'exposition à l'obésité jouerait aussi un rôle puisque 10 années d'obésité, augmenterait le risque de développer une PR de 37% (233).

Plusieurs études de cohorte et cas-témoins ont suggéré que le surpoids et l'obésité étaient associés au risque de PR (34,185,221,234-236,238,240), à l'exception de 2 études émanant des cohortes nord américaines IWHs (234) et NHS I (235), résultats néanmoins démentis par les données récentes des cohortes NHS et NHSII (233,236).

Les données détaillées de la littérature figurent dans le tableau 5.

Onze de ces études (34,185,219,220,233,234,237–241) ont été reprises dans une méta-analyse publiée en 2015 confirmant l'association entre obésité et risque de développer une PR, sur les données combinées. Ainsi, et comparativement aux sujets avec un IMC normal (compris entre 18,5 et 24,99 kg/m²), l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) confèrerait un risque relatif de 1,31 [1,12-1,53] de développer une PR quelque soit le sexe (242). Ce risque relatif est de 1,33 [1,12-1,57] chez les femmes (242). Ces résultats, suggérant un lien avec l'obésité plus marqué chez les femmes, ont été confirmés dans d'autres études (237,241,243).

Tableau 5. Impact de l'obésité sur le risque de polyarthrite rhumatoïde : données de la littérature

1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, Pays	Population Sexe, classe d'âge et effectifs (cas/témoins, cohorte)	HR/OR/RR ajustés* (IC95 %) Commentaires
Surpoids/obésité selon l'IMC en kg/m²			
Voigt, 1994 (34)	Cas-témoins, USA	Femmes, de 18-64 ans 349/1456	IMC≥25,8 vs. ≤20,4 : OR=1,4 (1,0-2,0)
Symmons, 1997 (239)	Cas-témoins, Royaume Uni	Mixte, de 18-70 ans 90/93	Comparativement à un IMC = [20-24,9] (normal) IMC=[25-29,9] (surpoids) : OR=1,08 (0,54-2,16) IMC=[30-40] (obésité) : OR=3,74 (1,14-12,27)
Pedersen, 2006 (185)	Cas-témoins, Danemark	Mixte, de 18-65ans 505/752	IMC≥30 vs. [18,5-25[: Population globale : RR=1,57 (1,01-2,44), <i>ptend</i> =0,07 Femmes : 1,63 (0,97-3,44), <i>ptend</i> =0,04 Absence d'association chez les hommes PR ACPA- : OR=3,45 (1,73 -6,87)
Rodriguez, 2009 (238)	Cas-témoins, Royaume Uni	Mixte, de 20-79 ans 559/4234	<u>Reference IMC = [20-24,9] :</u> <20 : OR=0,65 (0,43-0,98) [25-30] : OR=1,18 (0,94-1,98) >30 : OR=0,85 (0,68-1,34)
Wesley, 2013 (241)	Cas-témoins, Suède	Mixte, de 18-70 ans 2748/3444	IMC ≥30 vs. >25 : PR ACPA- chez les femmes : OR=1,6 (1,2-2,2) Absence d'association avec les PR ACPA+ quelque soit le sexe ; avec les PR ACPA- chez l'homme
Crowson, 2013 (219)	Cas-témoins, USA	Mixte, âge moyen=55,9 (ET=15,7) 813/813	IMC≥30 vs. >30 : OR=1,24 (1,01-1,53)
Cerhan, 2002 (234)	Cohorte IWHS, USA	Femmes, de 55-69 ans 31 336 dont 158 PR	IMC>29,2 vs. <23,4 : RR=1,01 (0,65-1,56)
Hernandez-Avila, 1990 (235)	Cohorte NHS, USA	Femmes, de 30-55 ans 116 779 dont 115 PR	IMC >29 vs. <21 : RR=1,1 (0,7-1,9)
IMC cumulé (comparativement à un IMC [18,5-20]) :			
- Toute PR:			
IMC= [25-30[: HR= 1,23(1,06-1,44)			
IMC≥30 : HR=1,34 (1,06-1,68),			
<i>p de tendance<0,001</i>			
- PR séropositive :			
IMC= [25-30[: HR= 1,32(1,11-1,58)			
IMC≥30 : HR=1,44 (1,00-2,06),			
<i>p de tendance=0,004</i>			
IMC à 18 ans (comparativement à un IMC= [18,5-20]):			
- Toute PR:			
IMC≥25 : HR=1,35 (1,11-1,64),			
<i>p de tendance=0,002</i>			
- PR séropositive :			
IMC= [23-25[: HR= 1,35(1,06-1,71)			
IMC≥25 : HR=1,49 (1,1-2,06),			
<i>p de tendance<0,001</i>			
Lu, 2014 (233)	Cohortes NHS et NHSII, USA	Femmes, de 25-55 ans 218623 dont 1181 PR	

Tableau 5 (suite) 1 ^{er} auteur, année de publication (Réf)	Méthodologie, Pays	Population Sexe, classe d'âge et effectifs (cas/témoins, cohorte)	HR/OR/RR ajustés* (IC95 %) Commentaires
Surpoids/obésité selon l'IMC en kg/m² (suite)			
Marchand, 2021 (236)	Cohortes NHS et NHSII, USA	Femmes, de 29-67 ans, 98279 dont 844 PR	<u>IMC ≥ 30 vs. < 25 :</u> <u>Quelque soit l'âge :</u> Toute PR : HR=1,41 (1,18-1,68) PR séropositive : HR=1,41 (1,13-1,77) PR séronégative : HR=1,39 (1,04-1,86) <u>Femmes ≤ 55 ans :</u> Toute PR : HR=1,88 (1,39-1,68) PR séropositive : HR= 2,13 (1,47-3,07) PR séronégative : HR=1,46 (0,87-2,45)
Harpsoe, 2014 (220)	Cohorte, Danemark	75088 femmes dont 315 PR	IMC ≥ 30 vs. IMC [18,5-25] : HR=1,53 (1,07-2,18)
Linauskas, 2019 (243)	Cohorte, Danemark	Mixte, âge médian 56 ans, 55037 dont 666 PR	<u>IMC ≥ 30 vs. IMC [18,5-24,99] :</u> - Chez les femmes quelque soit le statut immunologique de la PR : HR=1,40 (1,08-2,83) Chez les femmes : HR= 1,70 (1,22-2,39) pour les PR séronégatives Absence d'association chez les hommes quelque soit le statut immunologique de la PR
Obésité selon le tour de taille en cm (TT)			
Marchand, 2021 (236)	Cohortes NHS et NHSII, USA	Femmes, de 29-67 ans, 98279 dont 844 PR	TT > 88 vs. ≤ 88 cm : <u>Quelque soit l'âge :</u> Toute PR : HR=1,22 (1,06-1,41) PR séropositive : HR=1,31 (1,10-1,58) PR séronégative : HR=1,08 (0,85-1,38) <u>Femmes ≤ 55 ans :</u> Toute PR : HR=1,60 (1,30-2,17) PR séropositive : HR= 1,82 (1,32-2,49) PR séronégative : HR=1,22 (0,76-1,95)
Linauskas, 2019 (243)	Cohorte, Danemark	Mixte, âge médian 56 ans, 55037 dont 666 PR	<u>Toute PR chez la femme :</u> pour chaque augmentation de 5 cm de TT, HR= 1,05 (1,01– 1,10) <u>Toute PR :</u> - Hommes (TT > 102 cm): HR=1,18 (0,86-1,63) - Femmes (TT > 88 cm): HR=1,15 (0,93-1,42) Absence d'association avec les PR séropositives ou séronégatives
Obésité selon le rapport tour de taille/tour de hanche (RTH)			
Cerhan, 2002 (234)	Cohorte IWHS, USA	Femmes, de 55-69 ans 31 336 dont 158 PR	RTH > 0,886 vs. < 0,773 : RR=0,86 (0,55-1,34)
Masse grasse (DEXA)			
Linauskas, 2019 (243)	Cohorte, Danemark	Mixte, âge médian 56 ans, 55037 dont 666 PR	<u>% de masse grasse (par 5% d'augmentation) :</u> Femmes : HR= 1,08 (1,01–1,16) Femmes avec PR séropositive : HR= 1,01 (0,91-1,13) Femmes avec PR séronégative : HR= 1,13 (1,03-1,24) Absence d'association chez l'homme

NHS : Nurses' Health Study ; IWHS : Iowa Women Health Study ; HR : hazard ratio, OR : Odd Ratio, RR : risque relatif ; ET : écart-type ; *ptend* : *p* de tendance ; DEXA : absorptiomètre biphotonique à rayons X ; *modèles ajustés au minimum sur l'âge, l'exposition au tabac et le sexe pour les études incluant des hommes et des femmes, à l'exception des références (185,234,237).

Certaines études suggèrent également que le lien avec l'obésité est plus marqué chez les femmes ayant une PR séronégative, à l'inverse de l'exposition au tabac (185,241,243) (tableau 5). En revanche deux études basées sur les données des cohortes NHS et NHSII suggèrent une association entre obésité et PR quelque soit le statut immunologique de cette dernière excepté chez les femmes de 55 ans et moins pour lesquelles le risque semble être plus marqué pour les PR séropositives (233,236). Dans une étude cas-témoins nichée dans la cohorte NHS, Tedeschi *et al.* suggèrent une interaction entre la présence d'ACPA lors de la période pré-clinique et le surpoids/obésité avec un OR= 22,7 [6,64-77,72] (244). Les femmes en surpoids ou obèses avec ACPA+ développeraient plus précocement les signes cliniques de PR (médiane de 45 mois) que celles sans surpoids et ayant moins de 2 sous-types d'ACPA (médiane de 125 mois) (244). Le lien entre surpoids et risque de développer une PR chez des sujets à risque (présence de FR et/ou ACPA sans antécédent d'arthrite) a été également retrouvé dans une autre étude (245).

Dans toutes ces études, les définitions du surpoids et de l'obésité étaient basées sur l'IMC bien qu'il ne reflète pas la répartition de la graisse notamment intra abdominale. Seules deux études, plus récentes, ont utilisée d'autres mesures (tableau 5). Marchand *et al.* a montré, dans les cohortes NHS I et II combinées, que l'obésité abdominale (définie par un tour de taille > 88 cm) était associée au risque de PR (Hazard Ratio= 1,22 [1,06–1,41]) (236). Ce résultat n'a pas été confirmé par Linauskas *et al.* bien que leur étude retrouve une augmentation du risque de PR de 5% pour chaque augmentation de 5 cm du tour de taille chez les femmes (243). Dans cette même étude, le risque de PR féminine augmentait de 10% pour chaque augmentation de 5% de la masse grasse mesurée par DEXA (243).

3.4.2. Hypothèses physiopathologiques

L'obésité est un état inflammatoire chronique induisant une stimulation du système immunitaire et des troubles du fonctionnement endocrinien en général, médiés par le dysfonctionnement sécrétoire du tissu adipeux. En particulier, l'excès de tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de sécrétion des adipokines pro-inflammatoires (leptin, visfatin, apeline, resistin, lipocalin-2...) et d'une diminution de l'adiponectin qui a un rôle anti-inflammatoire (221,222,226). Ces adipokines agissent également sur les métabolismes de l'insuline et des hormones sexuelles (232). Au cours de la PR, une augmentation des taux sériques et dans le liquide articulaire de la leptin, de la visfatin, de la resistin et paradoxalement de l'adiponectin a été identifiée et serait associée au phénotype érosif de la PR. Ces adipokines favorisent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-1 β) et de métalloprotéines (MMP-1, MMP-3, MMP-9) au niveau articulaire (221,226).

4. Justifications et objectifs de la thèse

Les données de la littérature exposées précédemment sont riches mais hétérogènes tant méthodologiquement que concernant les résultats. Les études évaluant le risque de PR et les expositions hormonales, en particulier d'origine sexuelle et adipocytaire, n'y échappent pas. Concernant les expositions aux hormones sexuelles, les résultats publiés portent sur les événements analysés individuellement (ex : nombre de grossesses, prise de THM, âge de la ménopause...), ce qui pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats, l'absence d'association claire et reproductible dans la littérature. L'analyse des expositions endogènes et exogènes cumulées toute au long de la vie d'une femme reflètent sans doute mieux la réalité.

Le surpoids et l'obésité, selon l'IMC, sont associés au risque de PR plutôt féminine et séronégative, de manière assez constante dans la littérature ; mais ne tiennent pas compte de la distribution de la masse grasse et ses variations avec l'âge.

Outre la relation « expositions hormonales-système immunitaire-PR » développée dans les parties précédentes, il existe sans doute des relations entre les axes endocriniens sexuels et adipocytaires au cours de la vie. Ces relations pourraient impacter le système immunitaire et influencer le risque de PR :

- Les variations hormonales sexuelles au cours de la vie d'une femme influencent la distribution de la masse grasse. A titre d'exemple, la puberté s'accompagne de modifications de la composition corporelle, y compris la répartition régionale de la graisse corporelle. La régulation hormonale de la poussée de croissance et les modifications de la composition corporelle dépendent de la libération d'hormones de croissance, des gonadotrophines, de la leptine, et des stéroïdes sexuels. Il est très probable que les interactions entre ces axes hormonaux aient plus d'impact que les actions hormonales elles-mêmes (246). De telles interactions existent également à la ménopause (247).
- La quantité de masse grasse (excès ou insuffisance) et sa répartition (viscérale ou sous cutanée) altèreraient le fonctionnement des autres axes hormonaux, en particulier celui de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Il est reconnu que l'obésité comme la maigreur s'accompagnent d'une baisse de la fertilité et, pour l'obésité, de l'augmentation de certains cancers hormono-dépendants (223,230,232).

Au cours de cette thèse, nous nous intéresserons aux expositions hormonales féminines, à l'excès de tissu adipeux et sa distribution, étudierons leurs associations avec le risque de PR chez les femmes et émettrons des hypothèses quant à leur(s) relation(s).

Ainsi les objectifs de ce travail de thèse sont les suivants :

Etude de l'association entre expositions aux hormones féminines et le risque de développer une PR dans la cohorte de femmes E3N

Objectif 1 : étude des associations entre expositions hormonales endogènes et exogènes et risque de PR.

Objectif 2 : étude des associations entre expositions hormonales féminines cumulées et risque de PR.

Etude de l'association entre distribution du tissu adipeux et le risque de PR dans la cohorte de femmes E3N

Objectif 3 : études des associations entre distribution du tissu adipeux, ses variations au cours de la vie et risque de PR.

CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES

Dans le cadre de ce projet doctoral, les données sur lesquelles les analyses s'appuient sont issues de la cohorte E3N (« Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale »).

Ce chapitre vise à décrire la cohorte E3N, le recueil des données utilisées dans le cadre de ce projet de thèse, ainsi que la stratégie d'analyse.

1. La cohorte E3N

1.1. Présentation de la cohorte E3N

L'étude française E3N est une étude de cohorte prospective portant sur 98 995 femmes volontaires, françaises et affiliées à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN). Elles étaient âgées de 40 à 65 ans et résidentes en France métropolitaine au moment de leur inclusion en 1990 (248).

L'étude a été créée par Françoise Clavel-Chapelon et sa gestion est assurée par l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP, Inserm UMR 1018), basée à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France).

L'objectif initial de l'étude E3N était d'identifier le rôle de certains facteurs, notamment alimentaires et hormonaux, dans la survenue des principaux cancers chez les femmes. Cette étude était la première cohorte de grande ampleur en France, débutée à une époque où la plupart des études épidémiologiques portant sur l'association entre facteurs environnementaux et cancers étaient des études cas-témoin. Aujourd'hui, cette cohorte permet également l'étude de nombreuses autres maladies chroniques (diabète, asthme, maladie de Parkinson, infarctus du myocarde, endométriose, cancers cutanés...).

L'étude E3N est également la composante française d'une vaste étude européenne : l'*European Prospective investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC pour "*European Prospective investigation into Cancer and Nutrition*"), une cohorte prospective multicentrique incluant 10 pays européens, coordonnée par le centre de recherche sur le cancer de l'organisation mondiale de la santé (CIRC-OMS) à Lyon.



1.1.1. Inclusion des participantes

Le recrutement dans la cohorte a eu lieu en 1990 au niveau national parmi des femmes nées entre 1925 et 1950 (par conséquent âgées entre 40 et 65 ans lors de l'inclusion) et adhérentes à la MGEN.

Parmi 500 000 femmes sollicitées, près de 100 000 ont donné leur accord. Les caractéristiques en termes d'âge et de région de résidence étaient similaires entre les répondantes et les non-répondantes.

Le questionnaire d'inclusion (Q1) contenait des questions détaillées sur la situation socioprofessionnelle, les caractéristiques physiques, le groupe sanguin, la vie reproductive, l'état de santé, la participation aux dépistages du cancer du sein, du col utérin et du cancer colorectal, le statut tabagique actif et passif, l'activité physique et les antécédents familiaux de cancer.

Le choix d'inclure des femmes issues de l'Education Nationale était motivé par le besoin d'optimiser les chances de suivi à long terme, en incluant une population de femmes dont le système de sécurité social était représenté par la MGEN, permettant ainsi un suivi actif et passif en vue de réduire le nombre de perdues de vue, mais aussi des femmes d'un niveau d'éducation leur permettant de remplir régulièrement des questionnaires détaillés, avec un niveau élevé de qualité. L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (annexe 1) et par le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (annexe 2). Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement dans l'étude.

1.1.2. Suivi des participantes

Après le premier questionnaire d'inclusion (Q1) envoyé en 1990, à ce jour, onze autres questionnaires de suivi ont été envoyés à des intervalles de 2 à 3 ans. Le questionnaire le plus récent (Q13) a été envoyé en juin 2021. Les taux de réponse à ces questionnaires variaient entre 74 et 92% (tableau 6).

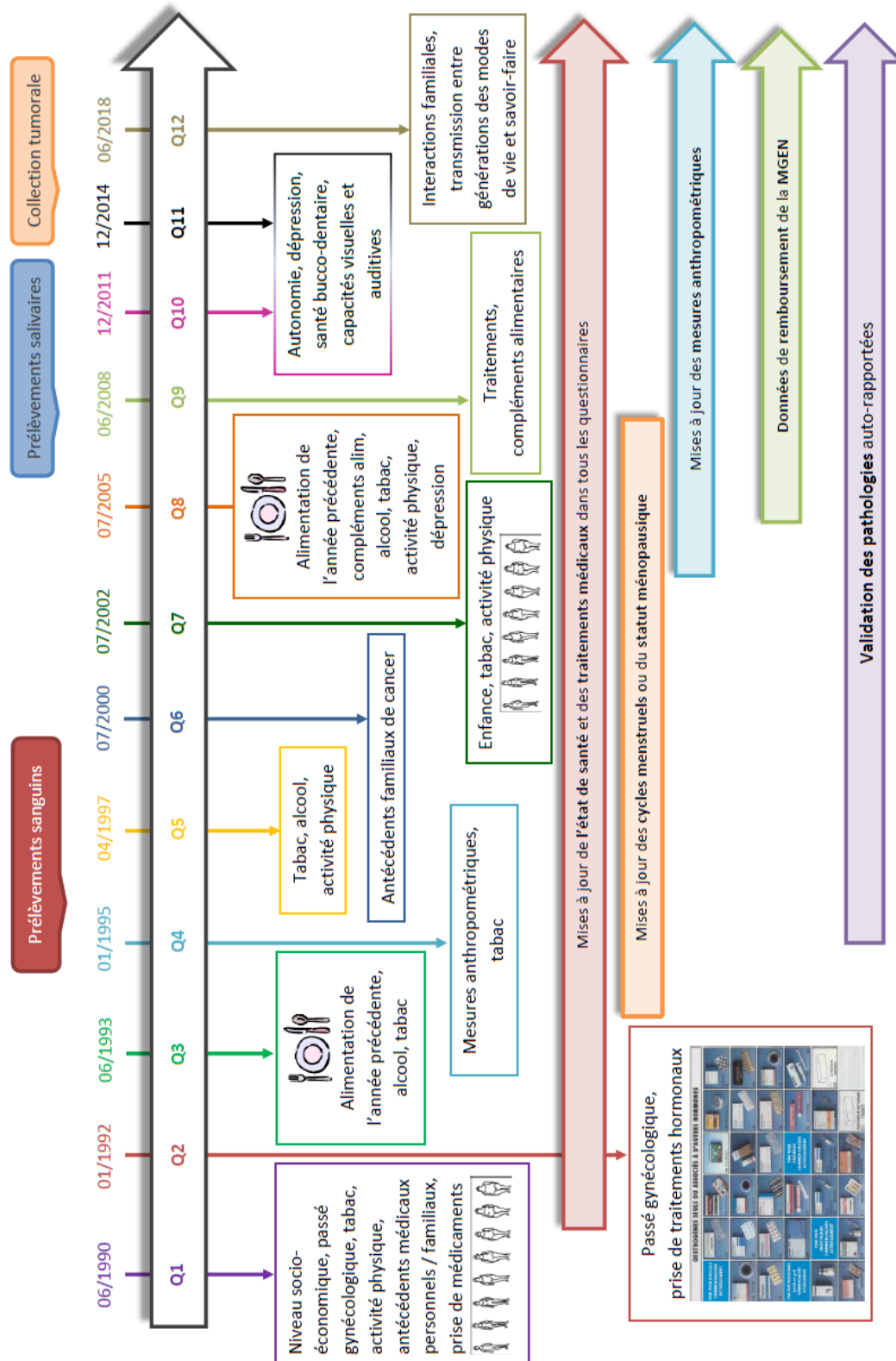
Tableau 6. Taux de réponse aux différents questionnaires de l'étude E3N

Questionnaire	Date d'envoi	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de questionnaires complétés	Taux de réponse (%)
Q2	Janvier 1992	98 990	86 164	87
Q3	Juin 1993	93 055	74 529	80
Q4	Décembre 1994	75 357	69 148	92
Q5	Avril 1997	97 860	86 825	89
Q6	Juillet 2000	96 605	83 196	86
Q7	Juillet 2002	93 389	81 453	87
Q8	Juillet 2005	93 121	71 411	77
Q9	Juillet 2008	92 886	73 705	79
Q10	Décembre 2011	87 751	70 516	80
Q11	Novembre 2014	83 612	64 862	78
Q12	Juin 2018	82 152	61 033	74
Q13	Juin 2021	76 563	<i>En cours</i>	<i>En cours</i>

Les deuxième (Q2), troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires ont été envoyés seulement aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, ce qui explique la diminution du nombre de réponse. Les autres questionnaires à partir du cinquième questionnaire (Q5) ont en revanche été envoyés à l'ensemble des participantes vivantes n'ayant pas retiré leur consentement. En cas d'absence de réponse, au moins deux relances étaient envoyées par voie postale pour chaque questionnaire. Ces questionnaires ont permis non seulement de suivre l'état de santé des participantes, mais également de recueillir des mises jour des informations collectées ou de nouvelles données par auto-déclaration. Le résumé des informations recueillies dans ces questionnaires sont résumées dans la figure 18. En sus des données recueillies de manière commune à tous les questionnaires, certains d'entre eux s'intéressaient plus particulièrement à une question spécifique. Le 2^{ème} questionnaire (Q2) s'intéressait à la vie reproductive des femmes, le 4^{ème} (Q4) aux données anthropométriques, les 3^{ème} et 8^{ème} (Q3 et Q8) comportaient un questionnaire d'histoire alimentaire.

Tous les questionnaires sont disponibles sur le site de la cohorte <https://www.e3n.fr/les-donnees-e3n>.

Figure 18. Données recueillies par auto-questionnaires dans la cohorte E3N



1.1.3. Données biologiques

Des données biologiques ont été collectées auprès de 25 000 volontaires entre novembre 1994 et février 1999, et stockées à des fins d'analyses ultérieures dans le but de compléter les données issues des auto-questionnaires. Il s'agissait de prélèvements sanguins auprès de 24 505 femmes, aliquotés et séparés en 28 paillettes de 500 µL par sujet, et stockées dans de l'azote liquide.

De plus, une biothèque d'échantillons de salive a été constituée entre novembre 2009 et mai 2011 auprès de femmes n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin, permettant une collecte de 44 775 prélèvements salivaires. L'ADN extrait des échantillons de salive et de sang est stocké dans un congélateur dans les locaux de l'Institut Gustave Roussy.

1.1.4. Données de la MGEN

La MGEN met à disposition de l'équipe « Exposome et Hérité » des informations sur le statut vital des participantes, et la mise à jour de leur adresse postale tous les trois mois. De plus, elle fournit également depuis janvier 2004 l'ensemble des fichiers de remboursement des médicaments, ce qui permet d'avoir des données précises sur l'achat par les participantes de médicaments remboursés, avec les dates, les durées de prises, les posologies....

Néanmoins, cette base de données de remboursements médicamenteux ne permet pas de savoir si le médicament a été réellement consommé par les participantes, et ne permettent pas d'avoir accès aux médicaments à prescription hospitalière ou non soumis à prescription.

1.1.5. La cohorte E4N

L'étude de cohorte E3N s'est enrichie par la création de l'étude multigénérationnelle E4N (« Etude Epidémiologique auprès des enfants des femmes d'E3N »), qui vise à inclure les membres de la famille des femmes de la cohorte E3N : les femmes E3N et les



pères de leurs enfants constituent la première génération, leurs enfants biologiques la deuxième génération, et leurs petits-enfants constitueront la troisième génération.

A terme, le suivi des trois générations permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie. L'objectif principal de cette étude E4N est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement commun. Le recrutement des enfants des participantes à E3N a débuté au dernier trimestre de l'année 2019 (figure 19).

Figure 19. Présentation des études E3N et E4N



1.2. Données recueillies et modalités de recueil

Les données utiles à ce projet de thèse sont résumées dans l'annexe 3.

1.2.1. Données gynécologiques et obstétricales

Des exemples de questions posées aux participantes à Q1 (1990) et Q2 (1992) figurent dans les annexes 4 et 5.

Ménarche et cycles menstruels

L'âge à la ménarche a été recueilli dans les deux premiers questionnaires (Q1 et Q2) (annexe 4). Les réponses proposées s'étendaient de 7 à 20 ans, avec une option supplémentaire pour les femmes n'ayant jamais eu de menstruations. Si les informations déclarées dans les deux questionnaires différaient de moins d'un an, la moyenne entre les âges aux premières règles déclarés était prise en compte, et si la différence était strictement supérieure à un an, la valeur était considérée comme manquante. On peut néanmoins noter que la concordance des réponses sur l'âge à la ménarche entre les deux questionnaires était relativement bonne, avec un coefficient de corrélation de 0,92 ($p < 0,0001$), et le coefficient de Kappa de 0,68 (p pour symétrie $< 0,0001$) (249). L'âge de la régularité menstruelle a été recueilli dans le second questionnaire.

Grossesses et allaitement

Le nombre total de grossesses, de grossesses menées à terme, de grossesses multiples et de fausses-couches ont été demandés aux femmes lors du 1^{er} questionnaire (annexe 4). Les détails sur chaque grossesse (âge, durée, issue) étaient recueillis à Q2. Le nombre d'accouchements était mis à jour lors du questionnaire Q5 (1997). Au sein des questionnaires Q1 et Q2, les femmes pouvaient également reporter pour chaque grossesse le recours ou non à l'allaitement, leur âge lors de cet allaitement ainsi que la durée de celui-ci (en mois) (249).

Maladies gynécologiques bénignes

À Q1, une rubrique était consacrée aux maladies de l'appareil génital (polype(s) utérin(s), endométriose, fibrome utérin et kyste de l'ovaire) avec l'âge au diagnostic. A partir de Q2, et jusqu'à Q9, les participantes pouvaient indiquer le type de maladie ainsi que la date (mois et année) au moment du diagnostic, le ou les examen(s) réalisé(s) (coéloscopie, biopsie, échographie, hystérogographie, hystéroscopie) et les éventuels traitements mis en œuvre (chirurgicaux ou médicamenteux) (annexe 4) (250–252).

Ménopause

Le statut ménopausique et l'âge à la ménopause pouvaient être auto-rapportés explicitement (à partir de Q1, annexe 4), ou déduits d'informations sur l'utilisation de traitements hormonaux, les cycles menstruels, la date aux dernières menstruations, une hystérectomie et l'âge lors de la chirurgie, un antécédent d'ovariectomie simple ou bilatérale et l'âge lors de l'intervention, un antécédent de radiothérapie et/ou chimiothérapie conduisant à un arrêt définitif des menstruations et l'âge lors du traitement.

En utilisant ces informations, les femmes étaient considérées comme ménopausées si elles reportaient 12 mois consécutifs d'aménorrhée (sauf dans le cas où celle-ci était liée à une hystérectomie sans ablation des ovaires), une ovariectomie bilatérale, l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, ou si elles reportaient être ménopausées. La ménopause était considérée artificielle si engendrée par une ovariectomie bilatérale, une radiothérapie ou une chimiothérapie conduisant à un arrêt définitif des menstruations. Elle était considérée comme naturelle lorsqu'elle était auto-déclarée comme telle par la participante.

L'âge à la ménopause était déterminé en utilisant les informations suivantes dans un ordre décroissant de priorité :

- Âge lors de l'ovariectomie bilatérale, de la radiothérapie ou chimiothérapie ayant conduit à un arrêt définitif des menstruations, si ces interventions avaient lieu avant la fin des cycles menstruels naturels et avant toute utilisation de traitement hormonal de la ménopause,
- Arrêt définitif des menstruations ayant lieu avant toute utilisation de THM,
- Auto-déclaration de l'âge à la ménopause,
- Âge à la première utilisation de THM,

- Âge aux premiers symptômes de la ménopause.

Si aucune information n'était disponible (< 5% des femmes), l'âge de ménopause était imputé à 51 ans, correspondant à l'âge médian de la ménopause dans la cohorte E3N.

Ces informations sont considérées comme fiables. En effet, une étude de validation à ce sujet a été réalisée au sein de l'équipe E3N (253). Un échantillon aléatoire de 151 femmes ayant un dossier gynécologique à la clinique de la MGEN à Paris a été sélectionné et leurs auto-déclarations issues du questionnaire Q1 ont été comparées aux informations contenues dans leur dossier gynécologique. Le coefficient kappa de concordance était de 0,85 pour le statut ménopausique (pré-ménopause / ménopause). Parmi les 57 femmes ménopausées naturellement selon les deux sources d'information, le coefficient kappa de concordance était de 0,64 pour l'âge à la ménopause ; 70 % des femmes donnaient un âge à la ménopause égal (à 1 an près) à celui figurant dans leur dossier médical. Par ailleurs, l'âge moyen de survenue de la ménopause naturelle dans notre cohorte (51 ans) est similaire à l'âge moyen observé dans la population générale. En effet, selon l'OMS, dans les pays industrialisés, il est de 51 ans (248).

Traitements hormonaux

Les données concernant la contraception orale et les différents traitements hormonaux (de l'infertilité, progestatifs en pré-ménopause et traitement de la ménopause) ont été recueillies pour la première fois à Q1 ou Q2, puis régulièrement mis à jour à tous les questionnaires. Il était demandé aux participantes de préciser le nom du médicament, sa durée et l'âge de début. Pour faciliter l'effort de mémoire, Q2 était accompagné d'un dépliant présentant les photographies en couleur des conditionnements des traitements commercialisés en France depuis 1961 (annexe 5).

Les données de remboursement des médicaments fournis par la MGEN ne renseignent les prescriptions des participantes qu'à partir de 2004. Le projet portant, entre autres, sur l'exposition aux traitements hormonaux tout au long de la vie, nous avons choisi d'exploiter uniquement les informations issues des questionnaires pour déterminer l'exposition des femmes.

- Contraception orale (CO)

La prise ou non d'une CO a été recueillie à partir du premier questionnaire puis mise à jour à chaque questionnaire. A partir de Q2, les femmes étaient invitées à écrire, pour chaque période de prise d'un CO, l'âge de début de l'utilisation et sa durée (annexe 5) (254).

- Traitements hormonaux de l'infertilité

A Q1 et Q2, il était demandé aux participantes de préciser si elles avaient eu recours à un traitement contre l'infertilité ; et le cas échéant de décrire le ou les type(s) de traitement : médicamenteux, fécondation in vitro (FIV), chirurgie ou autre.

Pour les traitements médicamenteux, les participantes pouvaient indiquer la marque de six médicaments : Clomid® (citrate de clomifène), Ondogyne® (cyclofénil), Inductor® et

Neopergonal® (Human Menopausal Gonadotropin), Humegon® (ménotrophine, une préparation purifiée de gonadotrophine) et enfin GCE® (gonadotrophine chorionique). Si le médicament utilisé ne correspondait pas à ces six marques, un champ « autre » pouvait être coché.

En 1995, un questionnaire a été envoyé spécifiquement aux femmes ayant mentionné l'utilisation d'un traitement hormonal pour infertilité. En cas d'incohérence avec les noms des traitements déclarés lors deux premiers questionnaires, le questionnaire de 1995 était considéré comme la source la plus fiable.

- Progestatifs seuls en pré-ménopause

La prise de progestatifs oraux (seuls ou dans le cadre d'une contraception ou d'un THM) a été recueillie de manière détaillée à partir du second questionnaire puis mise à jour à chaque questionnaire. Les femmes étaient invitées à donner pour chaque épisode de traitement, le nom du traitement, les dates de début et de fin d'utilisation et la durée (annexe 5).

Dans le cadre de cette thèse, les traitements par progestatifs oraux seuls initiés avant la ménopause (prise et durée totale) seront analysés. Avant la ménopause, lorsque la prise d'un œstrogène était simultanément déclarée, le traitement était classé comme contraception orale. Les progestatifs micro-dosés, très peu utilisés dans la population E3N, étaient également classés comme contraception orale (255–258).

- Traitement hormonal de la ménopause (THM)

A partir de Q2, la déclaration de l'utilisation d'un traitement hormonal était considérée comme un THM si la femme était ménopausée. Les dates de début de fin et la durée de chaque épisode de prise d'un THM étaient renseignées (annexe 5). Ces informations étaient mises à jour dans tous les questionnaires par la suite. L'utilisation d'un THM était considérée comme passée si le traitement avait cessé depuis plus d'un an et actuelle dans le cas contraire.

1.2.2. Mesures anthropométriques

Les mesures anthropométriques sont détaillées en annexe 6.

Le poids actuel a été demandé à chaque questionnaire. La taille actuelle a été recueillie à Q1, Q4, et de Q6 à Q11. Une taille unique a été créée sur l'ensemble du suivi pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m²) à chaque questionnaire (en divisant le poids, en kgs, par le carré de la taille en m) (252,259).

Les tours de taille et de hanche mesurés en centimètres (cm) selon des instructions précises puis auto-déclarés par les participantes, ont été collectés à Q4, et de Q7 à Q11. Le tour de taille était défini comme la plus petite circonférence entre la base des côtes et le point le plus large de la crête iliaque, tandis que le tour de hanche était défini comme la plus grande circonférence sous l'ombilic (annexe 6). Ces mesures ont été classées en quartiles.

Le rapport taille-hanches a ensuite été calculé en divisant le tour de taille/tour de hanches. L'obésité abdominale a été évaluée selon les deux définitions de l'OMS pour les femmes : un tour de taille > 88 cm ou un rapport taille/hanche (RTH) > 0,85 chez la femme (213).

Dans le premier questionnaire, les femmes ont été invitées à indiquer quel dessin parmi la série des huit silhouettes de Sørensen décrivait le mieux leur silhouette vers l'âge de 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à l'inclusion dans la cohorte (260). Ces huit silhouettes représentent toutes les morphologies possibles de la maigreur à l'obésité (annexe 6).

1.2.3. Autres données

Statut tabagique

A chaque questionnaire, les femmes ont renseigné leur statut tabagique, à savoir si elles étaient au moment du questionnaire fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles ou non fumeuses (n'ayant jamais fumé) (annexe 7). Nous l'avons regroupé en trois catégories : « fumeuses actives » (incluant les fumeuses régulières et occasionnelles), « anciennes fumeuses » (régulières ou occasionnelles) et « non-fumeuses ».

Concernant le tabagisme passif (TP) dans l'enfance, au deuxième questionnaire, les femmes devaient répondre à la question suivante : « Quand vous étiez enfant, restiez-vous dans une pièce enfumée ? ». Les modalités de réponse étaient : « jamais », « ne sait plus », « rarement », « occasionnellement (quelques heures par semaine) », « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour » (annexe 7). Les femmes étaient considérées comme exposées au TP dans l'enfance si elles avaient répondu « quelques heures par jour » ou « plusieurs heures par jour » (52,261).

Le TP à l'âge adulte a été évalué à Q2 en demandant aux femmes de faire la somme du temps passé à la maison ou à l'extérieur de la maison pendant la journée avec quelqu'un qui fume. Ce temps était exprimé en heures par jour : 0 h, <1h ou le nombre d'heures (annexe 7). Elles étaient considérées comme exposées si elles l'étaient au moins une heure par jour (52,261).

Niveau d'étude

Le niveau d'étude a été recueilli au cours du premier questionnaire (Q1) : les femmes pouvaient choisir entre les propositions suivantes : pas d'étude, certificat d'études, brevet d'études professionnelles, baccalauréat (bac), jusqu'à deux années d'études supérieures, trois à quatre années d'études supérieures, cinq années ou plus d'études supérieures. Nous l'avons regroupé en trois catégories : inférieur au Bac, Bac à Bac +2, et ≥Bac +3.

Activité physique

Les données sur l'activité physique ont été collectées à Q1, puis à plusieurs questionnaires de suivi (Q3, Q5, Q7, Q8). Elles incluaient la distance journalière parcourue à pied, le nombre d'étages montés quotidiennement au cours d'une semaine, les activités liées aux tâches ménagères, la pratique de la marche, d'un sport, du bricolage, du jardinage, ou de bicyclette (avec le nombre d'heures). Pour chaque activité, une dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos (en MET-h pour «Metabolic equivalent task » en heure) a été estimée en se basant sur les recommandations du « Compendium of Physical Activities ». A partir de la fréquence et de la durée de pratique, nous avons estimé le nombre de MET-h par semaine.

Données alimentaires

Un questionnaire alimentaire a été développé et validé pour les besoins de la cohorte afin d'estimer les apports alimentaires moyens des femmes au cours de l'année précédant la date de réponse au questionnaire (262). Il a été envoyé à toutes les participantes en juin 1993 (Q3) et en juillet 2005 (Q8). Le premier questionnaire alimentaire (Q3) a pu être analysé pour 74 524 participantes et a déjà fait l'objet d'études au sein de la cohorte E3N (103,264–267).

Il était constitué de deux parties, une partie quantitative et une partie qualitative.

La première partie, quantitatif, décrivant les fréquences de consommation et les tailles des portions habituellement consommées parmi une liste de 66 aliments ou groupes alimentaires (annexe 8). Pour chaque aliment, la fréquence de consommation (entre jamais et 7 fois par semaine) et la quantité consommée étaient demandées. La partie quantitative était accompagnée d'un livret de photographies représentant 3 tailles de portion différentes pour chaque aliment ou groupe alimentaire, facilitant, ainsi, les estimations des portions (annexe 9).

La seconde partie du questionnaire était qualitative, et permettait de détailler la consommation d'aliments particuliers au sein des groupes d'aliments cités dans la première partie du questionnaire, par exemple : les légumes (légumes cuits, crus), fruits, poissons, produits laitiers. Ainsi, si la participante déclarait consommer des légumes cuits dans la première partie du questionnaire, il lui était demandé dans la seconde partie de détailler sa consommation de différents légumes (chou, chou-fleur, choux de Bruxelles, épinards, endives, champignons, céleri branche, blettes, fenouil cuit, haricots verts, carottes, etc.). La fréquence de consommation de chaque composant alimentaire était estimée selon quatre modalités (0, +, ++, +++) (annexe 10).

Ainsi, ce questionnaire a permis d'évaluer la consommation quotidienne moyenne d'un total de 208 aliments et boissons. Une étude de calibration a été menée afin d'obtenir un descriptif très détaillé des consommations alimentaires. Ces données ont été utilisées dans la constitution d'une table de composition alimentaire rattachée au questionnaire, et qui a permis d'obtenir les apports journaliers moyens des participantes en de nombreux nutriments.

Données sur le transit intestinal

Les données sur le transit intestinal habituel ont été évaluées à Q3. Les femmes étaient invitées à répondre à la question suivante : « quel mot décrit le mieux votre transit intestinal actuellement ? » parmi : « normal », « diarrhée », « constipation » et « alternance diarrhée-constipation ».

2. Identification et validation des cas de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N

Seules les études épidémiologiques, telles que les études cas-témoins ou les études de cohorte, peuvent répondre de manière appropriée à la question du lien entre un facteur d'exposition et le risque de développer une maladie.

A la différence des études cas-témoins, les études de cohorte offrent l'avantage d'une collecte prospective des facteurs environnementaux avant l'apparition de la maladie et d'une population de non-cas non biaisée. Cependant, dans les grandes cohortes en population générale, les maladies sont souvent auto-rapportées et les informations recueillies sur les phénotypes de ces maladies sont généralement limitées.

La valeur prédictive positive (VPP) des diagnostics auto-rapportés de PR, à savoir la probabilité d'avoir réellement une PR chez un individu ayant déclaré avoir une PR, varie considérablement selon les études : entre 7 et 96% (268–276). Ainsi l'utilisation exclusive de l'auto-déclaration des cas dans les études épidémiologiques peut créer un biais de sélection, en raison du taux élevé de faux positifs.

Plusieurs méthodes ont été proposées afin de confirmer ou d'infirmer les cas auto-déclarés et ainsi de lutter contre ce biais de sélection :

- Le croisement avec des registres nationaux de patients, des dossiers de soins de santé et/ou des bases de données administratives. Les diagnostics sont alors basés sur les codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM). Cependant, ces registres ne sont pas toujours disponibles et ces méthodes peuvent également manquer de spécificité (277–281).
- L'examen des dossiers médicaux des participants, voire même un examen clinique de tous les cas potentiels (282). Cependant, dans les grandes cohortes, l'analyse des dossiers médicaux est longue, coûteuse et se heurte aux difficultés d'obtenir le consentement des patients et les dossiers médicaux (283–285).

Ces méthodes posent des problèmes de faisabilité et aucune ne fait consensus.

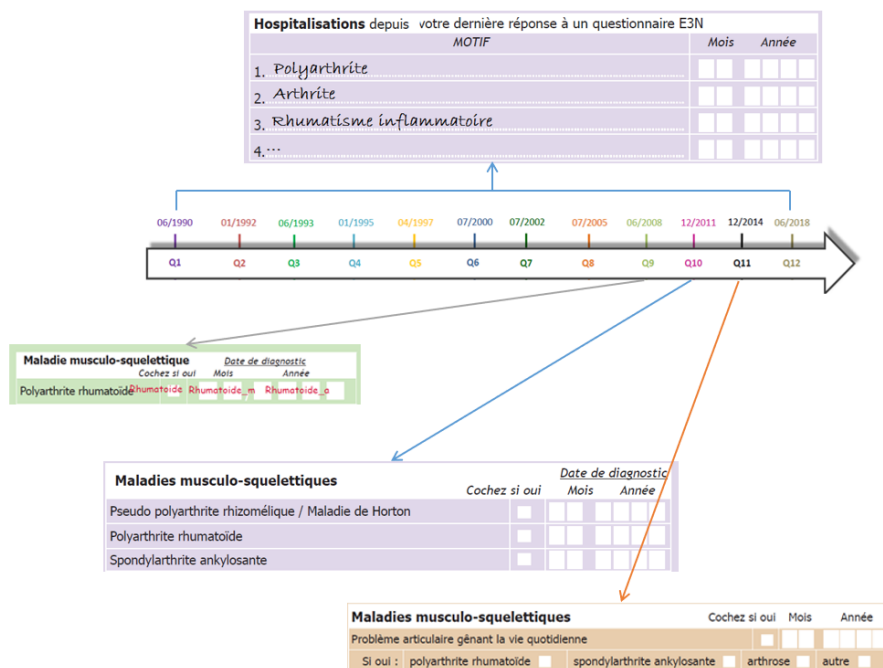
La validation des cas de PR dans la cohorte E3N a fait l'objet d'un travail dédié et publié dont je vous propose un résumé (286).

2.1. Identification des cas de rhumatisme inflammatoire chronique potentiels

Aux questionnaires Q9, Q10 et Q11 (envoyés respectivement en 2007, 2011 et 2014), les participantes pouvaient auto-rapporter un diagnostic de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) : une PR à Q9, Q10 et Q11, une spondyloarthropathie (SpA) à Q10 et Q11 ou une pseudopolyarthrite rizomélitique/maladie de Horton à Q10. Elles étaient également conviées à préciser la date de diagnostic du RIC (figure 20). En outre, à chaque questionnaire à partir de l'inclusion, les femmes pouvaient indiquer si elles avaient été hospitalisées depuis le dernier questionnaire, et, le cas échéant, devaient préciser les raisons de ces hospitalisations (figure 20).

Toutes les femmes qui ont déclaré avoir une PR ou une SpA dans les questionnaires et/ou dans les motifs d'hospitalisation étaient éligibles à l'étude de validation.

Figure 20. Questions relatives aux rhumatismes inflammatoires chroniques dans les questionnaires de suivi de la cohorte E3N



2.2. Elaboration d'un questionnaire de validation spécifique des RIC dans la cohorte E3N

Un questionnaire de validation spécifique a été conçu afin de confirmer ou d'infirmer les diagnostics de PR et de SpA (annexe 11). Ce questionnaire a été adapté d'un questionnaire téléphonique conçu par Guillemain *et al.*, avec des questions portant sur les symptômes cliniques, proches de ceux des critères de classification de la PR (selon l'*American College of Rheumatology* datant de 1987) (16,287).

Dans ce questionnaire, les femmes avaient la possibilité de confirmer ou d'infirmar le diagnostic qu'elles avaient déclaré. Des questions supplémentaires ont été incluses : en demandant aux femmes si un médecin avait confirmé le diagnostic rapporté (médecin généraliste, rhumatologue et/ou interniste), la date du diagnostic, la date des premiers symptômes, la présence d'ACPA et/ou de FR et les traitements reçus (selon une liste proposée dans le questionnaire).

Toutes les femmes éligibles ont reçu ce questionnaire spécifique accompagné d'une lettre d'information. Un premier envoi postal a été effectué en juin 2017, et un rappel a été envoyé en décembre 2017 aux femmes qui n'avaient pas répondu au premier envoi.

Elles étaient également invitées à envoyer, avec le questionnaire, des extraits de leur dossier médical comprenant tous les documents médicaux pertinents en lien avec leur pathologie rhumatismale, notamment les comptes rendus médicaux (hospitaliers ou de consultation), les résultats de laboratoire, les radiographies des mains et des pieds, et les résultats de laboratoire portant sur les FR et les ACPA, lorsque ceux-ci étaient disponibles.

L'analyse des dossiers médicaux, par des rhumatologues expérimentés, a servi de référence pour les analyses métrologiques des 2 algorithmes décrits ci-dessous.

2.3. Développement des algorithmes de validation à partir du questionnaire de validation et de la base de remboursement des médicaments MGEN

Les 2 algorithmes sont présentés en détail dans le tableau 7.

a) Algorithme basé sur le questionnaire spécifique de validation d'un RIC (algorithme 1)

Sur la base des données du questionnaire spécifique, plusieurs méthodes de validation ont été élaborées par un consensus de rhumatologues.

Ainsi, étaient définies comme des cas validés de PR les femmes qui avaient confirmé avoir une PR dans le questionnaire spécifique (annexe 11, question 1) et qui ont déclaré au moins un des 4 éléments suivants :

1. Un diagnostic de PR confirmé par un rhumatologue et/ou un autre médecin spécialiste (annexe 11, question 2),
2. La prise actuelle ou ancienne de médicaments spécifiques de la PR (énumérés dans l'annexe 11, question 34),
3. L'existence d'un FR et/ou d'un ACPA positif (annexe 11, questions 16 et 17),
4. La présence d'au moins quatre des sept critères de classification ACR 1987 (*American College of Rheumatology*) de la PR, à l'exception du critère radiographique difficile à rapporter de manière fiable par les participantes (annexe 11, questions 8, 9, 11, 14–16) (288).

b) Algorithme de validation à partir de la base de données de remboursements des médicaments (algorithme 2)

La base de données de remboursements des médicaments de la MGEN fournit, pour toutes les participantes à la cohorte E3N, tous les médicaments délivrés par les pharmacies de ville depuis 2004. Ainsi, les médicaments délivrés uniquement par les pharmacies hospitalières (notamment les traitements intraveineux) et les médicaments utilisés avant 2004 n'étaient pas disponibles.

À l'aide de cette base de données, nous avons conçu un second algorithme : les femmes avaient un cas validé de PR si elles avaient déclaré avoir une PR et si elles avaient bénéficié de remboursements de csDMARDs et/ou bDMARDs utilisés dans le traitement de la PR. Ces traitements incluaient le méthotrexate, le leflunomide, tout anti-TNF α sous cutané (l'infliximab était exclu), l'abatacept, et le tocilizumab sous-cutané (formes intraveineuses exclues). Les corticoïdes oraux, également utilisés dans un grand nombre d'autres pathologies, n'ont pas été considérés comme suffisamment spécifiques pour être pris en compte dans cette définition. Cet algorithme avait déjà été utilisé pour déterminer les cas de PR dans la cohorte E3N pour une première étude (261).

Tableau 7. Algorithmes utilisés pour identifier les cas de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N

Algorithme 1 : basé sur le questionnaire de validation spécifique

Auto-confirmation de la PR + au moins un des 4 définitions suivantes :

1. Diagnostic confirmé par un rhumatologue ou un autre médecin spécialiste
 2. Utilisation actuelle ou passée de csDMARDs et/ou bDMARDs
 3. FR et/ou ACPA et/ou anticorps anti-fillagrine et/ou anti-kératine positifs
 4. Somme des questions suivantes ≥ 4 (1 point par réponse positive à chaque question)
 - Atteinte symétrique des articulations
 - Atteinte des mains
 - Plus de trois articulations touchées
 - Raideur matinale > 1 heure
 - Nodules sous-cutanés des coudes ou des mains
 - FR et/ou ACPA, et/ou anticorps anti-fillagrine et/ou anticorps anti-kératine positifs
-

Algorithme 2 : basé sur les données de remboursements médicamenteux de la MGEN

Auto-déclaration d'une PR dans les trois questionnaires de suivi (Q9-Q11) + au moins un remboursement de csDMARDs et/ou bDMARDs parmi les traitements suivants : méthotrexate, léflunomide, tous les inhibiteurs TNF- α sous-cutanés, l'abatacept sous-cutané et le tocilizumab sous-cutané dans la base de données de remboursements.

PR : polyarthrite rhumatoïde ; csDMARDs : médicaments anti-rhumatismaux synthétiques conventionnels ; bDMARDs : médicaments anti-rhumatismaux biologiques.

2.4. Validité des cas de PR auto-déclarés et ceux issus des algorithmes

Ainsi des dossiers médicaux ont été obtenus pour un groupe de femmes ayant répondu au questionnaire spécifique. Il s'agissait des comptes rendus d'hospitalisation et/ou de consultation, des résultats biologiques et/ou des radiographies articulaires.

Ces documents ont été examinés indépendamment par deux médecins qualifiés, en aveugle par rapport aux diagnostics rapportés (PR ou SpA). Ces 2 experts ont confirmé ou non le diagnostic de PR, selon leur expertise et non selon les stricts critères de classification ACR-1987 ou ACR/EULAR-2010 (288,289). Cette classification des cas et non-cas a servi de référence pour évaluer la validité des diagnostics auto-rapportés, et celle des algorithmes de validation présentés dans le tableau 7.

Si les données médicales fournies étaient suffisantes pour confirmer un diagnostic, les examinateurs classaient les femmes comme étant atteintes de PR, ou non (les diagnostics alternatifs étant l'arthrose, la SpA, ou autre). Les désaccords entre les deux examinateurs ont été résolus par consensus. Si le diagnostic ne pouvait être confirmé par l'analyse des dossiers médicaux, les cas étaient considérés comme « incertains » et n'étaient pas utilisés pour déterminer la validité des algorithmes.

Les performances métrologiques (sensibilité, spécificité, VPP, VPN et coefficient kappa) entre les diagnostics de PR auto-rapportés, ceux confirmés par les 2 algorithmes et ceux validés par les experts (« référence ») ont été estimées. Elles figurent en annexe 12.

a) Performances métrologiques du diagnostic auto-rapporté comparativement aux diagnostics validés par l'examen des dossiers médicaux

Parmi les 305 femmes ayant déclaré une PR et pour lesquelles un dossier médical a été obtenu, 125 (41 %) diagnostics de PR ont été confirmés par l'examen du dossier, donnant une VPP et une spécificité de 41 et 33 %, respectivement, pour les diagnostics auto-rapportés. La concordance entre les diagnostics auto-rapportés de PR et la confirmation par l'examen du dossier médical était faible (coefficient kappa=0,22 [IC95% 0,17-0,28]) (annexe 12).

b) Performances métrologiques du diagnostic validé par l'algorithme 1 comparativement aux diagnostics validés par l'examen des dossiers médicaux

L'ajout des informations obtenues par le questionnaire spécifique a permis d'améliorer sensiblement la VPP et la spécificité (annexe 12). Ainsi en combinant diagnostic auto-rapporté et l'algorithme 1, la VPP était de 72 %, la sensibilité de 94 % et la spécificité de 83 %, avec un coefficient kappa de 0,71 [0,64-0,78]. La combinaison avec les meilleures performances (VPP, sensibilité et spécificité les plus élevées) était l'association d'une PR auto-rapportée et de l'utilisation d'un médicament spécifique contre la PR (définition 2) ; celle qui présentait la spécificité la plus faible était l'association d'une PR auto-rapportée et de la confirmation par un rhumatologue ou un autre médecin. Les combinaisons d'une PR

auto-rapportée et d'un FR et/ou d'un ACPA positif (définition 3) ou ≥ 4 critères de la classification ACR-1987 (définition 4) étaient spécifiques mais avaient les sensibilités les plus faibles (annexe 12).

c) Performances métrologiques du diagnostic validé par l'algorithme 2 comparativement aux diagnostics validés par l'examen des dossiers médicaux

L'utilisation des données de remboursement des médicaments de la MGEN améliore également la VPP et la sensibilité des diagnostics auto-rapportés (annexe 12). Si les femmes avaient indiqué avoir une PR dans les questionnaires de suivi et avaient au moins un remboursement d'un médicament spécifique à la PR, la VPP était de 90 %, la sensibilité de 71 %, la spécificité de 87 % et le coefficient kappa de 0,71 [0,63-0,78] (annexe 12).

2.5. Validation des cas de PR dans la cohorte E3N

Compte tenu des bonnes performances des 2 algorithmes, nous les avons utilisés pour valider les cas de PR dans la cohorte E3N. Pour les femmes ayant répondu au questionnaire spécifique, nous avons utilisé l'algorithme basé sur ce questionnaire (algorithme 1).

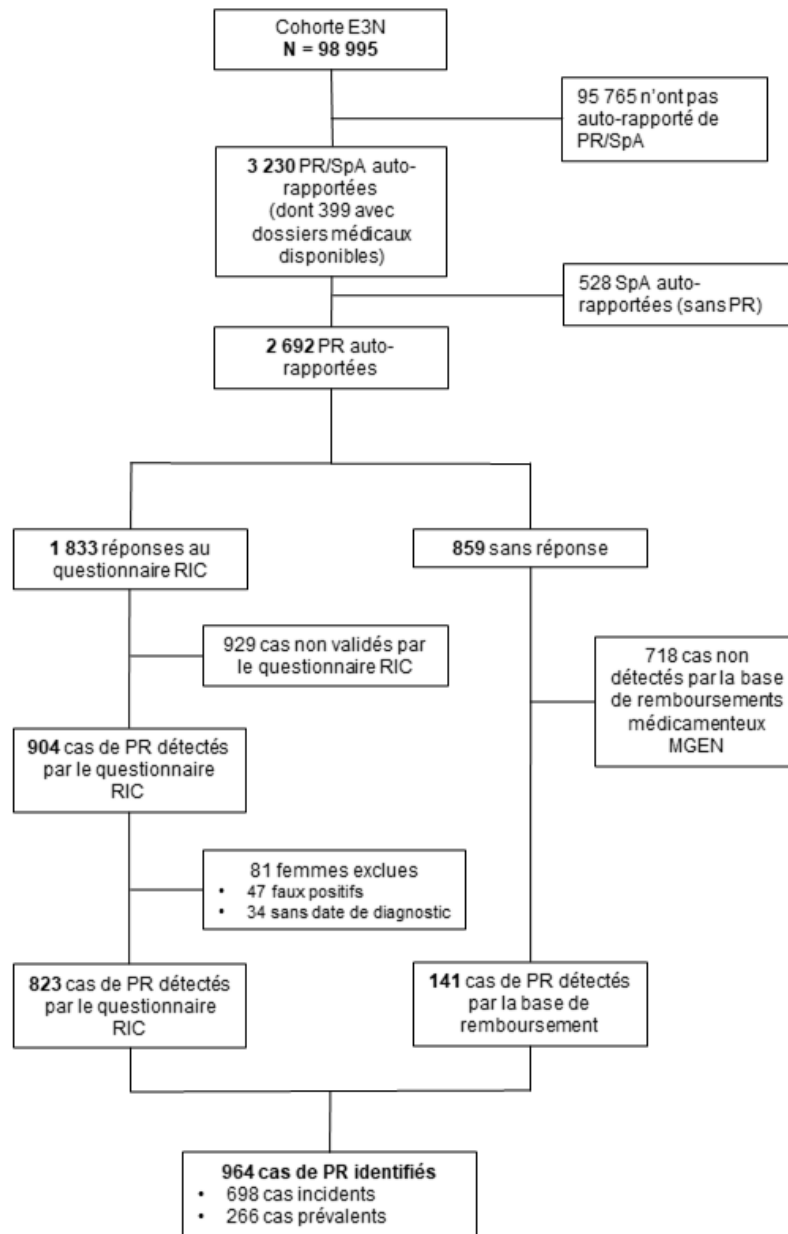
Pour celles qui avait déclaré avoir une PR aux questionnaires Q9, Q10 et/ou Q11 mais qui n'avaient pas répondu au questionnaire de validation spécifique, ou qui étaient décédées, ou perdues de vue, nous avons utilisé l'algorithme basé sur la base de données de remboursement des médicaments de la MGEN (algorithme 2).

Ainsi, parmi les 1 833 femmes qui avaient répondu au questionnaire spécifique et qui avaient confirmé avoir une PR, 904 cas de PR (49,3%) ont été validés par l'algorithme 1 (PR auto-rapportée et l'une des 4 définitions) (Figure 21). Parmi elles, nous avons exclu les 47 (5,2%) faux positifs (basés sur l'examen des dossiers médicaux) et les 34 (3,8%) cas de PR sans date de diagnostic, ne permettant pas de savoir si le diagnostic de PR était incident ou prévalent. Finalement, 823 (44,9 %) cas de PR ont été identifiés par cet algorithme 1.

Le second algorithme basé sur la base de données de remboursement MGEN a été utilisé pour les 859 femmes qui avaient déclaré avoir une PR, mais qui n'avaient pas répondu au questionnaire spécifique. Cet algorithme a identifié 141 (16,4%) cas de PR supplémentaires (figure 21).

Les caractéristiques démographiques de l'ensemble de la cohorte, des femmes ayant déclaré avoir une PR, et des femmes pour lesquelles le diagnostic a été confirmé par l'un des 2 algorithmes sont décrits en annexe 13.

Figure 21. Diagramme de flux de l'étude de validation des cas de PR dans la cohorte E3N



E3N : "Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale" ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SpA : spondylarthrite ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; MGEN : "Mutuelle Générale de l'Education Nationale"

Au total 964 cas de PR ont été confirmés par l'étude de validation, dont 698 cas incidents et 266 cas prévalents.

3. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4. (SAS Institute, Inc. Cary, North Carolina). Les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité statistique p fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests statistiques effectués.

3.1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives ont été réalisées à l'aide de statistiques usuelles telles que moyenne, écart-type, catégorisation selon les quartiles pour les variables continues, nombre et fréquences pour les variables catégorielles.

Les caractéristiques de la population d'analyse ont été décrites à l'inclusion dans la cohorte (Q1), ou Q2, Q3 ou Q4 selon le premier questionnaire de recueil des variables d'intérêt. Les effectifs des populations étudiées étant conséquents, nous avons accordé plus d'importance au nombre d'observations (pour les variables qualitatives), aux paramètres de position (pour les variables quantitatives) ainsi qu'à leur distribution plutôt qu'à leur significativité statistique (290). Nous n'avons donc pas réalisé de comparaisons par des tests paramétriques.

3.2. Analyses de risque : modèles de Cox

a) Définition

Les modèles à risque proportionnels de Cox ont été utilisés pour l'ensemble des analyses de ce projet, permettant de modéliser la probabilité de survenue d'une PR pour un individu à l'instant t sachant qu'il n'a pas eu de PR jusque-là (ou fonction de risque instantané), en fonction de variables explicatives à l'instant t . Il permet donc de prendre en compte des temps de suivi différents selon les individus, à la différence des modèles de régression logistique. Ce modèle constitue aujourd'hui la méthode la plus employée en épidémiologie et en biostatistique pour les analyses de données prospectives (290).

L'objectif de ce modèle est de quantifier la relation entre le facteur d'exposition principal et la survenue d'un évènement, en prenant en compte les données censurées. Le modèle de Cox exprime l'incidence instantanée (ou risque instantané) $h(t)$ de l'évènement en fonction du temps t et des valeurs que prennent les différentes covariables X_i (pour un individu de profil $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$) selon l'équation suivante :

$$h(t, X_i, \dots, X_p) = h_0(t) e^{(\sum \beta_i X_i)} = h_0(t) \exp(\beta X)$$

Dans cette formule, $h_0(t)$ constitue le risque instantané de maladie d'un sujet pour lequel toutes les variables X_i sont égales à 0, c'est-à-dire le risque instantané de « base ». Ce

modèle ne permet pas d'estimer un risque absolu en fonction des valeurs des différentes covariables pour un individu étant donné que la forme de sa fonction de risque instantané n'est pas précisée, mais il permet de comparer le risque des individus selon leur exposition aux facteurs correspondant aux variables X_i .

En effet, il permet de calculer au-delà de la fonction de risque instantané, on peut calculer un rapport de risques instantanés (hazard ratio, HR), noté $HR(t)$, entre deux individus de profils respectifs X_1 et X_2 qui s'écrit :

$$h(t, X_1, \dots, X_p) = h_0(t) e^{(\sum \beta_i X_i)} = h_0(t) \exp(\beta X)$$

L'estimation des coefficients β_i de la partie paramétrée du modèle est l'objectif du modèle de Cox, et se fait par la méthode d'estimation du maximum de vraisemblance. Les intervalles de confiance correspondant à ces coefficients ou aux HR sont ensuite calculés.

Un HR significativement supérieur à 1 (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 1) traduit ainsi une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un HR significativement inférieur à 1 (borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1) traduit une association inverse.

Les modèles peuvent inclure, outre le facteur d'exposition d'intérêt étudié, d'autres variables appelées covariables correspondants aux facteurs connus pour être associés à l'événement (données de la littérature) ou des facteurs de confusion (facteurs à la fois liés à l'événement et à l'exposition étudiée). Il s'agit alors de modèles ajustés voire multiajustés qui prédisent l'impact de l'exposition d'intérêt sur le risque de survenue de l'événement indépendamment des covariables intégrées dans le modèle.

b) Hypothèses du modèle de Cox

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses : la proportionnalité des risques et la log-linéarité des covariables du modèle.

L'hypothèse de la proportionnalité des risques peut être vérifiée de plusieurs façons. La comparaison visuelle des courbes de survie des différents groupes comparés est la méthode la plus simple. De plus, il est usuel d'avoir une attitude conservatrice vis-à-vis de la validité du modèle de Cox dans une étude de cohorte de taille si importante, sauf lorsqu'il y a une forte évidence de non-proportionnalité.

L'hypothèse de log-linéarité correspond à l'augmentation du risque instantané si on passe d'un niveau d'une variable à l'autre. Pour vérifier cette hypothèse, il convient de modéliser le risque associé à la covariable en la catégorisant selon ses quartiles de distribution. Si on obtient une droite pour chaque quartile en fonction du centre de chaque classe de quartile, l'hypothèse de log-linéarité est respectée. Dans le cas contraire, il convient de ne pas incorporer la variable en continu dans le modèle et de la catégoriser en fonction de leur pertinence clinique et statistique.

c) L'âge comme échelle de temps

Le modèle de Cox a été conçu initialement dans le cadre d'essais cliniques, où le début de l'étude (ou origine) est alors l'entrée dans l'essai et donc aussi le début de l'exposition.

En revanche, dans les études de cohorte en épidémiologie, le début de l'exposition et le début de l'observation sont rarement identiques car, pour un grand nombre de maladies, les individus sont à risque de développer la maladie dès leur naissance, mais ne sont observés qu'à partir de l'inclusion dans l'étude. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser l'âge en échelle de temps, en fixant l'origine à la date de naissance de l'individu (âge nul) et le début de l'observation à l'âge d'inclusion dans l'étude (on parle alors d'entrée retardée) (291).

En effet, l'âge, beaucoup plus précis que la durée de suivi, est souvent un déterminant de l'incidence de la maladie étudiée. Choisir l'âge comme échelle de temps implique néanmoins de considérer que les individus ne sont pas suivis depuis l'origine, et d'exclure les individus ayant déjà rencontré l'évènement avant leur entrée dans l'étude (cas « prévalents » à l'inclusion).

d) Censures

Le modèle de Cox permet de quantifier la relation entre un facteur d'exposition et la survenue d'un événement en prenant en compte les données censurées. La forme la plus fréquente de censure correspond à la censure "à droite", lorsque la période d'observation est terminée avant que l'évènement ait pu avoir lieu (décès, perte de vue ou data de point). Des censures "à gauche" surviennent également si l'évènement a eu lieu avant la période d'observation. Dans nos analyses, les cas prévalents de PR apparus avant l'inclusion ont été exclus. On peut noter que la censure liée au décès ou à la perte de vue est potentiellement une source de biais si elle est informative, c'est-à-dire associée à la survenue de l'évènement d'intérêt.

e) Variables dépendantes du temps

Le modèle de régression de Cox permet la prise en compte de variables dont la valeur varie au cours du temps. Par exemple, considérant l'exposition à un traitement, une femme peut être non-utilisatrice du traitement au début de son suivi et le devenir par la suite. Dans le modèle, elle contribuera alors en personnes-années en tant que non utilisatrice jusqu'à la déclaration de la prise du traitement, et en tant qu'utilisatrice par la suite jusqu'à son éventuel arrêt. La prise de traitements hormonaux n'est pas une exposition stable et la prise en compte de la temporalité présente un avantage considérable : si nous considérons uniquement des variables fixes dans le temps, une femme non utilisatrice à l'inclusion le devenant au cours du suivi seraient « mal classée » pour l'exposition jusqu'à la fin de son suivi (292).

Les informations mises à jour régulièrement au cours du suivi dans la cohorte E3N (telles que l'IMC, le tabagisme actif, et l'exposition aux traitements hormonaux) sont considérées comme des variables dépendantes du temps et analysées comme telles. Afin de respecter un

design prospectif, les valeurs d'exposition utilisées sont celles rapportées lors du dernier questionnaire répondu. Ainsi, entre deux questionnaires Q_i et Q_j (avec Q_j le dernier questionnaire répondu depuis Q_i , $j \geq i+1$), l'exposition considérée entre Q_i et Q_j est celle rapportée au questionnaire Q_i . La valeur rapportée au questionnaire Q_j ne sert qu'à la mise à jour de la valeur de l'exposition pour la période de suivi postérieure à Q_j .

f) Test de tendance linéaire

Certaines variables ont été étudiées en différentes catégories ordonnées permettant une pertinence clinique. Par exemple, le score d'exposition aux œstrogènes (CES pour « composite estrogen score ») allant de 0 à 6, a été divisé en 3 catégories (faible exposition de 0 à 1, exposition moyenne de 2 à 3, et forte exposition de 4 à 6). Dans ce cas, les HR obtenus correspondent au risque comparé à la catégorie de référence (par exemple « faible exposition»). Afin de déterminer s'il existe une relation « dose-effet », des tests de tendance linéaire seront réalisés, en modélisant cette variable en tant que variable quantitative ou semi-quantitative.

Chaque individu se voit ainsi imputer une valeur, correspondant en général à la médiane issue de sa catégorie dans la variable étudiée. Une valeur associée à un $p < 0,05$ témoigne d'une tendance linéaire statistiquement significative, avec une potentielle relation « dose-effet ».

g) Recherche d'interaction

Des tests d'interaction ont été utilisés afin d'analyser si les associations observées diffèrent selon les niveaux d'une autre exposition. Ces tests incluent un terme d'interaction entre la variable d'exposition étudiée et la variable d'interaction potentielle.

h) Analyses en sous-groupes

Les modèles de Cox ont été réalisés d'abord sur la population d'analyse globale puis par sous groupes après stratification selon l'exposition au tabac des femmes au cours de leur vie. Comme nous l'avons vu précédemment, le tabac est le principal facteur de risque de développer un état immunologique (synthèse d'ACPA) favorisant, par la suite, l'apparition clinique de la PR, chez les sujets génétiquement prédisposés.

CHAPITRE III

EXPOSITIONS HORMONALES FEMININES ET RISQUE DE PR

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte et hypothèse

Comme nous l'avons détaillé en introduction, l'implication des hormones féminines dans la physiopathologie de la PR est étayée par leur action immunomodulatrice, et par les données de nombreuses études avec cependant des résultats contradictoires (32,183–188,191,193–195,197,198,202,293–297).

En effet, pris individuellement, les facteurs reproductifs tels que l'âge à la ménopause, l'âge à la ménarche, la parité, l'allaitement et les traitements hormonaux sont associés de manière très inconstante au risque de PR. Notre hypothèse est la suivante : la relation entre les expositions hormonales féminines et la PR pourrait dépendre des expositions cumulées au cours de la vie (incluant la durée et le niveau d'exposition), plutôt que des expositions elles-mêmes.

1.2. Objectifs

Les objectifs de cette 1^{ère} partie de thèse sont d'étudier l'association entre les expositions aux hormones sexuelles et le risque de développer une PR dans la cohorte de femmes françaises E3N :

Objectif 1 : étude des associations entre expositions hormonales sexuelles endogènes, exogènes et risque de PR.

Objectif 2 : étude des associations entre expositions hormonales cumulées et risque de PR.

Ce travail a fait l'objet de 2 publications scientifiques (annexes 19 et 20) (298,299).

2. MATERIELS ET METHODES

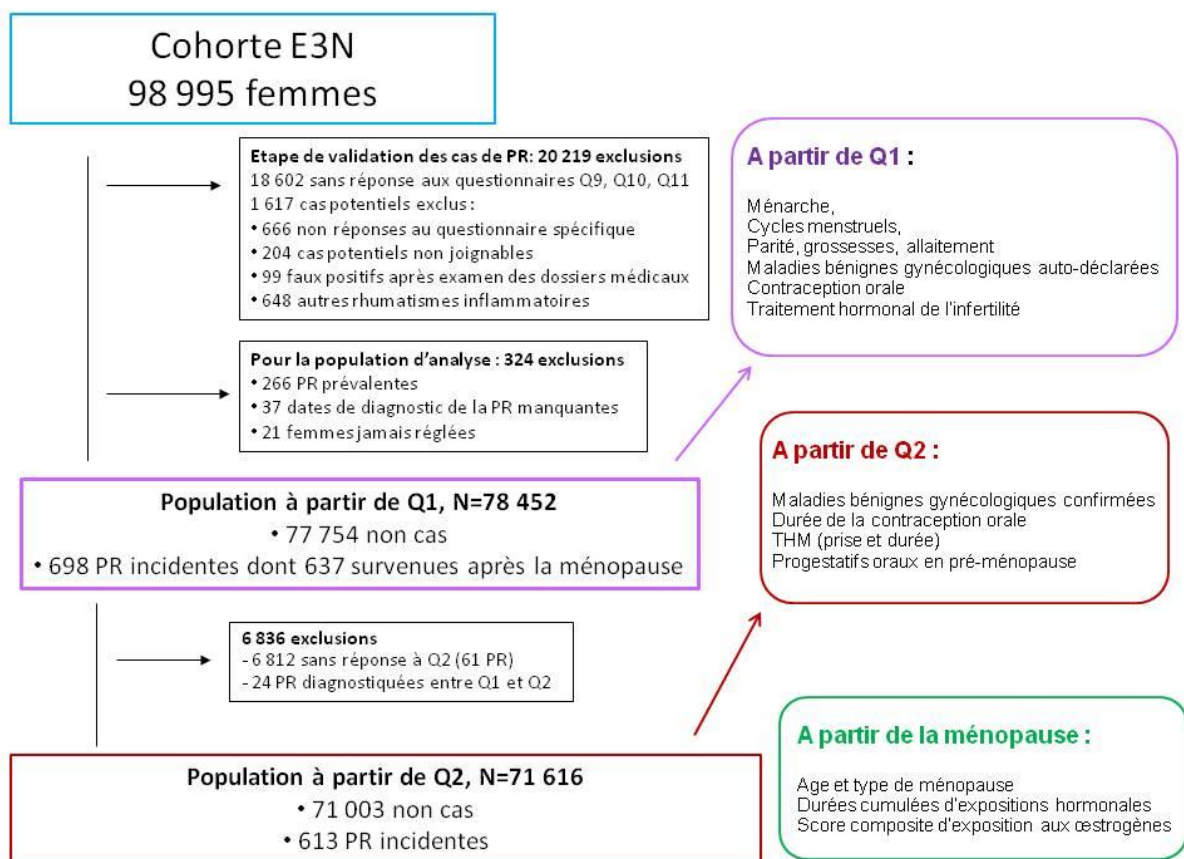
2.1. Populations d'analyse

La population globale comprenait 78 452 femmes, dont 698 cas incidents de PR (61 PR survenues avant et 637 après la ménopause) (figure 22). Le suivi total à partir du 1^{er}

questionnaire était de 1 865 213 femmes-années. Pour les analyses initiées à Q2, la population comptait 71 616 femmes dont 613 PR (figure 22).

Pour les 698 cas de PR incidentes, l'âge moyen (écart-type) au moment du diagnostic était de 63,7 (écart-type=9,0 ans) ans. Le statut ACPA/FR était disponible pour 229 (32,8%) cas : 209 (91,2%) étaient séropositifs et 20 (8,7%) séronégatifs. La durée moyenne de suivi entre le début de la PR et le dernier questionnaire disponible était de 10,1±6,6 ans. Les traitements reçus pour la PR étaient disponibles chez 505 femmes (72,3%). Parmi elles, 429 (85%) ont reçu du méthotrexate, 88 (17,4%) un inhibiteur du TNF α et 39 (7,7%) un autre traitement biologique (abatacept, tocilizumab ou rituximab).

Figure 22. Diagramme de flux des populations d'analyse pour les expositions hormonales sexuelles



PR : polyarthrite rhumatoïde ; THM : traitement hormonal de la ménopause

2.2. Données analysées

Elles sont détaillées dans le CHAPITRE II (Matériels et Méthodes). En résumé,

Expositions hormonales endogènes

Les données relatives à l'exposition aux hormones endogènes ont été recueillies dans les questionnaires de 1990 (Q1) et de 1992 (Q2). Elles incluaient l'âge de la ménarche, l'âge des menstruations régulières, la parité, les caractéristiques des grossesses (nombre total de grossesses, nombre de grossesses à terme, nombre de fausses couches, nombre de grossesses multiples, et âge à la première et à la dernière grossesse) et l'allaitement (oui/jamais, âge au premier allaitement, durée cumulée de l'allaitement en mois).

Les données sur le statut ménopausique (âge et le type de ménopause : artificielle ou naturelle) ont été recueillies à l'inclusion puis remis à jour à chaque questionnaire.

Les maladies gynécologiques bénignes (endométriose, fibrome utérin, kyste ovarien) ont été recueillies à l'inclusion et à Q2. Pour toutes ces maladies, les procédures diagnostiques, ainsi que les traitements ont été enregistrées à partir de Q2. Pour chacune de ces maladies, nous avons considéré les 3 définitions suivantes (251) :

- 1) maladies uniquement auto-déclarées,
- 2) celles auto-déclarées et confirmées par un examen diagnostique ou traitées par tout intervention ou traitement disponible (confirmation par biopsie, coelioscopie, hystérographie, hystéroscopie ou échographie et/ou traitement par chirurgie, médicament hormonal ou autre médicament),
- 3) celles auto-déclarées et confirmées ou traitées par une chirurgie (laparotomie ou coelioscopie)

Expositions hormonales exogènes

Les données sur l'utilisation de la contraception orale ont été collectées à partir de Q1 pour les données binaires (déjà/jamais prise) et de Q2 pour les durées cumulées (en années), puis mises à jour par la suite à chaque questionnaire.

Les traitements hormonaux de l'infertilité (déjà/jamais pris) ont été collectés à Q1 et Q2.

L'utilisation de progestatifs oraux seuls (c'est-à-dire sans œstrogène) pendant la pré-ménopausique a été recueillie (déjà/jamais, avec la durée en mois) à partir de Q2.

Les informations sur le traitement hormonal de la ménopause (THM) incluaient l'utilisation (déjà/jamais pris, passée, actuelle) et la durée cumulée en années. Elles ont été collectées à partir de Q2 puis mises à jour à chaque questionnaire.

Évaluation des expositions hormonales cumulées au cours de la vie

Pour tenir compte de l'exposition globale aux hormones féminines des femmes ménopausées, nous avons calculé les expositions cumulées suivantes :

- La durée de vie reproductive est définie comme le nombre d'années écoulées entre l'âge de la ménopause et l'âge à la ménarche (183).
- Le nombre total d'années d'ovulation résume la durée d'exposition hormonale avant la ménopause en une seule mesure et a été calculé comme suit : durée de vie reproductive - (nombre de grossesses à terme x 0,75) - (nombre de fausses couches x

0,25) - (durée totale de l'allaitement) - (durée totale de la contraception orale) (183,186,197,300–304).

- La durée cumulée d'expositions hormonales au cours de la vie (en années) résume le temps d'exposition hormonale avant et après la ménopause, et a été calculée comme la durée de vie reproductive + la durée totale du THM (303,305).
- Le score composite d'exposition aux œstrogènes (CES pour «Composite Estrogen Score») résume le niveau d'exposition aux hormones féminines, en particulier aux œstrogènes, au cours de la vie. Il comprend les événements de reproduction qui influencent les expositions hormonales endogènes et exogènes tout au long de la vie des femmes, et pour lesquels il existe une variabilité entre elles (304–306). Contrairement à ce que son nom indique, ce score n'évalue pas exclusivement l'exposition aux œstrogènes au cours de la vie. En effet, la progestérone intervient aussi dans tous les événements de la vie reproductive. Concernant les traitements hormonaux (CO et THM), les participantes d'E3N étaient âgées de 40 à 60 ans à l'inclusion. Si elles ont eu recours à une CO, elles ont reçu des pilules de 1^{ère} et 2^{ème} générations fortement dosées en œstrogène et parfois combinée à un progestatif. Les contraceptifs composés exclusivement de progestatifs n'étaient pas ou peu disponibles à cette époque. Concernant le THM, celui-ci était composé d'œstrogène seul ou d'une combinaison d'œstrogène et de progestatif.

Le CES, tel que décrit dans la littérature, est un score composé de 5 items (ménarche précoce, parité élevée, hystérectomie, ménopause tardive et traitement hormonaux). Il a été publié dans des cohortes de femmes nord américaines (304–306).

Ce score nous a semblé transposable à une population de femmes françaises car les prévalences de chaque items le composant sont proches entre populations françaises (163,249,254,297,307) et nord américaines (184,304,306) (annexe 14).

Dans notre travail, le CES est composé de 6 items : l'item « traitements hormonaux » (correspondant à prise d'une contraception orale et/ou prise de THM) a été remplacé par 2 items : prise de contraception orale (oui/non) et prise de THM (oui/non), car il nous a semblé important de donner plus de « poids » aux femmes ayant reçu à la fois une CO et un THM au cours de leur vie.

Ainsi, ce score, compris entre 0 et 6, est la somme des variables suivantes (0 si absent et 1 si présent) :

- ménarche précoce (≤ 10 ans),
- parité élevée (> 3 grossesses),
- antécédents d'hystérectomie (principalement pour fibrome utérin, et autre tumeur dépendant de l'exposition aux œstrogènes),
- prise de contraception orale,
- prise d'un THM,
- ménopause tardive (≥ 53 ans).

Il a ensuite été catégorisé en exposition faible (CES=0 ou 1), moyenne (CES=2 ou 3) ou élevée (CES=4-6) comme proposé par Gatto *et al* (306).

Autres covariables

Le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3) et le tabagisme passif pendant l'enfance, ont été recueillis à Q1. L'indice de masse corporelle (IMC) (catégorisé selon la définition de l'OMS : < 18, [18-25[, [25-30[et ≥ 30 kg/m²) et le statut tabagique (ancien, actuel et jamais fumeur) ont été recueillis à partir de Q1 (variables dépendantes du temps).

2.3. Analyses statistiques

Elles sont détaillées dans le CHAPITRE II (Matériels et Méthodes).

Analyses descriptives. Les caractéristiques de la population d'analyse sont présentées sous forme de moyennes (écart-type [ET]) pour les variables continues et d'effectifs (%) de chaque catégorie pour les variables catégorielles. Les variables continues sont également catégorisées selon les quartiles.

Modèles de régression de Cox. Le suivi des femmes a commencé à la date de réponse au questionnaire Q1 (1990) ou Q2 (1992) (selon le questionnaire de 1^{er} recueil des données) ou l'âge de la ménopause pour les expositions hormonales cumulées. Les participantes contribuaient ensuite en personnes-années jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic de PR, la date du dernier questionnaire complété (pour les femmes décédées ou perdues de vue) ou la date de fin de suivi (décembre 2014, Q11).

Les rapports de risque instantanés (Hazard Ratio) et les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide de modèles de régression proportionnelle de Cox avec l'âge comme échelle de temps et stratification selon l'année de naissance ("avant 1930", "1930-1935", "1935-1940", "1940-1945" et "1945-1950").

Lorsque cela était pertinent, nous avons effectué des tests de tendance linéaire en utilisant un score ordinal pour chaque exposition. En outre, le tabagisme étant un facteur de risque majeur de PR séropositive, nous avons recherché une interaction entre l'exposition hormonale d'intérêt et le statut tabagique, et stratifié nos analyses en fonction de l'exposition au tabac (tabagisme passif pendant l'enfance et/ou tabagisme actif à l'âge adulte).

Les analyses ont porté sur la population à partir de Q1 (N=78 452 dont 698 PR) ou Q2 (N=71 616 dont 613 PR) selon la date du 1^{er} recueil de la variable d'intérêt. Pour les expositions hormonales cumulées, les analyses portaient sur 78 391 femmes dont 637 PR survenues après la ménopause (figure 22).

Pour l'étude de l'association entre âge à la ménarche et PR, nous avons, en plus, effectué une analyse de sensibilité incluant à la fois les cas incidents de PR (survenus après Q1 soit 698 PR) et les cas prévalents de PR survenus entre la puberté et l'inclusion dans E3N (soit 263 PR supplémentaires, 3 femmes ont déclaré une PR à début juvénile avant l'âge des première règles), afin d'augmenter la puissance de l'étude.

Ainsi pour les analyses, trois modèles sont présentés ici :

- Modèle 1 : ajusté sur l'âge,
- Modèle 2 : modèle 1 ajusté sur les facteurs de risque connus de la PR, tels que le tabagisme actif, le tabagisme passif pendant l'enfance, le niveau d'éducation et l'IMC,
- Modèle 3 (multi-ajusté) : modèle 2 + les facteurs hormonaux endogènes et exogènes pour lesquels les mesures d'association avec la PR retrouvent une valeur p et/ou un p de tendance $<0,20$ dans les modèles 1 et/ou 2.

Pour les durées cumulées et niveaux d'exposition, le modèle multi-ajusté comprenait les facteurs de risque connus de PR du modèle 2 et les facteurs de reproduction qui ne rentraient pas dans le calcul des durées et du score CES.

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des populations d'analyse

Le tableau 8 décrit les caractéristiques des populations d'analyse (à partir de Q1, ou Q2 ou la ménopause) et des PR incidentes pour toutes les variables relatives aux expositions hormonales endogènes, exogènes, et les expositions hormonales cumulées tout au long de la vie des femmes. Chacune de ces variables est ensuite évaluée individuellement comme variable d'intérêt pour le risque de développer une PR incidente, dans les 3 modèles de Cox.

Tableau 8. Caractéristiques de la population globale et des cas incidents de PR, à l'inclusion (N=78 452, dont 698 PR) ou à Q2 (N=71 616, dont 613 PR) ou après la ménopause (N=78 391, dont 637 PR)

	Population globale	PR incidentes
Caractéristiques générales		
Âge (en années)	49,0 (±6,4)	49,0 (±6,2)
Année de naissance		
Avant 1930	4 877 (6,2)	39 (5,5)
1930-1935	9 421 (12,0)	114 (16,3)
1935-1940	15 025 (19,1)	146 (21)
1940-1945	19 600 (25,0)	191 (27,4)
1945-1950	29 528 (37,7)	208 (29,8)
IMC (en kg/m ²)	22,4 (±3,0)	22,8 (±3,3)
IMC (en kg/m ²)		
< 18,5	3 280 (4,2)	27 (3,8)
[18,5-25[	62 693 (79,9)	540 (77,3)
[25-30[	10 455 (13,3)	111 (15,9)
≥ 30	2 024 (2,6)	24 (3,4)
Tabagisme actif		
Jamais	42 394 (54,0)	350 (50,1)
Passé	24 938 (31,8)	228 (32,7)
Actuel	11 120 (14,2)	120 (17,2)
Tabagisme passif pendant l'enfance		
Non	67 833 (86,5)	584 (83,7)
Oui	10 619 (13,6)	114 (16,3)
Niveau d'éducation		
< Bac	11 693 (15,0)	125 (17,9)
Bac à Bac+2	39 639 (50,5)	351 (50,3)
≥ Bac+3	27 120 (34,6)	222 (31,8)

Tableau 8 (suite)

		Population globale	PR incidentes
Expositions hormonales endogènes			
Âge à la ménarche		12,8 (±1,4)	12,7 (±1,4)
Âge à la régularité des cycles		14,8 (±3,0)	14,8 (±3,0)
Parité	Non	9 057 (11,5)	76 (10,9)
	Oui	69 395 (88,5)	622 (89,1)
Nulligeste	Non	71 464 (91,1)	647 (92,7)
	Oui	6 988 (8,9)	51 (7,3)
Nombre totale de grossesses		2,5 (±1,5)	2,6 (±1,5)
Nombre de grossesse à terme		2,0 (±1,1)	1,9 (±1,2)
Grossesses multiples	Jamais	77 145 (98,3)	690 (98,9)
	Oui	1 307 (1,7)	8 (1,1)
Nombre de fausses couches		0,2 (±0,6)	0,3 (±0,6)
Âge à la première grossesse chez les femmes ayant déjà été enceintes (en années, N=71 464)			
		24,6 (±4,0)	24,4 (±4,1)
Âge lors de la dernière grossesse chez les femmes ayant déjà été enceintes (en années, N=64 460)			
		30,4 (±5,2)	30,5 (±5,4)
Allaitement maternel	Jamais	28 855 (36,8)	248 (35,6)
	Oui	43 057 (54,9)	389 (55,7)
	Manquant	6 540 (8,3)	61 (8,7)
Âge lors du premier allaitement (en années, N=43 057)			
		25,3 (±4,2)	25,1 (±4,2)
Manquant		6 540 (8,3)	61 (8,7)
Durée cumulée de l'allaitement (en mois, N=71 912)			
		3,2 (±4,9)	3,3 (±5,0)
Manquant		6 540 (8,3)	61 (8,7)
Ménopause (Q1)	Non	48 092 (61,3)	393 (56,3)
	Oui	30 360 (38,7)	305 (43,7)
Âge à la ménopause chez les femmes ménopausées à Q1 (en années) (N=30 360)			
		48,9 (±4,6)	48,2 (±5,0)
Type de ménopause chez les femmes ménopausées à Q1 (N=30 360)			
Naturelle		25 326 (83,4)	256 (84,0)
Artificielle		4 800 (15,8)	48 (15,7)
Inconnue		234 (0,8)	1 (0,3)

Tableau 8 (suite)

		Population globale	PR incidentes
Expositions hormonales exogènes			
Contraception orale	Jamais	34 252 (43,7)	332 (47,6)
	Oui	44 200 (56,3)	366 (52,4)
Durée de la contraception orale ^δ (années, N=71 616)			
		3,7 (±5,4)	3,3 (±5,2)
Traitement hormonal de l'infertilité			
Non		75 523 (96,3)	679 (97,3)
Oui		2 929 (3,7)	19 (2,7)
Utilisation de progestatifs avant la ménopause ^δ (N=71 616)			
Jamais		35 225 (49,2)	329 (53,7)
Oui		36 391 (50,8)	284 (46,3)
Durée d'utilisation des progestatifs oraux en pré-ménopause ^δ (en mois) (N=71 616)			
		19,6 (±36,2)	16,7 (±35,0)
Manquant		4 171 (5,8)	47 (7,6)
Traitement hormonal de la ménopause ^δ (THM, N=71 616)			
Jamais		56 414 (78,8)	471 (76,8)
Oui		15 202 (21,2)	142 (23,2)
Durée cumulée du THM ^δ (années, N=71 616)			
		0,6 (±1,8)	0,7 (±2,0)

PR : polyarthrite rhumatoïde, N (%) pour les variables qualitatives, moyennes (±écart-type) pour les variables continues.

^δ Données recueillies à partir de 1992 (Q2) incluant 71 616 femmes dont 613 PR. †Chez les femmes après la ménopause incluant 78 391 femmes dont 637 PR.

Durée de vie reproductive = âge à la ménopause - âge à la ménarche.

Nombre total d'années d'ovulation = (âge à la ménopause - âge à la ménarche) - (nombre de grossesses à terme x 0,75) - (nombre de fausses couches x 0,25) - durée totale de l'allaitement - durée totale de la contraception orale.

Durée cumulée d'exposition hormonales (en années, variable dépendante du temps) = (âge à la ménopause - âge à la ménarche) + durée totale de l'hormonothérapie ménopausique.

Score composite d'exposition aux œstrogènes (CES pour « Composite Estrogen Score », variable dépendante du temps) : un point a été attribué pour chacune des variables suivantes : ménarche précoce (≤ 10 ans), parité élevée (>3 grossesses), antécédents d'hystérectomie (oui/non), utilisation d'une contraception orale (déjà/jamais), utilisation de THM (déjà/jamais), ménopause tardive (≥53 ans).

*Parmi les 30 377 femmes ménopausées à Q1.

Q1 : premier quartile, Q2 : deuxième quartile, Q3 : troisième quartile, Q4 : quatrième quartile.

Tableau 8 (suite)

	Population globale (N= 78 391)	PR incidentes après la ménopause (N=637)
Expositions hormonales cumulées[†]		
Durée de vie reproductive (en années)		
	37,7 (±4,0)	37,2 (±4,3)
<36 (Q1)	19 321 (24,6)	181 (28,4)
[36–38 (Q2)]	21 322 (27,2)	179 (28,1)
]38–40 (Q3)]	18 591 (23,7)	143 (22,4)
>40 (Q4)	19 157 (24,4)	134 (21,0)
Nombre total d'années d'ovulation (années)		
	33,2 (±6,3)	33,2 (±6,1)
≤30 (Q1)	18 764 (23,6)	155 (24,3)
]30–35 (Q2)]	22 750 (29,0)	201 (31,5)
]35–38 (Q3)]	20 670 (26,4)	154 (24,2)
>38 (Q4)	16 207 (20,7)	127 (20,0)
Durée cumulée d'expositions hormonales au cours de la vie (années)		
	38,2 (±4,0)	37,9 (±4,4)
≤39 (Q1)	46 429 (59,2)	400 (62,8)
]39–42 (Q2)]	21 809 (27,8)	158 (24,8)
]42–46 (Q3)]	9 110 (11,6)	65 (10,2)
>46 (Q4)	1 043 (1,3)	14 (2,2)
Score composite d'exposition aux œstrogènes (CES, de 0-6)*		
0	10 407 (34,3)	112 (36,7)
1	14 682 (48,3)	143 (46,9)
2	4 674 (15,4)	44 (14,4)
3	591 (1,9)	6 (2)
4	23 (0,1)	0
5	0	0
6	0	0
Niveaux d'exposition aux œstrogènes*		
Faible niveau de CES (0-1)	25 089 (82,6)	255 (83,6)
Niveau modéré de CES (2-3)	5 265 (17,3)	50 (16,4)
Niveau élevé de CES (4-6)	23 (0,1)	0

3.2. Expositions hormonales endogènes, exogènes et risque de PR

Ce paragraphe décrit les résultats des 3 modèles de régression de Cox pour les expositions hormonales endogènes et exogènes analysées individuellement (tableau 9).

Les résultats des modèles 1 (ajusté si l'âge) et 2 (ajustés sur l'âge et les facteurs de risque connus de PR) sont décrits en annexe 15.

Le modèle multi-ajusté (modèle 3) inclut les variables du modèle 2, ainsi que les expositions hormonales suivantes : l'âge à la ménarche (<13, 13-15, ≥15 ans), la durée d'utilisation de la contraception orale (0, 0-6, ≥6 ans), le nombre de grossesses à terme (≤1, 2, ≥3), l'âge à la première grossesse (<22, [22-27[, ≥27 ans), l'âge à la ménopause (≤45, 45-53, ≥53 ans), le type de ménopause (naturelle/artificielle), la durée de la prise de progestatifs pré-ménopausiques (0, 0-24, >24 mois), et la prise de THM (déjà/jamais). Ces facteurs hormonaux sont donc mutuellement ajustés dans ce modèle (tableau 9).

Expositions hormonales endogènes et risque de PR

Dans les modèles 1 et 2, les facteurs reproductifs en rapport avec la ménarche, les grossesses, l'allaitement, les antécédents de maladies gynécologiques bénignes et le type de ménopause n'étaient pas associés au risque de PR incidente (annexe 15). Dans l'analyse de sensibilité, incluant un total de 961 PR, un âge à la ménarche <13 ans n'était pas significativement associée au risque de PR (vs. ≥15 ans ; HR=1,20 [IC 95% 0,9-1,5]).

Les seules expositions hormonales endogènes associées significativement au risque de PR étaient l'âge précoce à la première grossesse (<22 vs ≥27 ans ; HR=1,26 [1,0-1,6], *ptend*=0,040 pour le modèle 1), et l'âge précoce à la ménopause (≤45 vs >53 ans ; HR =1,44 [1,1-1,9], *ptend* = 0,013 pour le modèle 2) (annexe 15).

Dans le modèle 3 multi-ajusté, l'âge précoce à la première grossesse restait significativement associé à un risque accru de PR (HR=1,34 [1,0-1,7], *ptend*=0,028) (tableau 9). Dans les analyses stratifiées sur l'exposition au tabac, cette association était à la limite de la significativité chez les femmes exposées au tabac (<22 vs ≥27 ans ; HR=1,35 [0,9-1,8], *ptend*=0,052), bien que le test d'interaction avec le tabagisme ne fût pas statistiquement significatif dans la population globale (*p*=0,423 ; pour le modèle 3).

Dans ce même modèle, un âge précoce à la ménopause restait associé à un risque accru de PR incidente (≤45 vs ≥53 ans : HR=1,40 [1,0-1,9], *ptend*=0,039) (tableau 9). Le test d'interaction avec le tabagisme n'était pas statistiquement significatif (*p*=0,222). Après analyses stratifiées sur le modèle 3, cette association n'était pas significative, ni chez les femmes exposées au tabac, ni chez celles qui ne l'avaient jamais été. Néanmoins, dans le modèle 2, cette association restait statistiquement significative que chez les femmes exposées au tabac (HR= 1,54 [1,0-2,3], *ptend*=0,04), mais pas chez les non exposées

(HR=1,31 [0,8-2,1], $ptend=0,182$) (modèle 2 ajusté uniquement sur les facteurs de risque connus de PR).

Pour ces 2 facteurs hormonaux endogènes, la significativité statistique des tests de tendance linéaire pourrait traduire une relation linéaire, et donc un « effet-dose » entre l'âge à la première grossesse, l'âge à la ménopause le risque de PR, dans la population globale (tableau 9).

Expositions hormonales exogènes et risque de PR

Aucune association significative n'a été identifiée entre l'utilisation et la durée d'utilisation des contraceptifs oraux, du THM et le recours à un traitement hormonal de l'infertilité et le risque de PR incidente dans les modèles 1 et 2 (annexe 15).

Seule une durée > 24 mois d'utilisation d'un progestatif oral en pré-ménopause était inversement associée au risque de PR, dans les modèles 1 et 2, comparativement à l'absence d'utilisation (HR=0,80 [0,6-0,9], $ptend=0,044$ pour le modèle 2 ; annexe 15).

Ce résultat restait statistiquement significatif dans le modèle 3 multi ajusté : HR= 0,77 [0,6-0,9], $ptend=0,004$ (tableau 9), dans la population totale. Elle l'était également chez les femmes exposées au tabac (HR=0,80 [0,6-0,9], $ptend=0,012$), mais pas chez non exposées au tabac (HR=0,80 [0,5-1,1], $ptend=0,153$). Cependant, le HR était du même ordre que celui de la population globale, ce qui suggère un possible manque de puissance dans cette dernière sous-population (tableau 9). Le test d'interaction avec le tabagisme n'est cependant pas statistiquement significatif ($p=0,730$, modèle 3).

La significativité statistique des tests de tendance linéaire pourrait traduire une relation linéaire, et donc un « effet-dose » entre la durée des progestatifs oraux et le risque de PR, dans la population globale et les femmes exposées au tabac (tableau 9).

Des âges précoces à la 1^{ère} grossesse (<22 ans) et à la ménopause (≤45 ans) étaient associés au risque de PR

En pré-ménopause, une durée d'utilisation d'un progestatif oral seul de plus de 24 mois était inversement associée au risque de PR chez les femmes exposées au tabac

Tableau 9. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon l'âge à la première grossesse, l'âge de la ménopause et la durée de la prise de progestatifs en pré-ménopause dans le modèle multi-ajusté (analyses sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l'exposition au tabac)

	Population globale			Exposées au tabac (N=41 816)			Jamais exposées au tabac (N=36 634)		
	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)
Âge à la première grossesse (années)									
Total*	647	70 817		408	41 408		288	36 346	
<22	163	14,965	1,34 (1,0-1,7)	93	8 005	1,35 (0,9-1,8)	69	6 960	1,30 (0,9-1,9)
22-27	322	37,503	1,01 (0,8-1,2)	184	19 383	1,06 (0,8-1,4)	137	18 120	0,95 (0,7-1,3)
≥27	162	18,349	Réf.	94	10 199	Réf.	68	8 150	Réf.
<i>ptend</i>			0,028			0,052			0,318
Âge à la ménopause (années)									
Total ⁶	637	77 754		366	41 408		269	36 346	
≤45	68	6,014	1,40 (1,0-1,9)	41	3 183	1,45 (0,9-2,2)	27	2 831	1,30 (0,8-2,1)
45-53	444	53,214	1,20 (0,9-1,4)	251	28 672	1,12 (0,8-1,5)	191	24 542	1,23 (0,9-1,7)
≥53	125	18,526	Réf.	74	9 553	Réf.	51	8 973	Réf.
<i>ptend</i>			0,039			0,080			0,324
Durée de l'utilisation de progestatifs en pré-ménopause (mois)									
Total ^α	613	71 003		364	38 287		247	32 716	
0	329	34 896	Réf.	185	18 246	Réf.	143	16 650	Réf.
]0-24]	123	15 598	0,84 (0,7-1,0)	72	8 708	0,80 (0,6-1,1)	50	6 890	0,92 (0,6-1,3)
>24	114	16 385	0,77 (0,6-0,9)	70	9 078	0,80 (0,6-0,9)	44	7 307	0,80 (0,5-1,1)
<i>ptend</i>			0,004			0,012			0,153

ptend : p de tendance ; Réf. : classe de Référence. Exposition au tabac : femmes exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et/ou ayant déjà fumé; Jamais exposées au tabac : femmes jamais exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et jamais fumeuses. Les totaux ne s'additionnent pas car l'âge au début du tabagisme était manquant pour 2 femmes atteintes de PR (0,3 %). *6 988 femmes sont nulligestes dont 51 PR ; ⁶637 PR survenant après la ménopause ; ^α à partir du questionnaire de 1992 (Q2), 4 171 données manquantes pour la durée de la prise de progestatifs (dont 47 PR). Modèle 3 inclus l'âge, le tabagisme (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification), le tabagisme passif pendant l'enfance (oui/non, sauf pour la stratification), le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2, ≥Bac+3), l'indice de masse corporelle (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²), l'âge à la ménarche (<13, 13-15, ≥15 ans), le type de ménopause (naturelle/artificielle), le nombre de grossesses à terme (≤1, 2, ≥3), la prise de THM (oui/jamais), la durée d'utilisation de la contraception orale (0, 0-6, ≥6 ans), l'âge à la première grossesse, l'âge à la ménopause, et la durée de l'utilisation de progestatifs en pré-ménopause.

3.3. Expositions hormonales cumulées et risque de PR

Concernant les *durées cumulées d'exposition hormonale au cours de la vie* et le risque de PR incidente survenue après la ménopause, aucune association statistiquement significative n'était identifiée pour la durée de vie reproductive, le nombre total d'années d'ovulation et la durée cumulée d'exposition hormonale (annexe 16).

Un niveau élevé d'*exposition aux œstrogènes*, correspondant à un score composite CES compris entre 4 et 6, était inversement associé au risque de PR chez les femmes ménopausées dans tous les modèles (HR=0,37 [0,2-0,8] pour le modèle 3) comparativement à un faible niveau d'exposition (CES 0-1) (annexe 16 pour les modèles 1 et 2, tableau 10 pour le modèle 3). Dans le modèle 3, ce score était ajusté sur les facteurs de risque connus de PR et sur les facteurs de reproduction associés au risque de PR dans la cohorte E3N et non pris en compte dans le calcul de ce score (âge à la première grossesse et la prise de progestatifs oraux en pré-ménopause). L'absence de significativité statistique du test de tendance linéaire pourrait traduire une relation non linéaire, et donc l'absence d'« effet-dose » entre le niveau d'exposition aux œstrogènes et le risque de PR (tableau 10). Il est intéressant de noter que les items de ce score, analysés individuellement, n'étaient pas significativement associés à la PR post-ménopausique, à l'exception d'une tendance pour la ménopause tardive (≥ 53 vs. < 53 ans: HR= 0,80 [0,7-1,0]) (annexe 17).

Après stratification sur l'exposition au tabac, cette association n'était plus statistiquement significative quelque soit la sous population. Les faibles effectifs de la catégorie «niveau élevé», les HRs similaires à celui de la population globale, et l'élargissement des intervalles de confiance plaident pour un manque de puissance (tableau 10). A noter que le test d'interaction du score CES avec le tabagisme actif n'était pas significatif ($p=0,947$ dans le modèle multi-ajusté).



Un niveau d'exposition élevé aux hormones féminines au cours de la vie était inversement associé au risque de PR post-ménopausique



Tableau 10. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR survenant après la ménopause selon le niveau d'exposition aux œstrogènes dans le modèle multi-ajusté (analyses sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l'exposition au tabac)

	Population globale (N=78 391)			Exposées au tabac (N=41 774)			Jamais exposées au tabac (N=36 615)		
	PR (N=637)	Non-cas (N=77 754)	HR (IC 95 %)	PR (N=366)	Non-cas (N=41 408)	HR (IC 95 %)	PR (N=269)	Non-cas (N=36 346)	HR (IC 95 %)
Niveaux d'exposition aux œstrogènes au cours de la vie (CES)									
Faible [0-1]	245	23 649	Réf.	129	11 357	Réf.	115	12 292	Réf.
Moyen [2-3]	385	51 745	0,97 (0,8-1,1)	232	28 781	0,98 (0,8-1,2)	152	22 964	0,96 (0,7-1,2)
Haut [4-6]	7	2 360	0,37 (0,2-0,8)	5	1 270	0,43 (0,2-1,2)	2	1 090	0,32 (0,1-1,3)
<i>ptend</i>			0,174			0,386			0,346

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ; *ptend* : p de tendance ; Réf. : classe de Référence. CES : composite estrogen score.

Exposition au tabac : femmes exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et/ou ayant déjà fumé; Jamais exposées au tabac : femmes jamais exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et jamais fumeuses. Les totaux ne s'additionnent pas car l'âge au début du tabagisme était manquant pour 2 femmes atteintes de PR (0,3 %).

Modèle ajusté sur l'âge (comme échelle de temps), le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2, ≥Bac+3), l'IMC (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²), la durée de la prise de progestatifs pré-ménopausiques (0,]0-24[, >24 mois), l'âge à la première grossesse (<22, [22-27[, ≥27 ans), le type de ménopause (naturelle/artificielle), le tabagisme actif (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification) et le tabagisme passif pendant l'enfance (oui/non, sauf pour la stratification).

4. DISCUSSION

Dans la cohorte E3N, un jeune âge à la première grossesse (<22 ans) et à la ménopause (≤ 45 ans) augmentaient significativement le risque de PR, indépendamment des facteurs de risque connus de PR. Un niveau élevé d'exposition hormonale d'origine endogène et exogène, au cours de la vie ; ainsi qu'une durée d'utilisation des progestatifs oraux en pré-ménopause >24 mois réduisaient ce risque.

Cette partie met en perspective nos résultats avec ceux de la littérature, détaillés dans le tableau 3 de l'introduction de cette thèse.

Expositions hormonales endogènes et exogènes

L'association entre l'âge précoce à la ménopause et le risque de PR a été régulièrement décrite dans la littérature. Dans les 2 cohortes combinées de la Nurses' Health Studies (NHS), un âge précoce à la ménopause naturelle (≤ 44 ans) était associé à un risque accru de PR séronégative (HR=2,4 [1,5-4,0]) (197). Ces résultats ont été retrouvés dans d'autres études de cohortes et cas-témoins, excepté dans l'Iowa Women's Health Study (IWHS) (tableau 3) (183,186,187,197,293). Dans ces études, il est important de noter que, à l'exception de l'IWHS, les modèles de régression n'incluaient pas l'utilisation du THM comme facteur de confusion potentiel. Dans notre travail, une ménopause précoce était associée au risque de PR, même après ajustement sur la prise de THM.

Cette association était observée chez les femmes exposées au tabac au cours de leur vie (dans le modèle ajusté sur les facteurs de risque connus de PR mais pas sur les autres facteurs d'exposition hormonale). Parce que le statut immunologique (ACPA et/ou FR) n'était pas disponible pour la plupart des PR dans E3N, et compte tenu de la forte association entre l'exposition au tabac et la présence d'ACPA (308), nous pouvons considérer que l'exposition au tabac reflète le statut immunologique des PR. Ainsi, nos résultats contrastent avec ceux de la NHS et d'une étude cas-témoin suédoise retrouvant une association entre ménopause précoce et PR séronégative (187,197). Néanmoins, dans une cohorte de femmes à risque de PR (parents au premier degré d'un sujet atteint de PR), le statut post-ménopausique, et en particulier la période post-ménopausique précoce (dans les <6 ans après la ménopause) étaient associés à la positivité des ACPA. Ce résultat suggère que le déclin aigu de la fonction ovarienne pourrait contribuer à un phénomène d'auto-immunité déjà présents (lié à l'exposition au tabac et/ou à une susceptibilité génétique) et déclencher les symptômes de la PR (183).

Peu de données sont disponibles dans les cohortes sur l'impact de l'âge des grossesses sur le risque de PR. Dans les grandes cohortes nord-américaines (NHS et IWHS), un âge 'tardif' à la première ou à la dernière grossesse n'était pas associé au risque de PR (tableau 3) (184,186). Seule une cohorte danoise, retrouvait qu'un âge ≥ 30 ans au premier enfant (vs. 20-24 ans)

était inversement associé au risque de PR ($RR = 0,76 [0,7-0,8]$) (188). Dans une étude cas-témoins, avoir 22 ans ou moins à la première naissance augmentait significativement le risque de PR ($OR=2,5 [1,5-4,1]$) (191). Nos résultats sont donc cohérents avec ceux de ces deux dernières études.

Pour les autres facteurs hormonaux endogènes, les résultats de la littérature sont contradictoires. Dans notre étude, nous avons observé une tendance à l'augmentation du risque de PR en cas de ménarche précoce (dans le modèle ajusté sur l'âge uniquement, $p_{tend}=0,055$, annexe 15), ce qui est cohérent avec les données du NHS (ménarche ≤ 10 vs 12 ans, $HR=1,6 [1,1-2,4]$) (184). En revanche, deux études cas-témoins ont rapporté une diminution du risque de PR en cas de ménarche précoce (185,187). Une méta-analyse incluant trois études cas-témoins et trois cohortes a suggéré que l'allaitement serait inversement associé au risque de PR ($OR = 0,67 [0,5-0,9]$), quelle que soit sa durée totale (203). Un effet dose-réponse de la durée de l'allaitement a été retrouvé dans plusieurs études (184,187,193,195). En accord avec nos résultats, deux études n'ont pas trouvé cette association (185,186).

Dans notre cohorte, les traitements hormonaux n'étaient pas associés au risque de PR. Pour la contraception orale, nos résultats concordent avec ceux d'une méta-analyse de 7 cohortes montrant l'absence d'association entre l'utilisation d'une contraception orale et la survenue d'une PR ($OR=1,0 [0,9-1,1]$), ainsi que l'absence d'une relation « dose-effet » entre la durée d'utilisation de la contraception et le risque de PR (205). Cependant, dans cette même méta-analyse, les données combinées de 18 études cas-témoins retrouvaient un effet protecteur de l'utilisation de la CO (205), soulignant un potentiel biais méthodologique des études cas-témoins.

La diminution des niveaux d'œstrogène et de progestérone à la ménopause étant incriminée dans l'augmentation de l'incidence de la PR, l'utilisation d'un THM pourrait donc réduire ce risque (32). La littérature diverge à ce sujet entre les résultats des cohortes prospectives (184,186,197), qui montrent une augmentation du risque de PR avec l'utilisation du THM, et les études cas-témoins, qui révèlent principalement une diminution de ce risque (198,297) ou l'absence d'association (185). Concernant la durée d'utilisation du THM, une durée ≥ 8 ans (vs. jamais utilisé) était associée à une PR séropositive dans les cohortes NHS I et II (197). Cette association avec la durée du THM n'était cependant pas retrouvée dans la cohorte IWHS (186). Dans notre travail nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la prise de THM, sa durée et le risque de PR.

Les divergences observées entre études de cohorte et cas-témoins concernant les traitements hormonaux et le risque de PR s'expliquent en partie par des questions méthodologiques. Les études cas-témoins, rétrospectives, sont sujettes à des biais de rappel, à une moins bonne prise en compte des facteurs de confusion et à un manque de précision concernant l'évaluation quantitative des expositions (durée, dose). Les études de cohorte

offrent l'avantage d'une collecte prospective et précise des facteurs environnementaux avant l'apparition de la maladie et d'une population de non-cas non biaisée.

Pour la première fois, nous rapportons une association inverse entre l'utilisation de progestatifs oraux seuls en pré-ménopause et le risque de PR. En France, les progestatifs seuls étaient principalement prescrits pour des troubles gynécologiques survenant en période pré-ménopausique tels que des douleurs mammaires, des affections utérines ou ovariennes bénignes, et des menstruations irrégulières. Ce résultat confirme l'effet immunomodulateur des progestatifs sur le système immunitaire (309).

Expositions hormonales cumulées

Nous venons de voir que de nombreuses études avaient évalué l'association entre la survenue d'une PR et les facteurs reproductifs, analysés individuellement avec des résultats divergents dans la littérature. Les biais et les problèmes méthodologiques (y compris l'ajustement ou non sur le tabagisme) peuvent expliquer une partie de ces controverses.

Au cours de la vie des femmes, les événements gynécologiques et obstétricaux s'accompagnent pour certains d'une augmentation des taux d'hormones sexuelles principalement œstrogéniques (ménarche précoce, ménopause tardive, parité, THM et contraceptifs oraux) ; pour d'autres une diminution de ces taux (période post-partum, ménopause précoce, ménarche tardive, traitement par agents anti-œstrogéniques).

Ainsi, l'évaluation de ces événements cumulés au cours de la vie, ainsi que les durées totales d'exposition traduit de manière plus réaliste les expositions hormonales des femmes.

Selon nos résultats, les durées cumulées d'expositions hormonales endogènes et exogènes ne semblent pas avoir d'impact sur le risque de PR post-ménopausique. Ceci est cohérent avec la littérature. En effet, dans la cohorte nord américaine IWHS et une cohorte de pré-PR (SCREEN-RA), le nombre d'années d'ovulation et la durée de la vie fertile n'étaient pas associés au risque de développer une PR, quel que soit son statut immunologique (183,186). Par contre, une longue durée d'années d'ovulation semblait être associée avec une diminution du risque de PR séronégative [HR=0,4 [0,1-0,8] pour une durée ≥24 ans comparativement à <24 ans], uniquement dans la cohorte NHSII (résultat non confirmé dans la cohorte NHS I et dans les 2 cohortes combinées) (197).

Nos résultats suggèrent, pour la première fois, qu'un haut niveau d'exposition aux hormones féminines au cours de la vie est inversement associé au risque de PR post-ménopausique. Dans notre travail, le CES est composé de 6 items (ménarche précoce, parité élevée, hystérectomie, ménopause tardive, prise de CO, et prise de THM) et dérive du score décrit dans de précédentes études (304–306).

Dans la cohorte E3N, seule une ménopause tardive était inversement associée et de manière marginale à la PR (HR=0,80 [0,7-1,0]), tandis qu'une ménarche précoce, une parité élevée,

les traitements hormonaux et un antécédent d'hystérectomie n'étaient pas significativement associés (annexe 17) (298). De même aucun de ces événements et traitements hormonaux n'est associé de manière reproductible au risque de développer une PR dans la littérature. Néanmoins, certains facteurs inclus dans ce score (âge tardif à la ménopause, âge précoce à la ménarche et parité) sont inversement associés au risque de PR dans certaines études (35,183,184,202,310). En revanche, les traitements hormonaux (THM et CO) sont rarement associés à la PR dans la littérature (35,186,197,205). Ainsi, ces facteurs ne semblent pas avoir un impact individuel important sur le risque de PR. Ces observations et nos résultats soutiennent notre hypothèse initiale selon laquelle une l'exposition cumulée aux hormones sexuelles pourrait jouer un rôle plus important, dans la physiopathologie de la PR, que les événements individuels.

Dans une publication récente, un niveau élevé de CES était inversement associé au risque de syndrome de Sjögren primaire (304). La PR et le syndrome de Sjögren primaire partagent des caractéristiques communes : une prédominance féminine avec un pic d'incidence autour de la ménopause et la participation des lymphocytes B dans leur physiopathologie. Les souris déficientes en aromatasé développent spontanément une maladie auto-immune lymphoproliférative de type Sjögren, par inhibition de la conversion des androgènes en œstrogènes et donc un déficit en cette hormone (311). Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) et les inhibiteurs de l'aromatase prescrits aux femmes atteintes d'un cancer du sein sont associés à un risque accru de PR (312). Caprioli *et al.* ont signalé une augmentation de 60 % du risque de PR chez les femmes atteintes d'un cancer du sein traitées par des inhibiteurs de l'aromatase par rapport aux femmes ayant reçu du tamoxifène (SERM se liant de manière compétitive aux récepteurs œstrogéniques), témoignant d'un effet anti-œstrogénique plus marqué des anti-aromatases que des SERM (200). Ces données renforcent nos résultats.

D'un point de vue plus fondamental, de faibles niveaux d'œstrogènes circulants pourraient faciliter l'apparition de maladies auto-immunes en particulier de PR en augmentant la synthèse et l'action de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6 et le TNF α . Néanmoins, l'impact de ces variations hormonales semble dépendre de la période de la vie reproductive à laquelle auquel elles surviennent, et des autres hormones sexuelles, en particulier la progestérone. En effet, l'influence des œstrogènes sur l'immunité au cours de la vie semble être complexe : les œstrogènes pourraient avoir des effets à la fois stimulants et inhibiteurs sur le système immunitaire en fonction des concentrations sériques et de la période de vie (reproductive, pré-ménopausique ou post-ménopausique) (183). D'autres facteurs peuvent aussi intervenir : les co-expositions avec d'autres facteurs de risque telles que le tabagisme et l'excès de tissu adipeux, le phénotype de la PR et la susceptibilité génétique (32,183,194).

CHAPITRE IV MESURES ANTHROPOMETRIQUES ET RISQUE DE PR

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte

Un excès de tissu adipeux est associé à un risque accru de maladies inflammatoires chroniques telles que les maladies auto-immunes et certains cancers (207,220).

Plusieurs études de cohorte et de cas-témoins ont suggéré que le surpoids et l'obésité étaient associés au risque de PR, principalement chez les femmes et pour les PR séronégatives (185,186,234,245,313). Elles sont détaillées dans l'introduction de cette thèse (tableau 5).

Dans toutes ces études, seul l'indice de masse corporelle (IMC) était utilisé pour mesurer l'excès de tissu adipeux. Cet indice présente une bonne corrélation linéaire avec le pourcentage de graisse corporelle mais ne tient pas compte de la composition corporelle et de la répartition du tissu graisseux (212).

D'autres mesures anthropométriques, telles que les tours de taille et de hanche, reflètent mieux la distribution du tissu adipeux, notamment la graisse viscérale (210,214). La morphologie (ou silhouette) pourrait être aussi une mesure intéressante, car elle fournit à la fois des informations sur la quantité de graisse corporelle et sa distribution (260). L'impact de la silhouette à différents âges et son évolution au cours de la vie sur le risque de développer une PR n'ont jamais été évalués.

1.2. Objectifs

Les objectifs de cette 2^{ème} partie de thèse sont d'étudier l'association entre les mesures anthropométriques usuelles, les silhouettes, leurs trajectoires et le risque de développer une PR dans la cohorte de femmes françaises E3N :

Objectif 1 : étude des associations entre mesures anthropométriques et risque de PR.

Objectif 2 : étude des associations entre les silhouettes à différents âges et leurs trajectoires et risque de PR.

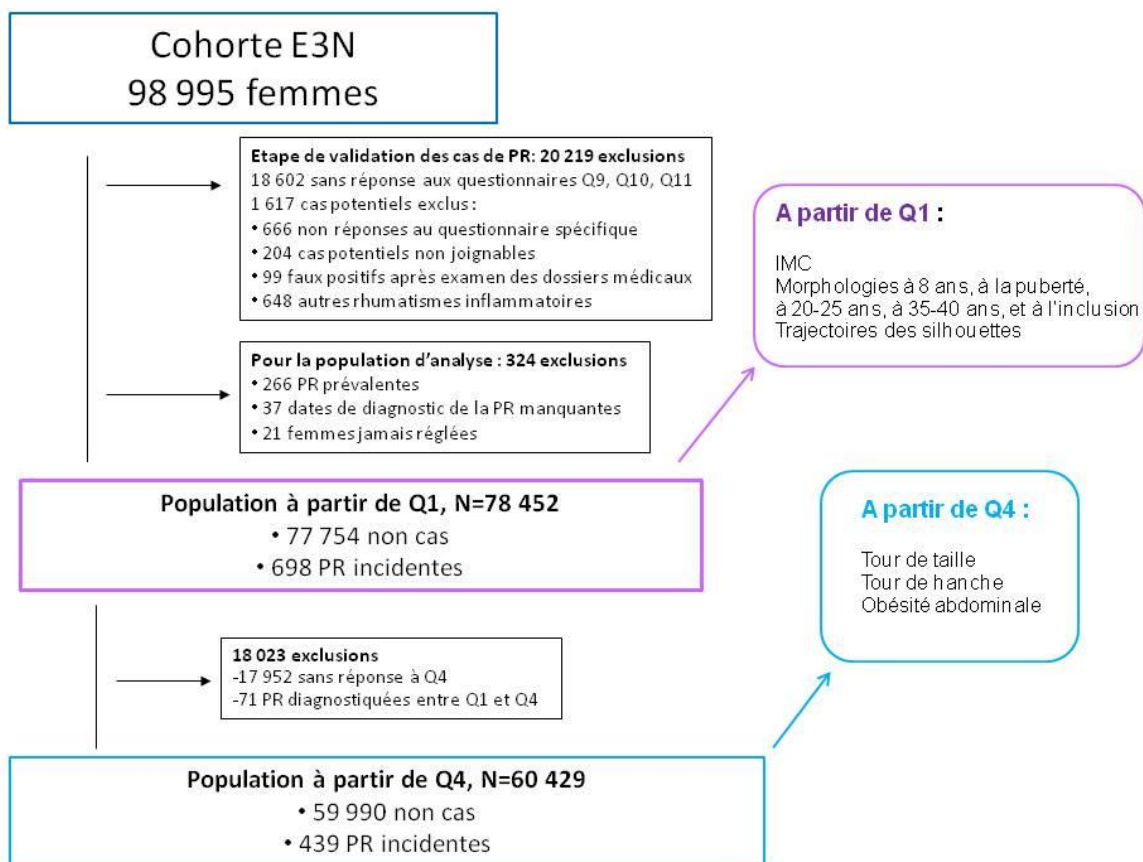
Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique dans *Nutrients* (annexe 21) (314).

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Populations d'analyse

La population globale comprenait 78 452 femmes, dont 698 cas incidents de PR. Le suivi total à partir de Q1 était de 1 865 213 femmes-années. Pour les analyses initiées à Q4 (tours de taille et de hanche), la population comprenait 60 429 femmes dont 439 PR incidentes (figure 23).

Figure 23. Diagramme de flux des populations d'analyse pour les mesures anthropométriques



2.2. Données analysées

Elles sont détaillées dans le CHAPITRE II (Matériels et Méthodes). En résumé,

a) Mesures anthropométriques

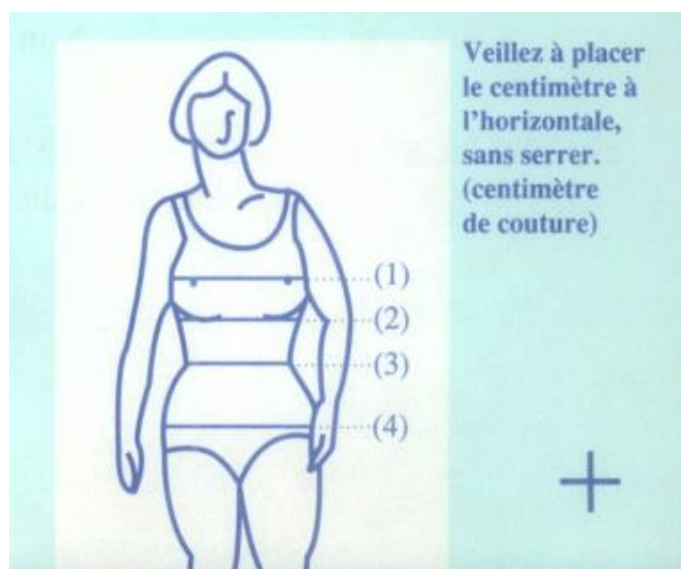
Au recrutement et à chaque questionnaire de suivi il était demandé aux femmes de fournir leur poids actuel en kilogrammes. La taille actuelle a été recueillie à Q1, Q4 et de Q6 à Q11

(annexe 3). Une taille unique a été créée sur l'ensemble du suivi pour calculer l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m^2) à chaque questionnaire. L'IMC a été ensuite classé selon les catégories distinguées par l'OMS : $< 18,5$ (insuffisance pondérale), $[18,5-25[($ normal), $[25-30[($ surpoids) et $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité).

Les tours de taille et de hanches auto-déclarés, et mesurés selon des instructions précises, ont été recueillis à Q4, et de Q7 à Q11. Le tour de taille était défini comme la plus petite circonférence entre la base des côtes et le point le plus large de la crête iliaque, tandis que le tour de hanche était défini comme la plus grande circonférence sous l'ombilic (figure 24).

Le rapport taille/hanche a ensuite été calculé en divisant le tour de taille/le tour de hanche. L'obésité abdominale a été évaluée selon deux définitions différentes de l'OMS pour les femmes : un tour de taille $> 88 \text{ cm}$ ou un rapport tour de taille/ tour de hanche $> 0,85$ (213).

Figure 24. Dessin figurant dans les questionnaires et expliquant les modalités de mesure des tours de taille et de hanche



- (1) tour de poitrine à la pointe des seins
- (2) tour de poitrine à la base des seins
- (3) tour de taille
- (4) tour de hanche

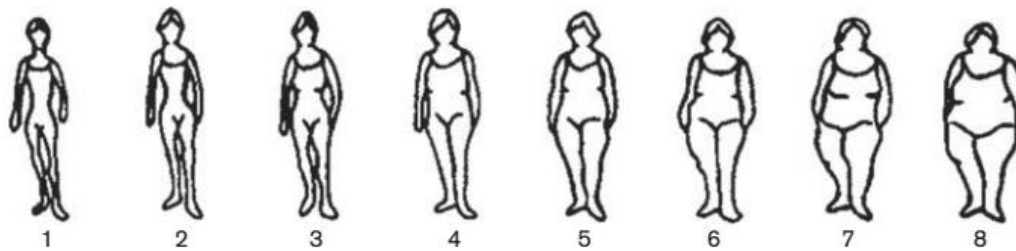
Silhouettes à différents âges de la vie. Dans le premier questionnaire en 1990, les femmes ont été invitées à indiquer quel dessin parmi la série des huit silhouettes de Sørensen décrivait le mieux leur silhouette vers l'âge de 8 ans, à la puberté, à 20-25 ans, à 35-40 ans et à l'inclusion dans la cohorte (correspondant à la période autour de la ménopause) (figure 25) (260). Ces huit silhouettes représentent toutes les morphologies possibles de la maigreur à l'obésité. Elles ont été précédemment validées dans la population E3N (252,315,316).

Pour chaque âge, nous avons regroupé ces silhouettes en trois morphologies (mince, moyenne et large) en utilisant une classification différente selon la période de vie (figure 26) (252).

Figure 25. Recueil des silhouettes à différents âges telles que présentées dans le 1^{er} questionnaire

14 À L'AIDE DES DESSINS, INDIQUEZ VOTRE MORPHOLOGIE
(SI VOUS HÉSITEZ ENTRE 2 DESSINS, NOIRCISSEZ LES DEUX CASES CORRESPONDANTES)

	1	2	3	4	5	6	7	8
AUTOUR DE 8 ANS	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
À LA PUBERTÉ	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
AUTOUR DE 20-25 ANS	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
AUTOUR DE 35-40 ANS	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
ACTUELLE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Figure 26. Classification des morphologies (mince, moyenne, large) selon les âges en utilisant les silhouettes recueillies au 1^{er} questionnaire (252,260)

Morphologies	Mince	Moyenne	Large
A 8 ans	1	2	≥3
A la puberté	≤2	3	≥4
A 20-25 ans	≤2	3	≥4
A 35-40 ans	≤2	3	≥4
A la péri-ménopause	≤3	4	≥5

Les trajectoires des silhouettes de l'enfance au recrutement dans la cohorte ont été construites à l'aide de l'approche de Nagin *et al.* pour la modélisation des trajectoires par groupe (317–320). Cette méthode permet de distinguer, au sein d'une population, des groupes de sujets homogènes dont l'évolution de la morphologie au cours du temps est similaire. Les individus sont donc assignés au groupe auquel ils ont une plus grande probabilité d'appartenir, c'est-à-dire à la trajectoire qui correspond le mieux à leur évolution.

Six trajectoires de morphologie ont ainsi été construites et déjà décrites dans 2 travaux sur le diabète de type 2 et la dépression au sein de la cohorte E3N (315,321). Cette méthode a été mise en œuvre avec la procédure « Proc TRAJ » de SAS 9.4. (317,322).

La validité des mesures anthropométriques auto-déclarées se pose. Une étude de validation des mesures anthropométriques dans la cohorte E3N a été publiée par Tehard *et al* (316). Elle confirme la validité des mesures auto-déclarées. En résumé, pour 152 femmes de la cohorte, les mesures anthropométriques ont été auto-rapportées et mesurées par un technicien qualifié, servant de références. Les corrélations étaient élevées pour le poids ($r=0,94$), la taille ($r=0,89$), le tour de hanche ($r=0,90$), le tour de taille ($r=0,79$), l'IMC ($r=0,92$) et la silhouette à l'inclusion dans E3N ($r=0,85$). Pour cette dernière, la différence entre la silhouette rapportée par les femmes et celle déclarée par le technicien était ≤ 1 dessin pour 90 % des sujets. De plus les corrélations entre L'IMC et la silhouette à l'inclusion était de 0,77 pour les mesures auto-rapportées et de 0,87 pour les mesures du technicien (316). Ces résultats sur la cohorte E3N confirmaient les précédentes données publiées sur la validité des mesures anthropométriques, en particulier des silhouettes auto-déclarées (323,324).

b) Autres covariables

Le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2, $\geq$ Bac+3), le tabagisme passif (pendant l'enfance et/ou l'âge adulte), l'activité physique (équivalents métaboliques de tâche en heures par semaine), l'âge à la ménarche, et le nombre de grossesses à terme ont été recueillis à Q1 (52,53,298). Le statut tabagique (ancien, actuel et jamais fumeur) ont été recueillis à partir de Q1 (variables dépendantes du temps).

2.3. Analyses statistiques

Elles sont détaillées dans le CHAPITRE II (Matériels et Méthodes).

a) Analyses descriptives

Les caractéristiques de la population d'analyse sont présentées sous forme de moyennes (écart-type [ET]) pour les variables continues et d'effectifs (%) de chaque catégorie pour les variables catégorielles.

b) Modèles de régression de Cox

Le suivi des femmes a commencé à la date de réponse au 1^{er} questionnaire (pour l'IMC, les morphologies et les trajectoires des silhouettes) ou à celle du 4^{ème} questionnaire (pour les 2 définitions de l'obésité abdominale), selon le questionnaire de 1^{er} recueil des données. Les

participantes contribuaient ensuite en personnes-années jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic de PR, la date du dernier questionnaire complété (pour les femmes décédées ou perdues de vue) ou la date de fin de suivi (décembre 2014, Q11).

Les rapports de risque instantanés (Hazard Ratio) et les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide de modèles de régression proportionnelle de Cox avec l'âge comme échelle de temps et stratification selon l'année de naissance ("avant 1930", "1930-1935", "1935-1940", "1940-1945" et "1945-1950").

Lorsque cela était pertinent, nous avons effectué des tests de tendance linéaire en utilisant un score ordinal pour chaque exposition. En outre, le tabagisme étant un facteur de risque majeur de PR séropositive, nous avons recherché une interaction entre les variables d'intérêt et le statut tabagique, et stratifié nos analyses en fonction de l'exposition au tabac (tabagisme passif pendant l'enfance et/ou tabagisme actif à l'âge adulte).

- Analyses principales

Les analyses principales ont porté sur la population totale (à partir de Q1 ou Q4 selon la date du 1^{er} recueil de la variable d'intérêt).

Le choix des covariables introduites dans les modèles de Cox était basé sur les données de la littérature et les résultats déjà obtenus dans la cohorte E3N concernant les expositions associées au risque de développer une PR (35,52,53,298).

Ainsi pour les analyses principales, trois modèles sont présentés ici :

- Modèle 1 : ajusté sur l'âge,
- Modèle 2 : modèle 1 ajusté sur les facteurs de risque connus de la PR, tels que le tabagisme actif, le tabagisme passif pendant l'enfance et/ou l'âge adulte, le niveau d'éducation et l'IMC (sauf lorsque la variable d'intérêt était l'IMC),
- Modèle 3 (multi-ajusté) : modèle multi-ajusté incluait les mesures anthropométriques (significativement associées au risque de PR dans les modèles 1 et 2) ajustées sur les facteurs de confusion potentiels du modèle 2, auxquels s'ajoutaient l'âge à la ménarche, l'âge à la ménopause, le nombre de grossesses à terme et l'activité physique.

- Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité consistaient à un ajustement supplémentaire sur les apports énergétiques journaliers, variable élaborée à partir du questionnaire alimentaire adressé aux participantes avec le 3^{ème} questionnaire (1993). Il est détaillé dans la CHAPITRE II (Matériels et Méthodes). Ces analyses ont été appliquées aux mesures anthropométriques significativement associées au risque de PR dans les analyses principales.

La population pour ces analyses de sensibilité était donc restreinte aux femmes ayant complété ce questionnaire alimentaire et le suivi débute à Q3.

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des populations d'analyse

Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 11.

La population totale comprenait 78 452 femmes âgées de 49 ans en moyenne au moment du recrutement, pour un suivi total de 1 865 213 femmes-années, à partir de Q1. Cette population comprenait 698 cas incidents de PR survenues après 1990 (figure 23). La population d'analyse à partir de Q4 comprenait 60 429 femmes dont 439 PR incidentes (figure 23).

La construction des trajectoires des silhouettes a concerné 77 552 femmes (dont 687 PR incidentes) de la population totale (900 femmes ont été exclues du fait de données manquantes pour les silhouettes). Elles ont été construites à partir des silhouettes à différents âges déclarées à Q1 (figure 25).

Six trajectoires de silhouettes de la puberté à la péri-ménopausique ont été obtenues et définies comme suit : " silhouette constamment mince", " silhouette moyenne à la puberté puis forte diminution après la puberté ", " silhouette large à la puberté puis diminution après la puberté ", " silhouette constamment moyenne", " silhouette au dessus de la moyenne", et " silhouette constamment large" (figure 27).

La trajectoire la plus fréquente était celle des femmes avec une silhouette large à la puberté puis une réduction constante de celle-ci jusqu'à la période de la péri-ménopause (25,7%, en noir). Les trajectoires de silhouette constamment moyenne (rose) et au dessus de la moyenne (orange) représentaient 15,7% et 19,3%, respectivement. Les trajectoires extrêmes, silhouette constamment mince (vert) et constamment large (rouge) représentaient 16,1% et 5,7% de la population, respectivement.

Figure 27. Trajectoires des silhouettes de la puberté jusqu'à la péri-ménopause dans la cohorte E3N

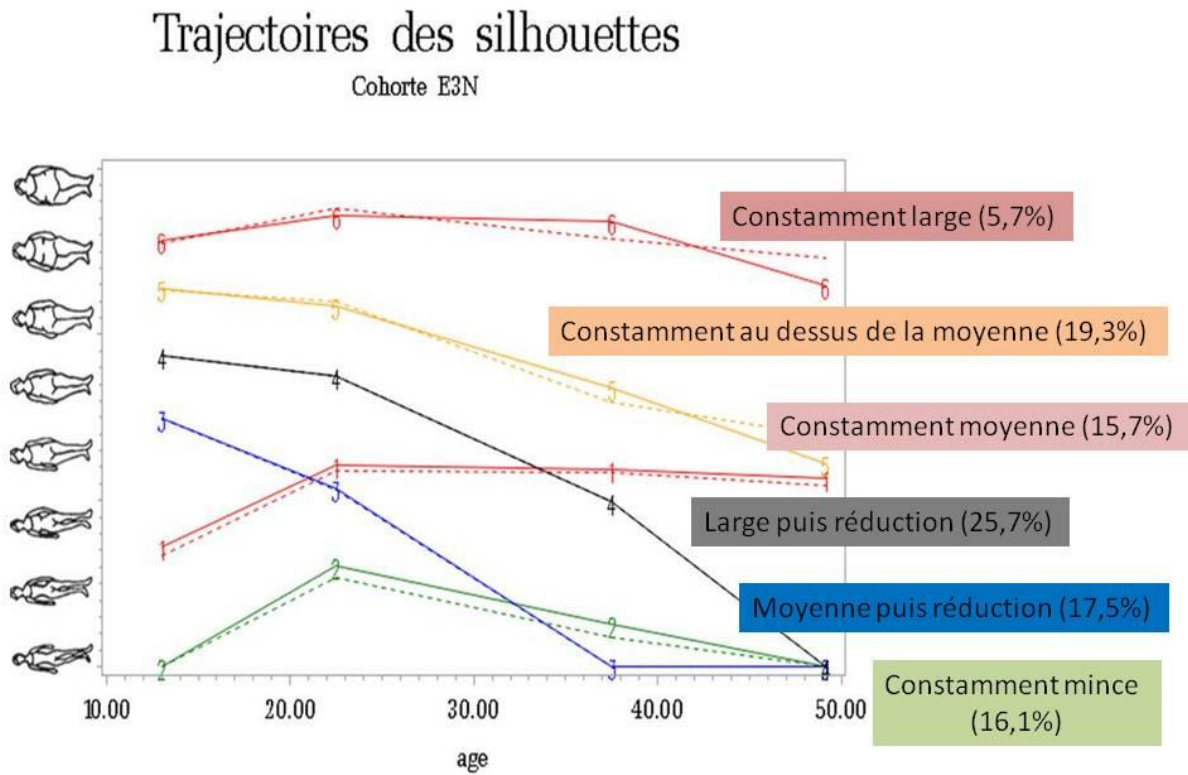


Tableau 11. Caractéristiques générales, reproductives et anthropométriques dans la cohorte E3N, dans la population globale et pour les PR incidentes

		POPULATION GLOBALE (N=78 452)	PR INCIDENTES (N=698)
CARACTERISTIQUES GENERALES			
Âge (en années)		49,0 (±6,4)	49,0 (±6,2)
Année de naissance	Avant 1930	4 877 (6,2)	39 (5,6)
	1930-1935	9 421 (12,0)	114 (16,3)
	1935-1940	15 025 (19,1)	146 (21)
	1940-1945	19 600 (25,0)	191 (27,4)
	1945-1950	29 528 (37,7)	208 (29,8)
Tabagisme actif*	Jamais	42 394 (54,0)	350 (50,1)
	Passé	24 938 (31,8)	228 (32,7)
	Actuel	11 120 (14,2)	120 (17,2)
Tabagisme passif pendant l'enfance et/ou l'âge adulte			
	Non	32 216 (41,1)	256 (36,7)
	Oui	46 236 (58,9)	442 (63,3)
Activité physique (MET.h / semaine)		42,9 (±20,9)	43,2 (±21,1)
Niveau d'étude	<Bac	11 693 (15,0)	125 (17,9)
	Bac-Bac+2	39 639 (50,5)	351 (50,3)
	≥ Bac+3	27 120 (34,6)	222 (31,8)
Apports énergétiques alimentaires journaliers (kcal/j) ^λ			
		2227,1 (614,6)	2247,9 (710,2)
VIE REPRODUCTIVE			
Âge à la ménarche (en années)		12,8 (±1,4)	12,7 (±1,4)
Nombre de grossesses à terme		2,0 (±1,1)	1,9 (±1,2)
Âge à la ménopause chez les femmes ménopausées à Q1 (en années) (N=30 360)			
		48,9 (±4,6)	48,2 (±5,0)
MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES (à partir de Q1 ou Q4 selon les données)			
Morphologie à 8 ans	Mince	40 023 (51,0)	364 (52,1)
	Moyenne	15 578 (19,8)	126 (18,0)
	Large	18 234 (23,2)	156 (22,3)
	Manquant	4 617 (5,9)	52 (7,4)
Morphologie à la puberté	Mince	40 817 (52,0)	332 (47,5)
	Moyenne	18 082 (23,0)	179 (25,6)
	Large	16 131 (20,6)	147 (21,0)
	Manquant	3 422 (4,4)	40 (5,7)

Tableau 11 (suite)		POPULATION GLOBALE	PR INCIDENTES
MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES (à partir de Q1 ou Q4 selon les données)			
Morphologie à 20-25 ans	Mince	39 663 (50,5)	345 (49,4)
	Moyenne	25 615 (32,6)	215 (30,8)
	Large	10 650 (13,6)	108 (15,5)
	Manquant	2 524 (3,2)	30 (4,3)
Morphologie à 35-40 ans	Mince	24 570 (31,3)	184 (26,4)
	Moyenne	32 289 (41,2)	266 (38,1)
	Large	18 958 (24,2)	215 (30,8)
	Manquant	2 635 (3,3)	33 (4,7)
Morphologie à l'inclusion (péri-ménopause)	Mince	45 077 (57,4)	359 (51,4)
	Moyenne	20 241 (25,8)	200 (28,6)
	Large	9 948 (12,7)	110 (15,7)
	Manquant	3 186 (4,1)	29 (4,1)
Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause ^a			
	Constamment mince	12 516 (16,1)	101 (14,7)
	Silhouette moyenne à la puberté puis forte diminution	13 591 (17,5)	114 (16,6)
	Large silhouette à la puberté puis diminution	19 932 (25,7)	152 (22,1)
	Constamment moyenne	12 142 (15,7)	119 (17,3)
	Silhouette constamment au dessus de la moyenne	14 976 (19,3)	150 (21,8)
	Silhouette constamment large	4 395 (5,7)	51 (7,4)
IMC à Q1 (kg/m ²)*	< 18,5	3 280 (4,2)	27 (3,8)
	[18,5-25[	62 693 (79,9)	540 (77,3)
	[25-30[	10 455 (13,3)	111 (15,9)
	≥ 30	2 024 (2,6)	24 (3,4)
Obésité abdominale en fonction du tour de taille à Q4 ^{δ,†}			
	Non	53 330 (68,0)	405 (63,6)
	Oui	5 059 (6,4)	46 (7,2)
Obésité abdominale selon le rapport tour de taille/tour de hanche à Q4 ^{δ,β}			
	Non	51 592 (65,8)	395 (62,0)
	Oui	6 606 (8,4)	53 (8,3)

Données qualitatives exprimées en moyenne (±écart-type), données qualitatives exprimées en effectifs (%). PR : polyarthrite rhumatoïde, IMC : indice de masse corporelle, MET.h / semaine: activité physique en heures par semaine, Kcal : kilocalories. *variables dépendantes du temps à partir de 1990 (Q1). ^λ issu du questionnaire alimentaire recueilli en 1993 (Q3) incluant 64 125 femmes (3049 données manquantes, 4,5%) dont 504 PR (41 PR avec données manquantes, 7,5%).^α La population incluait 77 552 femmes dont 687 PR incidentes, 900 femmes ont été exclues des analyses en raison de données manquantes concernant les silhouettes de la puberté au recrutement. ^δ variables dépendantes du temps recueillies à partir de 1995 (Q4) incluant 60 429 femmes ayant répondu à Q4. [†] Définition selon l'OMS: tour de taille >88 cm chez la femme. ^β Définition selon l'OMS: rapport tour de taille/tour de hanche>0.85 chez la femme.

3.2. Analyses principales

Le tableau 12 donne les résultats des modèles 1 et 2 pour toutes mes mesures anthropométriques. Les tableaux 13 et 14 résument les résultats des modèles 3 multi-ajustés pour l'obésité et les morphologies, les trajectoires des silhouettes, respectivement.

a) Obésité et risque de PR

L'obésité a été évaluée selon les 3 définitions de l'OMS : un IMC ≥ 30 kg/m², un tour de taille > 88 cm et un rapport tour de taille/tour de hanche > 0.85 ; ces 2 dernières définitions caractérisant l'obésité viscérale.

L'obésité, définie par un IMC ≥ 30 kg/m², était significativement associée au risque de PR (HR=1,33 [1,0-1,8], *ptend*=0,026) dans le modèle ajusté sur l'âge, en prenant comme référence un IMC normal compris entre 18,5 et 25 kg/m² (tableau 12). Cette association restait significative après ajustement sur l'exposition au tabac (HR=1,30 [1,0-1,7], *ptend*=0,044), mais ne l'était plus dans le modèle multi-ajusté (incluant les facteurs de reproduction), pour l'ensemble de la population (HR=1,26 [0,9-1,6]), comme chez les femmes exposées au tabac (HR=1,35 [0,9-1,9]) et les femmes non exposées (HR=1,15 [0,7-1,8]) (*p d'interaction avec le tabagisme* =0,318) (tableau 13).

L'obésité abdominale, définie par un tour de taille > 88 cm, était significativement associée à la PR dans tous les modèles (HR= 1,23 [1,0-1,5], *p*=0,034, dans le modèle multi-ajusté) (tableaux 12 et 13). L'association n'était pas statistiquement significative dans les analyses stratifiées (tableau 13).

Cependant, pour ces 2 définitions de l'obésité (selon l'IMC et le tour de taille), nous remarquons que les rapports de risque instantanés sont supérieurs à 1 dans la population exposée au tabac (HR=1.35 [0,9-1,9] et HR=1,32 [0,9-1,8], respectivement) sans atteindre cependant la significativité, sans doute par manque de puissance.

L'obésité abdominale selon définition du rapport taille/hanche n'était pas associée au risque de développer une PR dans les modèles 1 et 2 (tableau 12).

L'obésité, définie par l'IMC, était significativement associée au risque de PR mais de manière inconstante dans les modèles ajustés.
L'obésité abdominale, définie par un tour de taille >88 cm, était constamment associée au risque de survenue de PR, dans les différents modèles.

Tableau 12. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les données anthropométriques

	PR	Non-cas	MODELE 1	HR (IC95 %)		
				<i>ptend</i>	MODELE 2	<i>ptend</i>
Indice de masse corporelle de Q1 à Q11 (kg/m²)*						
<18,5	17	2 874	0,76 (0,5-1,4)	0,026	0,76 (0,4-1,4)	0,044
[18,5-25[	455	49 253	Réf.		Réf.	
[25-30[	171	19 690	1,10 (0,9-1,3)		1,10 (0,9-1,3)	
≥ 30	55	5 937	1,33 (1,0-1,8)		1,30 (1,0-1,7)	
Obésité abdominale selon le tour de taille*†						
≤88 cm	300	34 976	Réf.		Réf.	
>88 cm	139	15 582	1,30 (1,0-1,6)		1,23 (1,0-1,5)	
Obésité abdominale selon le rapport tour de taille/ tour de hanche*†						
≤0,85	285	29 942	Réf.		Réf..	
>0,85	153	19 807	1,04 (0,8-1,3)		1,0 (0,8-1,2)	
Morphologie à 8 ans						
Mince	364	39 659	Réf.	0,582	Réf.	0,483
Moyenne	126	15 452	0,91 (0,7-1,1)		0,91 (0,7-1,1)	
Large	156	18 078	0,96 (0,8-1,1)		0,95 (0,8-1,1)	
Morphologie à la puberté						
Mince	332	40 485	Réf.	0,079	Réf.	0,136
Moyenne	179	17 903	1,23 (1,0-1,5)		1,22 (1,0-1,5)	
Large	147	15 984	1,15 (0,9-1,4)		1,12 (0,9-1,4)	
Morphologie à 20-25 ans						
Mince	345	39 318	Réf.	0,252	Réf.	0,437
Moyenne	215	25 400	0,98 (0,8-1,2)		0,97 (0,8-1,1)	
Large	108	10 542	1,18 (0,9-1,5)		1,14 (0,9-1,5)	
Morphologie à 35-40 ans						
Mince	215	24 355	1,04 (0,9-1,2)	0,246	1,07 (0,9-1,3)	0,729
Moyenne	266	32 023	Réf.		Réf.	
Large	184	18 774	1,18 (1,0-1,4)		1,13 (0,9-0,4)	
Morphologie à la péri-ménopause						
Mince	359	44 718	Réf.	0,005	Réf.	0,064
Moyenne	200	20 041	1,20 (1,0-1,4)		1,17 (0,9-1,4)	
Large	110	9 838	1,32 (1,1-1,6)		1,26 (0,9-1,6)	
Trajectoires des silhouettes au cours de la vie (de la puberté à la péri-ménopause) ^α						
Silhouette constamment mince	101	12 415	Réf.		Réf.	
Silhouette moyenne à la puberté puis forte diminution	114	13 477	1,04 (0,8-1,4)	0,012	1,05 (0,8-1,4)	0,103
Large silhouette à la puberté puis diminution	152	19 780	1,01 (0,8-1,3)		1,0 (0,8-1,3)	
Silhouette constamment moyenne	119	12 023	1,15 (0,9-1,5)		1,11 (0,8-1,5)	
Silhouette constamment au dessus de la moyenne	150	14 826	1,24 (0,9-1,6)		1,20 (0,9-1,6)	
Silhouette constamment large	51	4 344	1,42 (1,0-2,0)		1,31 (0,9-1,9)	

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ; ptend : p de tendance ; Réf. : classe de référence. *L'IMC, le statut tabagique et l'obésité abdominale étaient des variables dépendantes du temps.

^a La population incluait 77 552 femmes dont 687 PR incidentes, 900 femmes ont été exclues des analyses en raison de données manquantes de toutes les silhouettes de la puberté au recrutement.

[†] À partir du questionnaire de 1995 (Q4), puis mis à jour aux questionnaires Q7, Q9, Q10, Q11, et selon les valeurs seuils recommandées par l'OMS pour les femmes : le tour de taille était >88 cm ou le rapport tour de taille/tour de hanche >0,85. Au cours du suivi, 9 433 femmes (15,6%) ont au moins une donnée manquante pour l'obésité abdominale selon le tour de taille, et 10 243 (16,9%) ont au moins une donnée manquante pour l'obésité abdominale selon le rapport tour de taille sur tour de hanche.

Le modèle 1 est ajusté à l'âge. Le modèle 2 est ajusté sur l'âge, le tabagisme (passé/actuel/jamais), le tabagisme passif pendant l'enfance et/ou l'âge adulte (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3), et l'indice de masse corporelle de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m², à l'exception du modèle évaluant l'IMC comme variable d'intérêt).

Tableau 13. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon l'IMC ou l'obésité abdominale (modèles multi-ajustés, analyses sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l'exposition au tabac)

Indice de masse corporelle (IMC en kg/m²)*									
IMC<18,5 IMC= [18,5-25[IMC= [25-30[IMC ≥ 30 <i>ptend</i>	Population globale (N=78 452)			Exposées au tabac (N=41 816)			Jamais exposées au tabac (N=36 634)		
	PR	Non-cas	HR (IC95 %)	PR	Non-cas	HR (IC95 %)	PR	Non-cas	HR (IC95 %)
	17	2 874	0,75 (0,5-1,2)	10	1 575	0,73 (0,4-1,4)	7	1 299	0,80 (0,4-1,7)
	455	49 253	Réf.	266	26 091	Réf.	187	23 162	Réf.
	171	19 690	1,10 (0,9-1,3)	97	10 448	1,10 (0,8-1,3)	74	9 242	1,10 (0,8-1,4)
	55	5 937	1,26 (0,9-1,5)	35	3 294	1,35 (0,9-1,9)	20	2 643	1,15 (0,7-1,8)
			0,055			0,074			0,348
Obésité abdominale (tour de taille > 88 cm)*,†									
Non 									

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%), IMC : indice de masse corporelle ; *ptend* : p de tendance ; Réf. : classe de Référence.

Exposition au tabac : femmes exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et/ou ayant déjà fumé ; Jamais exposées au tabac : femmes jamais exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et jamais fumeuses. Les totaux ne s'additionnent pas car l'âge au début du tabagisme était manquant pour 2 femmes atteintes de PR (0,3 %).

*Variables dépendantes du temps. [†] À partir du questionnaire de 1995 (Q4), mis à jour aux questionnaires Q7, Q9, Q10, Q11, selon les valeurs seuils recommandées par l'OMS pour les femmes et incluant 627 PR. Dans la population globale, 9 432 femmes (15,6%) ont au moins une donnée manquante pour leur tour de taille au cours du suivi. Chez les femmes exposées au tabac 5 084 femmes (15,7%) avaient au moins une donnée manquante pour leur tour de taille au cours du suivi. Chez les femmes non exposées au tabac 4 226 femmes (15,0%) avaient au moins une donnée manquante pour leur tour de taille au cours du suivi.

Les modèles multi-ajustés sont stratifiés sur l'année de naissance et incluent l'âge, le tabagisme (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification), le tabagisme passif pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2, ≥Bac+3), l'activité physique de base en MET.h / semaine (en quartiles), l'âge à la ménarche (<13, 13-15, ≥15 ans), l'âge à la ménopause (≤45, 45-53, ≥53 ans), le nombre de grossesses à terme (≤1, 2, ≥3), l'IMC (<18,5, 18,5-25, 25-30, ≥30), et l'obésité abdominale. Dans le modèle multi-ajusté évaluant l'IMC comme variable d'intérêt, l'obésité abdominale (tour de taille >88 cm) n'est pas incluse dans le modèle car son recueil a débuté à Q4.

b) Morphologies, trajectoires des silhouettes et risque de PR*Morphologies par âge*

Les morphologies à 8, 20-25 et 35-40 ans n'étaient pas associées au risque de développer une PR (tableau 12).

Pour la morphologie à la puberté et celle à l'inclusion, les résultats, détaillés ci-dessous, montrent un impact sur le risque de PR dans les modèles 1 et 2. Le modèle multi-ajusté comprend, outre les variables d'ajustement incluant le tabac et l'IMC, ces morphologies à 2 temps de la vie.

Dans les différents modèles, une morphologie moyenne à la puberté augmentait marginalement le risque de PR, indépendamment de l'IMC, de l'exposition au tabac, et de la morphologie à la période de la péri-ménopause, comparativement à une morphologie mince (HR=1,22 [1,0-1,5] dans le modèle multi-ajusté) (tableaux 12 et 14). Dans les analyses stratifiées sur l'exposition au tabac, cette association restait marginale chez les femmes non exposées au tabac (HR= 1,30 [1,0-1,7]), *p d'interaction avec le tabagisme* =0,818) (tableau 14). L'absence de significativité statistique des tests de tendance linéaire pourrait traduire une relation non linéaire, et donc l'absence d'« effet-dose » entre morphologie à la puberté et risque de PR (tableaux 12 et 14).

Concernant la morphologie en péri-ménopause, une association était retrouvée après ajustement sur l'âge pour une morphologie moyenne ou large, comparativement à une morphologie mince (respectivement HR=1,20 [1,0-1,4] et HR=1,32 [1,1-1,6], *ptend*=0,005) (tableau 12). Cette association était indépendante des facteurs de risque connus de PR tel que le tabac (morphologie moyenne : HR=1,30 [1,0-1,6], *ptend*=0,010), mais disparaissait après ajustement sur l'IMC pré-diagnostic à la PR (morphologie moyenne : HR=1,26 [0,9-1,6], *ptend*=0,0637, modèle 2 du tableau 12). Dans le modèle multi-ajusté incluant également la morphologie à la puberté et l'IMC, une morphologie moyenne en péri-ménopause, comparativement à une morphologie mince, était significativement associée au risque de PR chez les femmes non exposées au tabac (HR=1,47 [1,1-1,9], *p d'interaction avec le tabagisme* =0,292). Dans ce même sous-groupe, le rapport de risque instantané lié à une morphologie large était proche de celui d'une morphologie moyenne mais non significatif (HR=1,45 [0,9-2,2]), probablement en raison d'un manque de puissance dans cette catégorie, puisque le *p* de tendance est statistiquement significatif. La significativité statistique du test de tendance linéaire (*ptrend*=0,037) pourrait traduire une relation linéaire, et donc un « effet-dose » entre morphologie à la péri-ménopause et le risque de PR, dans ce sous-groupe de femmes non exposées au tabac (tableau 14).

Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause. Six trajectoires de silhouettes de la puberté à la péri-ménopausique ont été construites et sont présentées dans la figure 27. En prenant comme référence la trajectoire de silhouette « constamment mince », avoir une trajectoire de silhouette « constamment large » de la puberté jusqu'à la péri-ménopause était significativement associée au risque de PR incidente dans le modèle 1

ajusté sur l'âge (HR=1,42 [1,0-2,0]) (tableau 12). Cette association était indépendante des facteurs de risque connus de PR comme l'exposition au tabac (HR=1,40 [1,0-1,9]), mais disparaissait après ajustement sur l'IMC prédiagnostique (HR=1,31 [0,9-1,9], modèle 2 dans le tableau 12), ainsi que dans le modèle multi ajusté 3 (HR=1,29 [0,9-1,9], tableau 14). Après stratification sur l'exposition au tabac, la trajectoire de silhouette "constamment large" était significativement associée au risque de PR incidente chez les femmes non exposées au tabac au cours de leur vie (HR=2,10 [1,2-3,6]), indépendamment de l'IMC pré-diagnostique. La significativité statistique du test de tendance linéaire ($ptrend=0,025$) pourrait traduire une relation linéaire, et donc un « effet-dose » entre les trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause et le risque de PR, dans ce sous-groupe de femmes non exposées au tabac (tableau 14).

Une silhouette moyenne à la puberté ou moyenne/large en péri-ménopause, ainsi qu'une trajectoire de silhouette « constamment large » de la puberté jusqu'à la péri-ménopause étaient associées au risque de survenue de PR chez les femmes non exposées au tabac et indépendamment de l'IMC avant la survenue de la PR.

Tableau 14. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les morphologies à la puberté, au recrutement, et leurs trajectoires (modèle multi-ajusté, analyses sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l'exposition au tabac)

	Population globale (N=78 452)*			Exposées au tabac (N=41 816)			Jamais exposées au tabac (N=36 634)		
	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)
Morphologie à la puberté									
Mince	332	40 485	Réf.	183	20 423	Réf.	148	20 062	Réf.
Moyenne	179	17 903	1,22 (1,0-1,5)	103	9 835	1,17 (0,9-1,5)	75	8 068	1,30 (1,0-1,7)
Large	147	15 984	1,11 (0,9-1,4)	92	9 511	1,10 (0,8-1,4)	55	6 473	1,14 (0,8-1,6)
<i>ptend</i>			0,176			0,899			0,236
Morphologie à la péri-ménopause									
Mince	359	44 718	Réf.	220	23 804	Réf.	138	20 914	Réf.
Moyenne	200	20 041	1,15 (0,9-1,4)	103	10 489	0,94 (0,7-1,2)	96	9 552	1,46 (1,1-1,9)
Large	110	9 838	1,17 (0,8-1,5)	63	5 330	1,0 (0,7-1,4)	47	4 508	1,45 (0,9-2,2)
<i>ptend</i>			0,196			0,827			0,037
Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause ^a									
Mince	101	12 415	Réf.	59	6 182	Réf.	42	6 233	Réf.
Moyenne puis forte diminution	114	13 477	1,04 (0,8-1,4)	67	7 314	0,97 (0,7-1,4)	46	6 163	1,14 (0,7-1,7)
Large puis diminution	152	19 780	1,00 (0,8-1,3)	98	10 868	1,0 (0,7-1,5)	54	8 912	0,92 (0,6-1,4)
Moyenne	119	12 023	1,10 (0,8-1,4)	57	6 010	0,87 (0,6-1,3)	62	6 013	1,44 (0,9-2,2)
Au dessus de la moyenne	150	14 826	1,18 (0,9-1,5)	91	8 103	1,07 (0,7-1,5)	58	6 723	1,33 (0,9-2,0)
Large	51	4 344	1,29 (0,9-1,9)	26	2 464	0,90 (0,5-1,5)	25	1 880	2,10 (1,2-3,6)
<i>ptend</i>			0,124			0,959			0,025

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ; *ptend* : p de tendance ; Réf. : classe de Référence.

Exposition au tabac : femmes exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et/ou ayant déjà fumé ; Jamais exposées au tabac : femmes jamais exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et jamais fumeuses.

*La silhouette à la puberté était manquante chez 3426 femmes (4,4%) et celle au recrutement était manquante chez 2668 (3,4%). De plus pour la stratification sur l'exposition au tabac, l'âge au début du tabagisme était manquant pour 2 femmes atteintes de PR (0,3 %).

^α La population pour l'analyse des trajectoires incluait 77 552 femmes dont 687 PR, du fait des données manquantes pour les silhouettes chez 900 femmes.

Les modèles multi-ajustés sont stratifiés sur l'année de naissance et incluent l'âge, le tabagisme (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification), le tabagisme passif pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte (oui/non, à l'exception des femmes jamais exposées au tabac pour le tabagisme passif pendant l'enfance), le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3), l'IMC de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²), l'activité physique en MET.h / semaine (en quartiles), l'âge à la ménarche (<13, 13-15, ≥15 ans), l'âge à la ménopause (≤45, 45-53, ≥53 ans), le nombre de grossesses à terme (≤1, 2, ≥3), avec comme variables d'intérêt les morphologies à la puberté et au recrutement (incluses dans le même modèle), ou les trajectoires des silhouettes.

3.3. Analyses de sensibilité

Il s'agit d'une analyse complémentaire visant à prendre en compte les apports énergétiques alimentaires journaliers (en Kcal/j). Le modèle multi ajusté 3 a donc été additionally ajusté sur les apports énergétiques. Cette analyse n'a pas été effectuée en analyse principale car seules 80% des femmes ont complété le questionnaire alimentaire, et cela aurait conduit à une perte de puissance. Ces nouvelles analyses ont été appliquées aux mesures anthropométriques significativement associées au risque de PR dans les analyses principales : IMC, obésité abdominale selon le tour de taille, les morphologies à la puberté et à la péri-ménopause et les trajectoires de silhouettes de la puberté à la péri-ménopause.

a) Population d'analyse

La population d'analyse est restreinte aux femmes ayant répondu au questionnaire alimentaire accompagnant le questionnaire de 1993 (Q3). Ainsi ont été exclues des analyses : 11 227 femmes n'ayant pas répondu au questionnaire alimentaire, et 51 femmes ayant eu un diagnostic de PR entre Q1 et Q3. La population d'analyse à partir de Q3 comprend donc 67 174 femmes dont 545 PR incidentes (date de diagnostic postérieure à Q3).

b) Obésité et risque de PR

Après ajustement complémentaire du modèle 3 sur les apports énergétiques alimentaires journaliers, l'obésité, définie par un IMC ≥ 30 kg/m², ainsi que l'obésité abdominale, définie par un tour de taille > 88 cm, n'étaient pas associées au risque de PR dans la population globale et après stratification sur l'exposition au tabac (tableau 15). Néanmoins et comparativement aux analyses principales, les rapports de risque instantanés restaient dans les mêmes valeurs et les intervalles de confiance à 95% étaient plus larges. L'absence de significativité statistique était probablement secondaire à un manque de puissance.

Tableau 15. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon l'IMC ou l'obésité abdominale (modèles multi-ajustés, analyses de sensibilité sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l'exposition au tabac)

Indice de masse corporelle (IMC en kg/m ²)*									
	Population globale (N=67 174)			Exposées au tabac (N=36 046)			Jamais exposées au tabac (N=31 128)		
	PR	Non-cas	HR (IC95 %)	PR	Non-cas	HR (IC95 %)	PR	Non-cas	HR (IC95 %)
IMC<18,5	12	2 553	0,67 (0,4-1,2)	9	1 402	0,90 (0,5-1,8)	3	1 151	0,45 (0,1-1,4)
IMC= [18,5-25[	358	42 495	Réf.	207	22 636	Réf.	151	19 859	Réf.
IMC= [25-30[	133	16 733	1,0 (0,8-1,2)	72	8 963	1,0 (0,7-1,3)	61	7 770	1,0 (0,7-1,4)
IMC ≥ 30	42	4 848	1,20 (0,9-1,6)	28	2 729	1,44 (0,9-2,1)	14	2 119	1,0 (0,5-1,8)
<i>ptend</i>			0,218			0,174			0,578
Obésité abdominale (tour de taille > 88 cm)*,†									
	Population globale (N= 60 429)			Exposées au tabac (N=32 343)			Jamais exposées au tabac (N=28 084)		
	PR	Non-cas	HR (IC95 %)	PR	Non-cas	HR (IC95 %)	PR	Non-cas	HR (IC95 %)
Non	276	31 541	Réf.	157	16 717	Réf.	119	14 824	Réf.
Oui	120	13 816	1,21 (0,9-1,6)	73	7 510	1,33 (0,9-1,9)	47	6 306	1,05 (0,7-1,6)

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%)

ptend : p de tendance. Réf. : classe de Référence.

Exposition au tabac : femmes exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et/ou ayant déjà fumé; Jamais exposées au tabac : femmes jamais exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et jamais fumeuses.

*Variables dépendantes du temps

†À partir du questionnaire de 1995 (Q4), mis à jour aux questionnaires Q7, Q9, Q10, Q11, et selon les valeurs seuils recommandées par l'OMS pour les femmes. Dans la population globale, 21 397 femmes (31,8%) ont au moins 1 donnée manquante pour leur tour de taille au cours du suivi, dont 124 PR. Dans la population globale, 9 432 femmes (15,6%) ont au moins une donnée manquante pour leur tour de taille au cours du suivi. Chez les femmes exposées au tabac 5 084 femmes (15,7%) avaient au moins une donnée manquante pour leur tour de taille au cours du suivi. Chez les femmes non exposées au tabac 4 226 femmes (15,0%) avaient au moins une donnée manquante pour leur tour de taille au cours du suivi.

Les modèles multi-ajustés sont stratifiés sur l'année de naissance et incluent l'âge, le tabagisme (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification), le tabagisme passif pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte (oui/non, à l'exception des femmes jamais exposées au tabac pour le tabagisme passif pendant l'enfance), le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2, ≥Bac+3), l'activité physique de base en MET.h / semaine (en quartiles), l'âge à la ménarche (<13, 13-15, ≥15 ans), l'âge à la ménopause (≤45, 45-53, ≥53 ans), le nombre de grossesses à terme (≤1, 2, ≥3), les apports énergétiques alimentaires journaliers (en kcal/j), l'IMC (<18,5, 18,5-25, 25-30, ≥30), et l'obésité abdominale. Dans le modèle multi-ajusté évaluant l'IMC comme variable d'intérêt, l'obésité abdominale (tour de taille >88 cm) n'est pas incluse dans le modèle car son recueil a débuté à Q4.

c) Silhouettes, trajectoires des silhouettes au cours de la vie et risque de PR*Morphologies par âge*

Comme pour les analyses principales, une morphologie moyenne à la puberté était associée au risque de PR indépendamment de l'IMC pré-diagnostic et de la silhouette à l'inclusion : HR=1,26 [1,0-1,5] en prenant une silhouette mince comme référence (tableau 16). Dans les analyses stratifiées sur l'exposition au tabac, l'association retrouvée dans les analyses principales et uniquement chez les femmes non exposées au tabac n'était plus statistiquement significative. Néanmoins les rapports des risques instantanés sont proches (HR= 1,30 [1,0-1,7] pour l'analyse principale et HR=1,32 [0,9-1,8] pour celle de sensibilité), l'absence de significativité était sans doute liée à un manque de puissance (tableau 16).

Concernant la morphologie à la péri-ménopause, une association significative était retrouvée après multi-ajustement pour une morphologie moyenne comparativement à une morphologie mince (HR=1,60 [1,1-2,2] ; *ptend*=0,028), uniquement dans le groupe non exposé au tabac (tableau 16). Cette association était donc indépendante des facteurs de risque connus de PR (tels que la tabac, l'IMC) et la silhouette à la puberté.

Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause. En prenant comme référence la trajectoire de silhouette « constamment mince », avoir une silhouette « constamment large » de la puberté jusqu'à la péri-ménopause était significativement associée au risque de PR incidente chez les femmes non exposées au tabac (HR=2,40 [1,2-4,7], *ptend*=0,045) après multi-ajustement (tableau 16). Comme pour les analyses principales, cette association n'était pas statistiquement significative dans la population totale (tableau 16).

Concernant les morphologies et les trajectoires des silhouettes, les résultats des analyses de sensibilité confirment donc ceux des analyses principales et montrent leur stabilité et leur robustesse à travers les différents modèles et ajustements.

Tableau 16. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les morphologies à la puberté, au recrutement, et leurs trajectoires (modèle multi-ajusté, analyses de sensibilité sur l'ensemble de la population et stratifiées selon l'exposition au tabac)

	Population globale (N=67 174)*			Exposées au tabac (N=36 046)			Jamais exposées au tabac (N=31 128)		
	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)
Morphologie à la puberté									
Mince	255	34 696	Réf.	136	17 625	Réf.	119	17 071	Réf.
Moyenne	142	15 488	1,26 (1,0-1,5)	82	8 550	1,22 (0,9-1,6)	60	6 938	1,32 (0,9-1,8)
Large	121	13 882	1,20 (0,9-1,5)	79	8 307	1,26 (0,9-1,7)	42	5 575	1,10 (0,7-1,6)
<i>ptend</i>			0,075			0,105			0,469
Morphologie à la péri-ménopause									
Mince	278	38 644	Réf.	170	20 699	Réf.	108	17 945	Réf.
Moyenne	163	17 149	1,23 (1,0-1,5)	84	9 066	1,0 (0,7-1,3)	79	8 083	1,60 (1,1-2,2)
Large	82	8 333	1,16 (0,8-1,6)	46	4 554	0,95 (0,6-1,5)	36	3 779	1,50 (0,9-2,5)
<i>ptend</i>			0,167			0,826			0,028
Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause^a									
Mince	75	10 678	Réf.	45	5 379	Réf.	30	5 299	Réf.
Moyenne puis forte diminution	94	11 677	1,16 (0,8-1,6)	53	6 358	1,03 (0,7-1,6)	41	5 319	1,55 (0,9-2,5)
Large puis diminution	117	17 091	1,03 (0,8-1,4)	76	9 432	1,05 (0,7-1,5)	41	7 659	1,0 (0,6-1,6)
Moyenne	91	10 147	1,20 (0,8-1,6)	40	5 113	0,90 (0,5-1,4)	51	5 034	1,76 (1,0-2,9)
Au dessus de la moyenne	120	12 688	1,31 (0,9-1,8)	75	6 976	1,20 (0,8-1,8)	44	5 712	1,50 (0,9-2,5)
Large	40	3 734	1,43 (0,9-2,2)	18	2 150	0,80 (0,4-1,5)	22	1 584	2,40 (1,2-4,7)
<i>ptend</i>			0,144			0,829			0,045

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ; *ptend* : p de tendance ; Réf. : classe de Référence.

Exposition au tabac : femmes exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et/ou ayant déjà fumé; Jamais exposées au tabac : femmes jamais exposées au tabagisme passif pendant l'enfance et jamais fumeuses.

*La silhouette à la puberté était manquante chez 2590 femmes (3,8%, dont 27 PR) et celle au recrutement était manquante chez 2525 (3,7%, dont 22 PR).

^a La population pour l'analyse des trajectoires incluait 66 552 femmes dont 537 PR, du fait des données manquantes pour les trajectoires chez 622 femmes (330 chez les femmes exposées au tabac et 292 chez les femmes non exposées).

Les modèles multi-ajustés sont stratifiés sur l'année de naissance et incluent l'âge, le tabagisme (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification), le tabagisme passif pendant l'enfance at/ou à l'âge adulte (oui/non, à l'exception des femmes jamais exposées au tabac pour le tabagisme passif pendant l'enfance), le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2, ≥Bac+3), l'IMC de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²), l'activité physique en MET.h / semaine (en quartiles), l'âge à la ménarche (<13, 13-15, ≥15 ans), l'âge à la ménopause (≤45, 45-53, ≥53 ans), le nombre de grossesses à terme (≤1, 2, ≥3), et les apports énergétiques alimentaires journaliers (en kcal/j) avec comme variables d'intérêt les morphologies à la puberté et au recrutement (incluses dans le même modèle), ou les trajectoires des silhouettes.

4. DISCUSSION

Dans la cohorte E3N, une morphologie moyenne à la puberté ou moyenne/large en péri-ménopause, ainsi qu'une trajectoire de silhouette « constamment large » de la puberté jusqu'à la péri ménopause étaient significativement associées au risque de survenue de PR chez les femmes non exposées au tabac, indépendamment de l'IMC avant la survenue de la PR. L'obésité abdominale à l'âge adulte était également associée à la PR, indépendamment de l'exposition au tabac et de l'IMC.

Dans cette large cohorte prospective, et pour la première fois, nous avons constaté que les mesures anthropométriques reflétant la distribution du tissu adipeux et leurs variations pendant la période reproductive étaient associées à un risque accru de PR, en particulier chez les femmes non exposées au tabac.

Cette partie met en perspective nos résultats avec ceux de la littérature, détaillés dans le tableau 5 de l'introduction de cette thèse.

De nombreuses études ont montré que le surpoids ou l'obésité était indépendamment associé à un risque accru de PR, tant dans les études de cas-témoins (34,185,238,239,241) que dans les études de cohorte (220,236,237,243,313), à l'exception de la cohorte IWHS (aucune association) (234). Une méta-analyse publiée en 2015 et combinant les données de 11 études retrouvait une association significative entre surpoids/obésité et PR comparativement à un IMC normal (RR= 1,15 [1,03-1,29] et RR=1,31 [1,12-1,53], respectivement) (242). Selon cette méta-analyse la relation entre IMC et risque de PR ne serait pas linéaire. Concernant l'obésité définie par l'IMC, nous n'avons pas trouvé d'association significative avec le risque de PR, constante à travers les différents modèles. En effet une association significative était retrouvée après ajustement sur les facteurs de risque connus de PR mais elle disparaissait après ajustements supplémentaires sur les facteurs de reproduction.

Nos résultats confirment ceux de la NHS pour l'obésité abdominale (définie selon le tour de taille) positivement associée au risque de PR plutôt séropositive (236). Néanmoins une telle association n'était pas mise en évidence après stratification sur l'exposition au tabac dans

notre travail. En effet, il est important de préciser que la prévalence de l'obésité est faible dans la cohorte E3N : seulement 5 992 femmes (7,6%) sont considérées comme obèses, selon leur IMC, et 49 708 (63,3%) ont un IMC normal [18,5-25 kg/m²]. De même, seules 5 059 femmes ont une obésité abdominale (8,7%). Ceci pourrait expliquer l'absence d'association significative entre l'obésité selon l'IMC, l'obésité abdominale et la PR après stratification sur l'exposition au tabac, par manque de puissance.

La très grande majorité des données de la littérature concernaient l'impact de l'IMC pré-diagnostic sur le risque de PR. Seules les cohortes NHS et NHSII ont évalué l'impact de l'IMC au début de l'âge adulte sur ce risque. Ainsi, un IMC élevé (≥ 25 kg/m²) à l'âge de 18 ans augmentait également le risque de développer une PR (HR=1,35 [1,11-1,64] comparativement à un IMC = [18,5-20]) (233). Dans ces 2 cohortes les âges moyens au diagnostic de la PR étaient de 57,9 ans dans NHS et 47,6 ans dans NHS II. Selon les auteurs, la durée de l'exposition à l'obésité jouerait donc un rôle puisque 10 années d'obésité, augmenteraient le risque de développer une PR de 37% (233).

Ceci corrobore notre hypothèse ainsi que nos résultats : l'excès de tissus adipeux (et probablement sa distribution) dès le jeune âge, et sa durée ont un impact sur le risque de développer une PR plus tard dans la vie des femmes. Néanmoins, à ce jour, il n'y a pas de données publiées concernant l'impact des trajectoires de silhouettes au cours de la vie sur le risque de PR, en dehors de ce travail de thèse.

Concernant l'impact de l'obésité sur le phénotype de la PR, dans la majorité des études, cette association positive entre un IMC élevé et la PR était limitée aux femmes et aux PR séronégatives (185,220,237,241,243). Ainsi nos résultats pour les morphologies et les trajectoires des silhouettes, limités aux femmes n'ayant jamais été exposées au tabac, sont en accord avec ces données, le tabagisme étant fortement associé à la présence d'ACPA (137,308).

Néanmoins, dans les cohortes NHS et NHSII, le surpoids à 18 ans, l'obésité à l'inclusion et l'obésité abdominale (tour de taille >88 cm) étaient positivement associés à une PR séropositive chez les femmes, avec un possible effet synergique entre un IMC élevé et un statut ACPA positif sur le risque de PR (236,244,313). La combinaison IMC ≥ 25 kg/m² et la présence d'au moins 2 sous types d'ACPA réduirait significativement le délai de diagnostic de PR (244). Enfin dans une cohorte de sujets à risque de développer une PR (présence de FR et/ou ACPA sans antécédent d'arthrite), le risque de développer une arthrite augmentait de 60% si les antécédents de tabagisme et le surpoids étaient combinés (2 % chez les personnes n'ayant jamais fumé et ayant un poids normal, suivi médian de 27 mois) (245).

Le lien entre l'excès du tissu adipeux, sa distribution, l'exposition au tabac et le phénotype de la PR reste peu clair.

La validité des mesures anthropométriques auto-déclarées se pose. Les données de la littérature à ce sujet sont rassurantes. Pour le poids, les tours de taille et de hanche, les

corrélations semblent bonnes entre les mesures réalisées par le sujet lui-même et celles réalisées par un technicien (coefficients de corrélation proches de 0,90) (325,326).

Une étude de validation des mesures anthropométriques dans la cohorte E3N a été publiée par Tehard *et al.* (316). Elle confirme la validité des mesures auto déclarées, précédemment décrite dans la littérature, en particulier des silhouettes auto-déclarées (323,324).

Pour la validité des mesures anthropométriques recueillies rétrospectivement, les données de la littérature sont moins nombreuses. Elles suggèrent que les femmes sont capables de se souvenir de leur taille et de leur poids à la puberté et à 18 ans avec une bonne précision (corrélation pour le poids passé et actuel compris entre 0,74 et 0,99) (324,327–331). A titre d'exemple, la corrélation entre poids mesuré et poids auto-rapporté est bonne, 4 ans auparavant ($r=0,93$) et 28 ans auparavant ($r=0,82$). Dans cette même étude, les participants ayant un IMC bas avaient tendance à surestimé leur poids, alors que ceux avec un IMC élevé le sous-estimait (332). Enfin, Must *et al.* ont retrouvé d'assez bonnes corrélations entre les silhouettes déclarées et les IMC mesurés pendant l'enfance et l'adolescence chez les femmes : $r=0,65$ à l'âge de 10 ans, $0,75$ à 15 ans, et $0,66$ à 20 ans (324).

CHAPITRE V EXPOSITIONS HORMONALES, TABAGISME PASSIF, TROUBLES DU TRANSIT, DONNEES ANTHROPOMETRIQUES, ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR

1. INTRODUCTION

1.1. Autres travaux dans la cohorte E3N

Depuis 2018, les travaux de notre « Rheumatology Teams » au sein de l'équipe « exposome et hérédité » ont permis de mettre en évidence d'autres facteurs de risque de PR, dans la cohorte E3N :

- Le rôle du **tabagisme passif pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte** sur le risque de PR a été récemment confirmé sur toute la population validée de PR (52).
- Concernant les **données alimentaires** : un score d'adhésion élevé au régime méditerranéen était inversement associé au risque de PR chez les femmes exposées au tabac (333). Ce résultat confirme ceux de plusieurs études qui ont suggéré que l'adhésion à un modèle alimentaire sain pouvait réduire le risque de PR, en particulier séropositive (98,117,119–121). Ce score d'adhésion au régime méditerranéen pourrait être un facteur de confusion potentiel dans la relation entre la PR et les mesures anthropométriques. Par contre une consommation d'alcool n'était pas associée au risque de PR dans la cohorte E3N (travail de Sophia Ascione, publication en cours de préparation), contrairement à certaines données de la littérature (334,335).
- **Les troubles du transit** : un travail a montré une association entre diarrhée chronique et risque de PR, pouvant apparaître plus de 10 ans plus tard. L'association était plus forte chez les femmes fumeuses ou anciennes fumeuses. Elle soutient l'hypothèse selon laquelle la dysbiose, survenue des années avant son diagnostic, pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la PR (336). La dysbiose est aussi l'un des mécanismes incriminés dans le phénomène inflammatoire chronique accompagnant l'obésité, et responsable d'un excès de risque de maladie auto-immune (93,221).

Ces résultats viennent s'ajouter à ceux décrits dans les CHAPITRES III et IV (niveau d'exposition aux hormones féminines, durée des progestatifs oraux, morphologies à la puberté et en péri-ménopause, et trajectoires des silhouettes).

1.2. Objectifs

Evaluer l'impact des expositions aux hormones féminines, des mesures anthropométriques au cours de la vie, de l'alimentation, des troubles du transit et du tabagisme passif sur le risque de PR, mutuellement ajustés.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Population d'analyse

La population d'analyse était restreinte aux femmes ayant répondu au questionnaire alimentaire accompagnant le questionnaire de 1993 (Q3). Ainsi ont été exclues des analyses : 11 227 femmes n'ayant pas répondu au questionnaire alimentaire, et 51 femmes ayant eu un diagnostic de PR avant Q3. La population d'analyse à partir de Q3 comprend donc 67 174 femmes dont 545 PR incidentes (date de diagnostic postérieur à Q3).

2.2. Données analysées

Elles ont déjà été détaillées dans les CHAPITRES II (Matériels et Méthodes), III (Expositions hormonales féminines et risque de PR) et IV (Mesures anthropométriques et risque de PR).

a) Expositions aux hormones sexuelles, mesures anthropométriques et tabagisme passif

Dans cette partie, le score composite d'exposition aux hormones féminines (CES), la durée des progestatifs oraux utilisés en pré-ménopause, l'exposition au tabagisme passif dans l'enfance et/ou l'âge adulte, les morphologies à la puberté et à la péri-ménopause ainsi que les trajectoires des silhouettes entre la puberté et la péri-ménopause ont été analysés.

b) Données alimentaires

Un questionnaire alimentaire validé a été envoyé aux participantes de l'étude afin de décrire leurs habitudes alimentaires (en juin 1993 avec le 3eme questionnaire). Il comprenait des questions quantitatives et qualitatives sur les habitudes alimentaires. Il a permis d'évaluer la consommation quotidienne moyenne d'un total de 208 aliments et boissons.

Le score d'adhésion au régime méditerranéen comprend neuf composantes (337–339) :

- 7 sont positivement associées au score (légumineuses, légumes, fruits et noix, produits céréaliers, poisson, huile d'olive et consommation modérée d'alcool soit 5 à 25 grammes par jour pour les femmes),

- 2 sont négativement associées au score (viande et produits laitiers).

Initialement, ce score a principalement été utilisé pour de petits échantillons de participants âgés ou sur la population grecque. Pour permettre son application aux populations non méditerranéennes, dont la consommation d'huile d'olive est plus faible, une variante du score a été proposée, dans laquelle la consommation d'huile d'olive était remplacée par le rapport entre les acides gras insaturés (acides gras mono-insaturés et poly-insaturés) et les acides gras saturés (337).

Des valeurs de 0 ou 1 ont été attribuées à chacun des neuf composants, en utilisant comme valeurs seuils les médianes spécifiques au sexe des participants. Si la consommation de composants présumés bénéfiques (légumes, légumineuses, fruits, céréales, poisson, graisses insaturées) était inférieure à la consommation médiane de la population, une valeur de 0 était attribuée, et une valeur de 1 dans le cas contraire. Si la consommation de composants alimentaires présumés néfastes (viande et produits laitiers) était inférieure à la consommation médiane, une valeur de 1 était attribuée, et une valeur de 0 dans le cas contraire. Une valeur de 1 était attribuée aux femmes consommant une quantité modérée d'alcool (c'est-à-dire 5 à <25g par jour), et de 0 sinon.

Ainsi, le score d'adhésion peut prendre des valeurs entre 0 et 9, un score de 9 correspond à une adhésion maximale au régime méditerranéen. Ce score a ensuite été classé en tertiles approximatifs pour refléter une adhésion faible (0–3), moyenne (4–5) ou élevée (6–9) au régime méditerranéen.

c) Données sur le transit intestinal

Dans le 3^{ème} questionnaire, les participantes étaient invitées à renseigner leur transit intestinal actuel selon les choix suivants : « normal », « diarrhée », « constipation » et « alternance diarrhée-constipation ».

d) Autres covariables

Il s'agit du niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2, ≥Bac+3), du tabagisme actif à chaque questionnaire (passé, actuel, jamais), de l'IMC (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²) et de l'activité physique (en équivalents métaboliques de tâche, heures par semaine).

2.3. Analyses statistiques

Elles ont déjà été détaillées dans les CHAPITRES II (Matériels et Méthodes), III (Expositions hormonales féminines et risque de PR) et IV (Mesures anthropométriques et risque de PR).

Brièvement,

Analyses descriptives. Les données quantitatives utilisées étaient présentées sous forme de moyenne (écart-type [ET]). Les variables qualitatives étaient représentées par les effectifs de chaque catégorie avec les pourcentages.

Modèles de régression de Cox. Le suivi des femmes a commencé à la date de réponse au questionnaire alimentaire de 1993 (Q3). Les participantes contribuaient ensuite en personnes-années jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic de PR, la date du dernier questionnaire complété (pour les femmes décédées ou perdues de vue) ou la date de fin de suivi (décembre 2014, Q11).

Les rapports de risque instantanés (Hazard Ratio) et les intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide de modèles de régression proportionnelle de Cox avec l'âge comme échelle de temps et une stratification selon l'année de naissance ("avant 1930", "1930-1935", "1935-1940", "1940-1945" et "après 1945").

Lorsque cela était pertinent, nous avons effectué des tests de tendance linéaire en utilisant un score ordinal pour chaque exposition. En outre, le tabagisme étant un facteur de risque majeur pour la PR séropositive, nous avons stratifié nos analyses en fonction de l'exposition au tabac actif [oui (passé ou actuel)/jamais].

Les 2 modèles, présentés dans ce chapitre, incluaient le score composite d'exposition aux œstrogènes, la durée de prise de progestatifs oraux, le score d'adhésion au régime méditerranéen, le transit intestinal, les mesures anthropométriques (morphologies à la puberté et à l'inclusion ou leurs trajectoires de la puberté à la péri-ménopause), le tabagisme passif dans l'enfance et/ou à l'âge adulte, ainsi que les covariables habituelles (IMC, tabagisme actif, niveau d'étude).

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques de la population d'analyse

Les principales caractéristiques de la population globale et des PR incidentes à Q3 sont résumées dans le tableau 17.

CHAPITRE V EXPOSITIONS HORMONALES, TABAGISME PASSIF, TROUBLES DU TRANSIT,
DONNEES ANTHROPOMETRIQUES, ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR

Tableau 17. Caractéristiques de la population d'analyse à Q3

		POPULATION GLOBALE	PR INCIDENTES
		N=67 174	N=545
Age en années		52,6 (6,5)	53,5 (6,4)
Tabagisme actif*	Jamais	35 884 (53,4)	91 (16,7)
	Passé	22 253 (33,1)	277 (50,8)
	Actuel	9 037 (13,4)	177 (32,5)
Niveau d'étude	< Bac	9336 (13,9)	102 (18,7)
	Bac-Bac+2	34 148 (50,8)	271 (49,8)
	≥ Bac+3	23 690 (35,2)	172 (31,5)
IMC à Q3 (kg/m ²)*	< 18,5	2343 (3,5)	16 (2,9)
	[18,5-25[	51 286 (76,3)	399 (73,3)
	[25-30[	11 202 (16,7)	104 (19,2)
	≥ 30	2342 (3,5)	25 (4,6)
Tabagisme passif pendant l'enfance et/ou l'âge adulte			
	Non	27 642 (41,1)	194 (35,6)
	Oui	39 532 (58,8)	351 (64,4)
Expositions aux hormones féminines			
Score composite d'exposition aux œstrogènes (CES)*, α			
	Niveau Bas (0-1)	18 889 (50,8)	177 (53)
	Niveau moyen (2-3)	17 784 (47,8)	155 (46,4)
	Niveau élevé (4-6)	497 (1,3)	2 (0,6)
Durée progestatifs oraux en pré-ménopause (mois)			
	0	32 905 (48,9)	294 (54,0)
	0-24	14 910 (22,2)	111 (20,4)
	>24	15 633 (23,3)	102 (18,7)
	manquant	3726 (5,5)	38 (6,9)
Score d'adhésion au régime méditerranéen			
	Faible (0-3)	18 710 (27,0)	162 (29,7)
	Moyen (4-5)	29 000 (43,2)	222 (40,7)
	Elevé (6-9)	16 414 (24,4)	119 (21,8)
	Manquant	3 050 (4,5)	42 (7,8)
Transit intestinal			
	Normal	46 678 (69,5)	364 (66,8)
	Diarrhée	1 868 (2,8)	24 (4,4)
	Constipation	9 183 (13,7)	84 (15,4)
	Alternance diarrhée et constipation	7 867 (11,7)	61 (11,2)
	Manquant	1 578 (2,3)	12 (2,2)
Mesures anthropométriques			
Silhouette à la puberté	Mince	34 951 (52,0)	255 (46,8)
	Moyenne	15 630 (23,4)	142 (26,0)
	Large	14 003 (20,8)	121 (22,2)
	Manquant	2 590 (3,8)	27 (5,0)

Tableau 17 (suite)	POPULATION GLOBALE (N=67 174)	PR INCIDENTES (N=545)
Silhouette à l'inclusion (péri-ménopause)		
Mince	38 922 (57,9)	278 (51,0)
Moyenne	17 311 (25,8)	162 (29,7)
Large	8 415 (12,6)	82 (15,1)
Manquant	2 526 (3,7)	23 (4,2)
Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause		
Constamment mince	10 753 (16,0)	75 (13,8)
Silhouette moyenne à la puberté puis forte diminution	11 771 (17,6)	94 (17,2)
Large silhouette à la puberté puis diminution	17 831 (26,5)	126 (23,2)
Constamment moyenne	10 238 (15,3)	91 (16,7)
Silhouette constamment au dessus de la moyenne	12 807 (19,0)	119 (21,8)
Silhouette constamment large	3 774 (5,6)	40 (7,3)

Données qualitatives exprimées en moyenne ($\pm$ écart-type), données qualitatives exprimées en effectifs (%).
PR : polyarthrite rhumatoïde, IMC : indice de masse corporelle. *variables dépendantes du temps à partir de 1993 (Q3).^a parmi les 37 170 femmes ménopausées à Q3.

3.2. Résultats des analyses

Les résultats de ces 2 modèles sont présentés dans les tableaux 18 et 19. Dans ces 2 modèles, les variables suivantes étaient mutuellement ajustées : les expositions hormonales féminines (score composite d'expositions aux œstrogènes, durée des progestatifs oraux en pré-ménopause), les mesures anthropométriques (morphologies à la puberté, en péri-ménopause ou les trajectoires des silhouettes), le score d'adhésion au régime méditerranéen, le transit intestinal et le tabagisme passif (dans l'enfance et/ou à l'âge adulte). Un ajustement complémentaire était réalisé sur le niveau d'étude, le tabagisme actif (sauf pour la stratification), l'IMC et l'activité physique.

Expositions hormonales féminines

Dans ces 2 modèles, le niveau du score d'exposition hormonale (CES) et la durée des progestatifs en pré-ménopause restaient inversement associés au risque de PR.

Ainsi, un niveau élevé d'exposition aux hormones féminines au cours de la vie restait inversement et indépendamment associé au risque de PR, comparativement à un bas niveau d'exposition: HR=0,40 [0,2-0,9], sans tendance linéaire mise en évidence (tableaux 18 et 19). De même une durée > 24 mois d'utilisation d'un progestatif oral en pré-ménopause était inversement et indépendamment associée au risque de PR dans ces modèles multi-ajustés: HR=0,78 [0,6-0,9], comparativement à une non-utilisation (tableaux 18 et 19). Le test de

tendance linéaire, statistiquement significatif, suggérait un « effet-dose » entre cette durée et le risque de PR ($ptend=0,039$). Ces résultats n'étaient significatifs dans aucune des sous populations, après stratification sur le tabagisme actif, à la différence de ceux présentés dans le CHAPITRE III (association inverse significative chez les femmes exposées au tabac pour la durée des progestatifs oraux).

Morphologies et trajectoires des silhouettes

Comme dans les résultats présentés dans le CHAPITRE IV, une morphologie moyenne à la puberté était marginalement associée au risque de PR, comparativement à une morphologie mince ; dans la population globale (HR=1,26 [1,0-1,6]) et chez les non fumeuses (HR= 1,33 [1,0-1,8]), sans test de tendance linéaire significatif (tableau 18).

Pour la morphologie à la péri-ménopause, les résultats étaient également comparables à ceux du CHAPITRE IV : il existait une association significative entre morphologie moyenne et PR chez les femmes non fumeuses (HR= 1,50 [1,1-2,0], $ptend=0,223$), mais sans relation linéaire significative (tableau 18).

De même, une trajectoire de silhouette « constamment large » de la puberté à la ménopause augmentait le risque de PR chez les non fumeuses : HR=2,0 [1,0-3,7], comparativement à une trajectoire « constamment mince ». Ce résultat était à la limite de la significativité, mais les HRs similaires (tableaux 14 et 19) et l'intervalle de confiance élargi témoignent d'un manque de puissance. De plus le test de tendance linéaire significatif suggérait une relation « dose-effet » ($ptend=0,031$) (tableau 19).

Score d'adhésion au régime méditerranéen, transit intestinal et tabagisme passif dans l'enfance et/ou à l'âge adulte

Chez les fumeuses, un score d'adhésion moyen/élevé au régime méditerranéen était inversement associé au risque de PR dans les 2 modèles multi-ajustés avec des tests de tendance linéaire statistiquement significatifs ($ptend=0,038$ dans le modèle ajusté sur les morphologies et $ptend=0,028$ dans celui ajusté sur les trajectoires) (tableau 18 et 19).

Une diarrhée chronique, comparativement à un transit normal, était statistiquement associée au risque de PR dans la population globale (HR=1,60 [1,0-2,4], $p=0,045$) et chez les fumeuses (HR= 1,98 [1,1-3,4], $p=0,014$) (tableaux 18 et 19).

L'exposition, pendant l'enfance ou à l'âge adulte, au tabagisme passif était significativement associée à un risque accru de PR à l'âge adulte, dans la population globale et chez les non fumeuses (HR= 1,30 [1,1-1,6], $p=0,009$ et HR= 1,34 [1,0-1,7], $p=0,03$, respectivement) (tableaux 18 et 19).

CHAPITRE V EXPOSITIONS HORMONALES, TABAGISME PASSIF, TROUBLES DU TRANSIT,
DONNEES ANTHROPOMETRIQUES, ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR

Tableau 18. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les morphologies, le CES, la prise de progestatifs oraux, le transit intestinal, le score d'adhésion au régime méditerranéen et le tabagisme passif (modèle multi-ajusté)

	Population totale à partir de Q3 (N=67 174)			Fumeuses (N=31 417)			Jamais fumeuses (N=35 757)		
	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)
Morphologie à la puberté									
Mince	255	34 696	Réf.	114	15 001	Réf.	141	19 695	Réf.
Moyenne	142	15 488	1,26 (1,0-1,6)	71	7 585	1,18 (0,8-1,6)	71	7 903	1,33 (1,0-1,8)
Large	121	13 882	1,22 (0,9-1,5)	70	7 471	1,30 (0,9-1,8)	51	6 411	1,13 (0,8-1,6)
<i>ptend</i>			0,060			0,228			0,144
Morphologie à la péri-ménopause									
Mince	278	38 644	Réf.	144	18 067	Réf.	134	20 577	Réf.
Moyenne	163	17 149	1,24 (1,0-1,5)	70	7 883	1,01 (0,6-1,7)	93	9 266	1,50 (1,1-2,0)
Large	82	8 333	1,14 (0,8-1,6)	40	3 945	1,03 (0,6-1,7)	42	4 388	1,23 (0,8-2,0)
<i>ptend</i>			0,234			0,657			0,223
Score d'adhésion au régime méditerranéen									
Bas [0-3]	162	18 548	Réf.	88	8 320	Réf.	74	10 228	Réf.
Moyen [4-5]	222	28 778	0,84 (0,7-1,0)	106	13 636	0,71 (0,5-0,9)	116	15 142	1,01 (0,7-1,4)
Elevé [6-9]	119	16 295	0,81 (0,6-1,0)	58	7 806	0,71 (0,5-1,0)	61	8 489	0,95 (0,7-1,3)
<i>ptend</i>			0,120			0,038			0,876
Transit intestinal									
Normal	364	46 314	Réf.	168	21 301	Réf.	196	25 013	Réf.
Diarrhée	24	1 844	1,53 (1,0-2,4)	16	929	1,87 (1,0-3,4)	8	915	1,21 (0,6-2,6)
Constipation	84	9 099	1,12 (0,8-1,4)	44	4 272	1,23 (0,8-1,7)	40	4 827	1,01 (0,7-1,5)
Alternance	61	7 806	1,07 (0,8-1,4)	34	3 911	1,15 (0,8-1,7)	27	3 895	1,0 (0,6-1,5)
Tabagisme passif pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte									
No	194	27 448	Réf.	77	10 230	Réf.	117	17 218	Réf.
Oui	351	39 181	1,30 (1,0-1,5)	191	20 919	1,20 (0,9-1,6)	160	18 262	1,32 (1,0-1,7)
Score composite d'exposition aux œstrogènes (CES)									
Bas [0-1]	218	21 477	Réf.	99	8 811	Réf.	119	12 666	Réf.
Moyen [2-3]	321	43 258	0,96 (0,8-1,2)	165	21 419	0,92 (0,7-1,2)	155	21 839	1,0 (0,8-1,3)
Elevé [4-6]	6	1 894	0,42 (0,2-1,0)	4	919	0,50 (0,1-1,6)	2	975	0,40 (0,1-1,5)
<i>Ptend</i>			0,095			0,151			0,348

CHAPITRE V EXPOSITIONS HORMONALES, TABAGISME PASSIF, TROUBLES DU TRANSIT,
DONNEES ANTHROPOMETRIQUES, ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR

Tableau 18 (suite)	Population totale à partir de Q3 (N=67 174)			Fumeuses (N=31 417)			Jamais fumeuses (N=35 757)		
	PR	Non- cas	HR (IC 95 %)	PR	Non- cas	HR (IC 95 %)	PR	Non- cas	HR (IC 95 %)
Durée des progestatifs oraux en pré-ménopause (mois)									
0	295	32 611	Réf.	135	14 626	Réf.	160	17 985	Réf.
]0-24]	111	14 799	0,80 (0,6-1,0)	54	7 270	0,80 (0,5-1,1)	57	7 529	0,82 (0,6-1,2)
>24	102	15 531	0,76 (0,6-0,9)	54	7 513	0,82 (0,6-1,2)	48	8 018	0,72 (0,5-1,0)
<i>ptend</i>			0,030			0,241			0,060

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ; CES : score composite d'exposition aux œstrogènes ; *ptend* : p de tendance ;
Réf. : classe de référence.

Ce modèle multi-ajusté est stratifié par année de naissance et ajusté sur l'âge, le tabagisme actif (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification), le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2 ans, ≥ Bac+3), l'activité physique de base en MET.h / semaine (en quartiles), et l'IMC de Q3 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²).

CHAPITRE V EXPOSITIONS HORMONALES, TABAGISME PASSIF, TROUBLES DU TRANSIT,
DONNEES ANTHROPOMETRIQUES, ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR

Tableau 19. Rapports de risque instantané (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les trajectoires des silhouettes, le CES, la prise de progestatifs oraux, le transit intestinal, le score d'adhésion au régime méditerranéen et le tabagisme passif (modèle multi-ajusté)

	Population totale à partir de Q3 (N=67 174)			Fumeuses (N=31 417)			Jamais fumeuses (N=35 757)		
	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)	PR	Non-cas	HR (IC 95 %)
Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause									
Mince	75	10 678	Réf.	38	4 556	Réf.	37	6 122	Ref
Moyenne puis forte diminution	94	11 677	1,30 (0,9-1,8)	47	5 629	1,11 (0,7-1,7)	47	6 048	1,50 (0,9-2,4)
Large puis diminution	125	17 705	1,11 (0,8-1,5)	70	8 589	1,10 (0,7-1,7)	55	9 116	1,10 (0,7-1,7)
Moyenne	91	10 147	1,30 (0,9-1,8)	35	4 327	0,97 (0,6-1,6)	56	5 820	1,60 (0,9-2,5)
Au dessus de la moyenne	120	12 688	1,40 (1,0-2,0)	62	6 175	1,20 (0,7-1,9)	58	6 513	1,61 (1,0-2,4)
Large	40	3 734	1,38 (0,9-2,2)	16	1 873	1,0 (0,5-1,8)	24	1 861	2,0 (1,0-3,7)
<i>ptend</i>			0,093			0,833			0,031
Score d'adhésion au régime méditerranéen									
Bas [0-3]	162	18 548	Réf.	88	8 320	Réf.	74	10 228	Réf.
Moyen [4-5]	222	28 778	0,90 (0,7-1,1)	106	13 636	0,74 (0,5-1,0)	116	15 142	1,07 (0,8-1,4)
Elevé [6-9]	119	16 295	0,84 (0,7-1,0)	58	7 806	0,72 (0,5-1,0)	61	8 489	1,0 (0,7-1,4)
<i>ptend</i>			0,124			0,028			0,998
Transit intestinal									
Normal	364	46 314	Réf.	168	21 301	Réf.	196	25 013	Réf.
Diarrhée	24	1 844	1,60 (1,0-2,4)	16	929	1,98 (1,1-3,4)	8	915	1,14 (0,5-2,4)
Constipation	84	9 099	1,12 (0,9-1,4)	44	4 272	1,15 (0,8-1,6)	40	4 827	1,10 (0,7-1,5)
Alternance	61	7 806	1,05 (0,8-1,4)	34	3 911	1,11 (0,8-1,6)	27	3 895	1,0 (0,6-1,5)
Tabagisme passif pendant l'enfance et/ou à l'âge adulte									
Non	194	27 448	Réf.	77	10 230	Réf.	117	17 218	Réf.
Oui	351	39 181	1,30 (1,1-1,6)	191	20 919	1,22 (0,9-1,6)	160	18 262	1,34 (1,0-1,7)

CHAPITRE V EXPOSITIONS HORMONALES, TABAGISME PASSIF, TROUBLES DU TRANSIT,
DONNEES ANTHROPOMETRIQUES, ALIMENTAIRES ET RISQUE DE PR

Tableau 19 (suite)	Population totale à partir de Q3 (N=67 174)			Fumeuses (N=31 417)			Jamais fumeuses (N=35 757)		
	PR	Non- cas	HR (IC 95 %)	PR	Non- cas	HR (IC 95 %)	PR	Non- cas	HR (IC 95 %)
Score composite d'exposition aux œstrogènes (CES)									
Bas [0-1]	218	21 477	Réf.	99	8 811	Réf.	119	12 666	Réf.
Moyen [2-3]	321	43 258	0,97 (0,8-1,2)	165	21 419	0,93 (0,7-1,2)	155	21 839	1,0 (0,8-1,3)
Elevé [4-6]	6	1 894	0,40 (0,2-0,9)	4	919	0,50 (0,1-1,6)	2	975	0,35 (0,1-1,4)
<i>ptend</i>			0,112			0,164			0,382
Durée des progestatifs oraux en pré-ménopause (mois)									
0	295	32 611	Réf.	135	14 626	Réf.	160	17 985	Réf.
]0-24]	111	14 799	0,83 (0,6-1,1)	54	7 270	0,78 (0,5-1,1)	57	7 529	0,90 (0,6-1,2)
>24	102	15 531	0,78 (0,6-0,9)	54	7 513	0,82 (0,6-1,1)	48	8 018	0,74 (0,5-1,0)
<i>ptend</i>			0,039			0,236			0,087

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ; CES : score composite d'exposition aux œstrogènes ; *ptend* : p de tendance ;

Réf. : classe de référence.

Ce modèle multi-ajusté est stratifié par année de naissance et ajusté sur l'âge, le tabagisme actif (passé/actuel/jamais, sauf pour la stratification), le niveau d'éducation (<Bac, Bac-Bac+2 ans, ≥ Bac+3), l'activité physique de base en MET.h / semaine (en quartiles), et l'IMC de Q3 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²).

4. DISCUSSION

Ces nouvelles données concernant les expositions hormonales, les morphologies et les trajectoires des silhouettes au cours de la vie, après ajustements complémentaires appliqués à une population restreinte, confirment les résultats présentés dans les CHAPITRES III et IV, ainsi que leur indépendance vis-à-vis des autres facteurs de risque de PR (connus et mis en évidence dans la cohorte E3N). De même les associations entre risque de PR et le score d'adhésion au régime méditerranéen, la diarrhée chronique et le tabagisme passif reportées par Yann Nguyen étaient confirmées dans ces nouveaux modèles ajustés sur les facteurs hormonaux et des mesures anthropométriques (52,333,336).

Enfin, la stabilité de nos résultats à travers les différents modèles, confirmait la robustesse de ce travail de thèse et des autres travaux réalisés par notre « Rheumatology Team » sur la cohorte E3N.

Ces nouvelles données sur la distribution du tissu adipeux à des périodes charnières de la vie reproductive des femmes (puberté et ménopause) mettent en lumière les relations complexes entre fonctions adipocytaires, hormones sexuelles et réponses immunitaires. L'état des connaissances actuelles mettant en avant les rôles clés des adipokines est encore parcellaire. Physiologiquement les hormones sexuelles participent aux modifications de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux au cours de la période fertile de la vie (puberté, grossesses, ménopause). L'excès comme l'insuffisance de tissu adipeux s'accompagnent de perturbation des fonctions reproductives chez la femme. On observe alors une baisse de la fertilité, une irrégularité des cycles qui peuvent être anovulatoires, une oligoménorrhée, une augmentation des fausses couches, et un syndrome des ovaires polykystiques (229–231). Il existe une corrélation entre infertilité/irrégularité menstruelle et obésité (en particulier abdominale) surtout si cette dernière s'installe à la puberté (230,340). Ces anomalies témoigneraient d'un déséquilibre hormonal entre taux d'œstrogènes et de testostérone libres (avec globalement un excès d'androgènes) (229–231).

Le dialogue entre les adipocytes, le système immunitaire et les autres organes endocriniens serait porté par les adipokines dont les taux et les fonctions sont altérées en cas d'obésité. En plus de leurs actions directes sur le système immunitaire, les adipokines jouent un rôle sur la production hormonale sexuelles (directement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et, dans une moindre mesure, sur la synthèse extra-ovarienne par aromatisation) ainsi que sur leur biodisponibilité auprès des tissus cibles (223–225,232). Enfin, la capacité de stockage au sein du tissu adipeux de polluants liposolubles, dont certains sont reconnus comme perturbateurs endocriniens (à titre d'exemple les polychlorobiphényles), pourrait également intervenir dans la relation entre excès de tissu adipeux et perturbation des fonctions de reproduction chez la femme et peut être jouer un rôle dans la physiopathologie de la PR.

CHAPITRE VI DISCUSSION GENERALE

La mise en perspective des résultats de cette thèse avec les données de la littérature figure dans les discussions des CHAPITRES III, IV et V. Nous traiterons ici des limites et forces de nos travaux, de leurs apports et des perspectives.

1. Résumé des principaux résultats

Les résultats des analyses multi-ajustées sont résumés dans le tableau 20.

Expositions hormonales féminines. Un **âge précoce à la première grossesse (<22 ans) ou à la ménopause (≤45 ans)** sont associés au risque de PR avec un « effet-dose ». Un **niveau élevé d'exposition aux hormones féminines**, résultant de l'accumulation d'événements gynécologiques et obstétricaux faisant varier les taux hormonaux au cours de la vie des femmes, est inversement associé au risque de PR, indépendamment des facteurs de risques connus de PR et en particulier de la distribution du tissu adipeux, de l'exposition au tabac (actif et passif) et des habitudes alimentaires. Enfin une **durée de prise de progestatifs oraux en pré-ménopause > 24 mois** est également inversement associée au risque de PR, en particulier chez les femmes exposées au tabac, avec un « effet dose » de cette durée, indépendamment des autres facteurs de risques connus de PR, de la distribution du tissu adipeux et des habitudes alimentaires. Analysés individuellement, les autres expositions exogènes aux hormones féminines (contraception orale et THM) ne sont pas significativement associées au risque de PR dans la cohorte E3N. Ces résultats mettent donc en avant l'impact, sur la physiopathologie de la PR, des événements gynécologiques et obstétricaux cumulés tout au long de la vie d'une femme, plutôt que les événements eux-mêmes et probablement aussi l'importance de la période de la vie fertile à laquelle ils surviennent.

Distribution du tissu adipeux. Une **morphologie moyenne à la puberté** est marginalement associée au risque de PR après multi-ajustement. Cependant une **morphologie moyenne/large lors de la péri-ménopause** et une **trajectoire de silhouette constamment large de la puberté à la péri-ménopause** sont significativement associées au risque de PR chez les femmes non exposées au tabac, avec un « effet-dose » et indépendamment des autres facteurs de risque connus, de l'IMC pré-diagnostic et de la morphologie à la puberté. **L'obésité abdominale** est également associée au risque de PR, indépendamment de l'IMC et de l'exposition au tabac.

Tableau 20. Résumé des résultats de thèse (modèles multi-ajustés)

COHORTE E3N	POPULATION GLOBALE		FEMMES EXPOSEES AU TABAC		FEMMES NON EXPOSEES AU TABAC	
	Effet	Effet dose	Effet	Effet dose	Effet	Effet dose
Expositions hormonales sexuelles au cours de la vie						
Age à la 1 ^{ère} grossesse (<22 vs. ≥27 ans)	↗	Oui	=		=	
Age de la ménopause (≤45 vs. ≥53 ans)	↗	Oui	=		=	
Niveau d'exposition aux œstrogènes* (haut niveau vs. bas)	↘	Non	=		=	
Durée des progestatifs oraux en pré-ménopause (>24 mois vs. 0)	↘	Oui	↘	Oui	=	
Distribution du tissu adipeux au cours de la vie						
Morphologie à la puberté (moyenne vs. mince)	=		=		=	
Morphologie à la péri-ménopause (moyenne/large vs. mince)	=		=		↗	Oui
Trajectoires des silhouettes de la puberté à la péri-ménopause (constamment large vs. constamment mince)	=		=		↗	Oui
Obésité abdominale pré-diagnostique ^a (oui vs. non)	↗		=		=	

* un point a été attribué pour chacune des variables suivantes : ménarche précoce (≤ 10 ans), parité élevée (>3 grossesses), antécédents d'hystérectomie (oui/non), utilisation d'une contraception orale (déjà/jamais), utilisation de THM (déjà/jamais), ménopause tardive (≥53 ans). Haut niveau d'exposition correspond à un score CES compris entre 4 et 6, bas niveau correspond à un score compris entre 0 et 1. ^a définie par un tour de taille >88 cm.

↗ : augmentation significative du risque ; ↘ : diminution significative du risque ; = : absence d'effet.

2. Limites et forces de ce travail

Notre travail présente certaines limites. Tout d'abord, les diagnostics de PR étaient auto-déclarés par les participantes, mais le processus de validation multi-source était rigoureux, robuste, et incluait l'utilisation de médicaments spécifiques de la PR (287). La cohorte E3N comprenait exclusivement des femmes, nos résultats sur les mesures anthropométriques pourraient donc ne pas être généralisables aux hommes. Les participantes étaient âgées de 40 à 65 ans au moment du recrutement en 1990, et seuls les cas incidents de PR (dont le diagnostic était postérieur au recrutement) ont été pris en compte, notre travail était donc limité à la PR d'apparition tardive (âge moyen au moment du diagnostic = 63,7 ans). La cohorte E3N, par l'âge au recrutement des participantes et son caractère prospectif, était cependant particulièrement adaptée à l'évaluation de l'impact des facteurs étudiés (hormonaux et anthropométriques) sur le risque de PR à début tardif (autour de la ménopause).

Les données analysées, en particuliers les mesures anthropométriques étaient auto-déclarées. Une étude de validation dans la cohorte E3N a confirmé la validité des mesures auto déclarées avec des corrélations élevées entre mesures rapportées par les participantes et celles évaluées par un technicien qualifié (316).

Enfin, nous n'avons pas pu analyser les expositions en fonction du statut sérologique, qui était inconnu pour 67% de la cohorte, malgré les tentatives de retrouver ce statut en contactant les rhumatologues et les médecins généralistes des cas incidents de PR dans la cohorte. Cependant nous avons tenu compte de l'exposition tabagique, qui est associée à la positivité des ACPA (308), même si tous les sujets souffrant de PR ACPA+ ne sont pas fumeurs. Enfin nous n'avons pas pu prendre en compte l'intensité et la durée du tabagisme comme variables d'ajustement dans nos modèles ou pour la stratification selon le tabagisme.

Les atouts de ce travail sont la grande taille de la cohorte, le nombre de cas validés de PR, la longue période de suivi (24 ans) et les bons taux de réponse aux questionnaires (77 à 92% selon les questionnaires). L'étude de validation des cas de PR était rigoureuse. L'âge tardif des femmes au recrutement dans la cohorte E3N en fait une cohorte idéale pour l'évaluation des expositions hormonales et facteurs anthropométriques tout au long de la vie sur le risque de PR débutant après la ménopause. Grâce à sa conception prospective, E3N donnait accès à de nombreuses données recueillies de manière rigoureuse et répétée avant l'apparition de la PR. Elles n'étaient donc pas sujettes à un biais de rappel/mémoire et certaines pouvaient être analysées comme des variables dépendantes du temps. En outre, les données relatives à de nombreux facteurs environnementaux, y compris ceux dont on sait qu'ils sont associés au risque de PR, étaient disponibles de sorte qu'elles ont pu être prises en compte dans les modèles multi-ajustés. Enfin, la stabilité de nos résultats à travers les différents modèles d'ajustement appliqués aux différentes populations d'analyses montre la robustesse de notre travail.

3. Impacts de nos résultats

Nos résultats permettent une **meilleure compréhension de la physiopathologie de la PR chez les femmes**. Ils viennent compléter ceux déjà décrit dans la cohorte E3N sur le tabagisme passif et les habitudes alimentaires.

Ainsi, dans une grande cohorte de femmes françaises, ce travail de thèse a permis de clarifier la relation entre les expositions hormonales féminines et le risque de PR, qui a déjà fait l'objet de nombreuses publications discordantes. En particulier, il confirme l'importance de l'accumulation d'événements gynécologiques et obstétricaux sur la physiopathologie de la PR chez les femmes. Il a aussi permis de mettre en lumière l'impact, sur le risque de PR, de la distribution du tissu adipeux, du début précoce de l'excès de tissu adipeux et de sa persistance au cours de la période fertile de la femme.

Ils mettent aussi en lumière la complexité de la physiopathologie de la PR chez les femmes à travers les relations entre les hormones sexuelles féminines, les fonctions adipocytaires (via les adipokines) et les réponses immunitaires. De plus l'absence de mise en évidence d'interaction entre les expositions étudiées et le tabagisme plaide en faveur d'un mécanisme physiopathologique différent de celui bien connu déclenché par le tabac avec production d'ACPA lors de la phase pré-clinique de la PR. La PR et l'obésité pourraient aussi partager des facteurs génétiques communs.

En termes de santé publique, nos résultats ne sont pas suffisants pour orienter les **stratégies de prévention du risque de PR**, chez les sujets à risque (tels que les apparentés des patients atteints de PR). La prise de progestatifs oraux en pré-ménopause semble réduire le risque de PR chez les femmes lors de cette période charnière de leur vie surtout si elles ont été exposées au tabac. Ainsi ce traitement pourrait réduire la carence en progestatifs qui s'installe au cours des années qui précèdent la ménopause. Des études de prévention sont nécessaires afin de confirmer un tel effet et d'évaluer la balance bénéfice-risque.

Nos résultats et ceux, discordants, de la littérature ne permettent pas de recommander les autres traitements hormonaux à visée contraceptive ou substitutif à la ménopause pour lutter contre la PR.

Cependant, ils renforcent le caractère prioritaire de poursuivre la lutte contre l'obésité dès l'enfance/l'adolescence puis tout au long de la vie par l'éducation et des campagnes de prévention afin de réduire le risque de PR chez les femmes, et aussi les risques de pathologies métaboliques, de certains cancers et la mortalité à l'âge adulte.

4. Perspectives

Ce travail s'inscrit dans un projet plus large d'étude des maladies inflammatoires rhumatologiques dans les cohortes E3N et E4N.

Études d'autres expositions comme facteurs de risque de PR dans la cohorte E3N

D'autres expositions pourront être également étudiées au sein de la cohorte E3N, grâce à son design prospectif et la quantité de données recueillies au cours du suivi. À titre d'exemple, Perrine Dusser-Benesty, dans le cadre de son Master 2 et de sa thèse de science, étudiera les associations entre les données de la petite enfance (socio démographiques, atopie, asthme, cadre de vie, indice de déprivation...) et le risque de développer une PR à l'âge adulte.

Nous avons aussi un projet d'envergure sur la pollution atmosphérique et certains perturbateurs endocriniens d'origine atmosphérique et/ou alimentaire (Dioxines, Cadmium, Polychlorobiphényles PCB, benzo[a]pyrène BaP) et le risque de PR. Une demande de subvention à la Fondation de France a été soumise en mars 2022.

Etudes génétiques et des interactions gènes-environnement dans la PR

Au sein de la cohorte E3N, des données biologiques sont disponibles pour trois quart des femmes (échantillons sanguins ou salivaires). Un projet d'étude d'association pangénomique (Genomewide Association Studies ; GWAS) est prévu pour l'ensemble de la cohorte, ce qui nous permettra d'étudier des potentielles interactions entre certains profils génétiques (HLA-DRB1, PTPN22, etc.) et les expositions retrouvées dans la cohorte E3N.

Etudes sur les sujets à risque de PR et la « pré-PR » dans la cohorte E4N

Comme évoqué dans la Chapitre II (Matériels et Méthodes), L'étude de cohorte E3N s'est enrichie par la création de l'étude multigénérationnelle E4N (Etude Epidémiologique auprès des enfants des femmes d'E3N), qui vise à inclure les enfants et les petits-enfants biologiques des femmes de la cohorte E3N. À terme, le suivi des trois générations permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie. L'objectif principal de cette étude E4N est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement commun. Le recrutement des enfants a débuté au dernier trimestre de l'année 2019.

Etudes d'autres maladies inflammatoires au sein de la cohorte E3N

La PR a été la première maladie rhumatismale étudiée dans la cohorte E3N. Néanmoins, le nombre important de femmes suivies permet l'étude d'autres maladies rares. Les cas de pseudopolyarthrite rhizomélique et d'artérite à cellules géantes au sein de la cohorte ont été identifiés, avec une méthodologie similaire à celle utilisée pour la validation des cas de PR. La prédominance féminine dans ces deux maladies, et l'âge d'apparition tardif, après 50 ans, rendent la cohorte E3N particulièrement appropriée pour répondre à ces questions. Les données sur les facteurs environnementaux associés à ces maladies étant très peu nombreuses, et portant en majeure partie sur des études cas-témoins, de futurs travaux pourront apporter des connaissances nouvelles sur ces maladies. A ce jour, François Barde, dans le cadre de son Master 2, a étudié les associations entre ces 2 pathologies et les facteurs de risque cardio-vasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cullen W. First Lines of the Practice of Physic. Edward and Richard Parker; 1816. 416 p.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10055):2023–38.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8.
4. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):135–50.
5. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jun 1;79(6):685–99.
6. Costenbader KH, Chang S-C, Laden F, Puett R, Karlson EW. Geographic variation in rheumatoid arthritis incidence among women in the United States. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1664–70.
7. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI^e siècle. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017 Sep 1;84(4):303–10.
8. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2016 Dec;83(6):625–30.
9. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Epidemiology of the rheumatic diseases* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jun 17];(Ed. 2). Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20033069305>
10. Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, et al. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect*. 2010 Jul;118(7):957–61.
11. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182–8.
12. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2010 Aug;35(1):10–4.
13. GEO-RA Group. Latitude gradient influences the age of onset of rheumatoid arthritis: a worldwide survey. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar;36(3):485–97.

14. Ramos-Remus C, Sierra-Jimenez G, Skeith K, Aceves-Avila FJ, Russell AS, Offer R, et al. Latitude gradient influences the age of onset in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2007 Oct;26(10):1725–8.
15. Kahn M-F. Can we estimate the incidence, prevalence, and outcomes of rheumatoid arthritis in France? *Joint Bone Spine*. 2004 Mar;71(2):95–7.
16. Guillemin F, Saraux A, Fardellone P, Guggenbuhl P, Behier J, Coste J. Detection of cases of inflammatory rheumatic disorders: performance of a telephone questionnaire designed for use by patient interviewers. *Ann Rheum Dis*. 2003 Oct;62(10):957–63.
17. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):3–18.
18. Mankia K, Emery P. Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):779–88.
19. Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. 2004 Feb 1;50(2):380–6.
20. Dieudé P, Cornélis F. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005 Dec;72(6):520–6.
21. Law SC, Street S, Yu C-HA, Capini C, Ramnoruth S, Nel HJ, et al. T-cell autoreactivity to citrullinated autoantigenic peptides in rheumatoid arthritis patients carrying HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 17;14(3):R118.
22. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee H-S, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012 Jan 29;44(3):291–6.
23. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 May;22(3):293–8.
24. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TWJ, Toes REM, de Vries RRP. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1117–21.
25. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, et al. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46(1):49–56.
26. Feitsma AL, Toes REM, Begovich AB, Chokkalingam AP, de Vries RRP, Huizinga TWJ, et al. Risk of progression from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: the effect of the PTPN22 1858T-allele in anti-citrullinated peptide antibody positive patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1092–5.

27. Johansson M, Arlestig L, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S. PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R19.
28. Karlson EW, Chibnik LB, Cui J, Plenge RM, Glass RJ, Maher NE, et al. Associations between human leukocyte antigen, PTPN22, CTLA4 genotypes and rheumatoid arthritis phenotypes of autoantibody status, age at diagnosis and erosions in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):358–63.
29. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014 Feb 20;506(7488):376–81.
30. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):183–96.
31. Jégou B. Le paradigme de l'exposome : définition, contexte et perspective. *Med Sci (Paris)*. 2020 Nov;36(11):959–60.
32. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 01;56(8):1254–63.
33. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1588–94.
34. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1994 Sep;5(5):525–32.
35. Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Oct;9(10):3109.
36. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6):503.e1-9.
37. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 5;16(2):R61.
38. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6):503.e1-9.
39. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med*. 2002 Apr 15;112(6):465–71.

40. Di Giuseppe D, Orsini N, Alfredsson L, Askling J, Wolk A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res Ther*. 2013 Apr 22;15(2):R56.
41. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar;60(3):223–7.
42. Mikuls TR, Sayles H, Yu F, Levan T, Gould KA, Thiele GM, et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3560–8.
43. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1446–53.
44. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):934–9.
45. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):835–41.
46. Yahya A, Bengtsson C, Lai TC, Larsson PT, Mustafa AN, Abdullah NA, et al. Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol*. 2012 Aug;22(4):524–31.
47. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(4):415–23.
48. Liu X, Tedeschi SK, Barbhaiya M, Leatherwood CL, Speyer CB, Lu B, et al. Impact and Timing of Smoking Cessation on Reducing Risk of Rheumatoid Arthritis Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):914–24.
49. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508–11.
50. Hedström AK, Klareskog L, Alfredsson L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):970–2.
51. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Vassallo R, Davis JM. Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(8):1217–24.

52. Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Passive smoking in childhood and adulthood and risk of rheumatoid arthritis in women: results from the French E3N cohort study. *RMD Open*. 2022 Feb;8(1):e001980.
53. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin H-J, Boutron-Ruault M-C, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 1;58(7):1154–62.
54. Jaakkola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol*. 2005 Jun;34(3):664–71.
55. Blanc PD, Järholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am J Med*. 2015 Oct;128(10):1094–101.
56. Ilar A, Gustavsson P, Wiebert P, Alfredsson L. Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open*. 2019;5(2):e001049.
57. Klockars M, Koskela RS, Järvinen E, Kolari PJ, Rossi A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Apr 18;294(6578):997–1000.
58. Schmajuk G, Trupin L, Yelin E, Blanc PD. Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1209–15.
59. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 Apr 1;64(4):582–6.
60. Catrina AI, Ytterberg AJ, Reynisdottir G, Malmström V, Klareskog L. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):645–53.
61. Blanc PD, Järholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am J Med*. 2015 Oct;128(10):1094–101.
62. Turner S, Cherry N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup Environ Med*. 2000 Jul;57(7):443–7.
63. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Rönnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1072–6.
64. Yahya A, Bengtsson C, Larsson P, Too CL, Mustafa AN, Abdullah NA, et al. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar;24(2):271–4.

65. Vihlborg P, Bryngelsson I-L, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 Jul 1;7(7):e016839.
66. Zeng P, Chen Z, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C, Jiang X. Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1238–41.
67. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, Occupational Exposure to Chemicals and Rheumatological Disease: A register based cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1994 Jan 1;23(6):305–10.
68. Olsson AR, Skogh T, Axelson O, Wingren G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup Environ Med*. 2004 Mar;61(3):233–8.
69. Koureas M, Rachiotis G, Tsakalof A, Hadjichristodoulou C. Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 01;14(8).
70. Meyer A, Sandler DP, Beane Freeman LE, Hofmann JN, Parks CG. Pesticide Exposure and Risk of Rheumatoid Arthritis among Licensed Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2017 Jul 14 [cited 2020 Aug 15];125(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744649/>
71. De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis among Women in the Agricultural Health Study: Risk Associated with Farming Activities and Exposures. *Annals of Epidemiology*. 2005 Nov 1;15(10):762–70.
72. Parks CG, Hoppin JA, De Roos AJ, Costenbader KH, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. *Environ Health Perspect*. 2016 Nov;124(11):1728–34.
73. Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J-C, Roos AJ de, Hunt J, et al. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(2):184–94.
74. Parks CG, D'Aloisio AA, Sandler DP. Childhood Residential and Agricultural Pesticide Exposures in Relation to Adult-Onset Rheumatoid Arthritis in Women. *Am J Epidemiol*. 2018 Feb 1;187(2):214–23.
75. Jones KA, Smith B, Granado NS, Boyko EJ, Gackstetter GD, Ryan MAK, et al. Newly reported lupus and rheumatoid arthritis in relation to deployment within proximity to a documented open-air burn pit in Iraq. *J Occup Environ Med*. 2012 Jun;54(6):698–707.
76. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: a nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J Rheumatol*. 2008 Jun;35(6):986–91.

77. Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, Spence MR. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect.* 2006 Aug;114(8):1243–7.
78. Parks CG, Meyer A, Beane Freeman LE, Hofmann JN, Sandler DP. Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study. *Occup Environ Med.* 2019 Apr;76(4):243–9.
79. Cappelletti R, Ceppi M, Claudatus J, Gennaro V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. *J Occup Med Toxicol.* 2016;11:7.
80. Hjuler Boudigaard S, Stokholm ZA, Vestergaard JM, Mohr MS, Søndergaard K, Torén K, et al. A follow-up study of occupational styrene exposure and risk of autoimmune rheumatic diseases. *Occup Environ Med.* 2020;77(2):64–9.
81. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, Klareskog L, Bengtsson C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Care & Research.* 2018;70(4):499–509.
82. Sverdrup B, Källberg H, Bengtsson C, Lundberg I, Padyukov L, Alfredsson L, et al. Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1296-1303.
83. Too CL, Muhamad NA, Ilar A, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, et al. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a Malaysian population-based case–control study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):997–1002.
84. Sigaux J, Biton J, André E, Semerano L, Boissier M-C. Air pollution as a determinant of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 Jan;86(1):37–42.
85. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect.* 2014 Oct;122(10):1075–80.
86. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect.* 2009 Jul;117(7):1065–9.
87. Miller-Archie SA, Izmirly PM, Berman JR, Brite J, Walker DJ, Dasilva RC, et al. Systemic Autoimmune Disease Among Adults Exposed to the September 11, 2001 Terrorist Attack. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* 2020;72(5):849–59.
88. Chang K-H, Hsu C-C, Muo C-H, Hsu CY, Liu H-C, Kao C-H, et al. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. *Environ Int.* 2016 Sep;94:495–9.
89. Hart JE, Källberg H, Laden F, Costenbader KH, Yanosky JD, Klareskog L, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jul;65(7):1190–6.

90. Hart JE, Källberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):888–94.
91. Shin J, Lee J, Lee J, Ha E-H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis in Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 06;16(7).
92. Olsson AR, Skogh T, Wingren G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scand J Work Environ Health*. 2000 Jun;26(3):243–9.
93. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb 13;
94. Sparks JA, O'Reilly ÉJ, Barbhaiya M, Tedeschi SK, Malspeis S, Lu B, et al. Association of fish intake and smoking with risk of rheumatoid arthritis and age of onset: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jan 5;20(1):2.
95. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology*. 1996 May;7(3):256–63.
96. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R16.
97. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Sep 30;16(5):446.
98. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):597–606.
99. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G, et al. The Effect of Olive Oil and Fish Consumption on Rheumatoid Arthritis - A Case Control Study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1991 Jan;20(6):419–26.
100. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol*. 2005 Jul;32(7):1249–52.
101. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatology International*. 2015 Mar;35(3):533–9.
102. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr*. 1999 Dec;70(6):1077–82.
103. Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, et al. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(1):69–77.

104. Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S, et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999 Dec 1;70(6):1077–82.
105. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(12):3804–12.
106. Sundström B, Ljung L, Di Giuseppe D. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 2019 Nov 19;11(11).
107. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Aug;59(8):631–5.
108. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2002 Jan;46(1):83–91.
109. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(11):3055–60.
110. Lamichhane D, Collins C, Constantinescu F, Walitt B, Pettinger M, Parks C, et al. Coffee and Tea Consumption in Relation to Risk of Rheumatoid Arthritis in the Women's Health Initiative Observational Cohort. *J Clin Rheumatol*. 2019 Apr;25(3):127–32.
111. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov 1;33(11):1575–83.
112. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ*. 2012 Jul 10;345(jul10 2):e4230–e4230.
113. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Nov;73(11):1962–7.
114. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):1998–2005.
115. Hedström AK, Hössjer O, Klareskog L, Alfredsson L. Interplay between alcohol, smoking and HLA genes in RA aetiology. *RMD Open*. 2019 May;5(1):e000893.
116. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr*. 2014 Sep;100(3):959–67.
117. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Feb;13(1):3–9.

118. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2014 Dec;17(12):2769–82.
119. Johansson K, Askling J, Alfredsson L, Di Giuseppe D. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 30];20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085628/>
120. Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, et al. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017 Aug 1;76(8):1357–64.
121. Sparks JA, Barbhaiya M, Tedeschi SK, Leatherwood CL, Tabung FK, Speyer CB, et al. Inflammatory dietary pattern and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):243–50.
122. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3009–19.
123. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(9):542–57.
124. Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Schaefferbeke T, Cantagrel A, Minet J, et al. Association of Anti-*Porphyromonas gingivalis* Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis: Results From the Prospective French Cohort of Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2015 Jul 1;67(7):1729–37.
125. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2662–72.
126. Microbiote intestinal et régime alimentaire dans la polyarthrite rhumatoïde - EM consulte [Internet]. [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1199633/microbiote-intestinal-et-regime-alimentaire-dans-l>
127. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife* [Internet]. 2013 Nov 5 [cited 2018 Jul 4];2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816614/>
128. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2011 Oct;7(10):569–78.
129. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015 Aug;21(8):895–905.

130. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis & Rheumatology*. 2016 Nov;68(11):2646–61.
131. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Nov;73(11):1949–53.
132. Masson E. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? [Internet]. EM-Consulte. [cited 2021 Jun 8]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1187595/article/la-polyarthrite-rhumatoide -une-physiopathologie-m>
133. Sparks JA, Karlson EW. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions Between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Mar;18(3):15.
134. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1488–92.
135. Vassallo R, Luckey D, Behrens M, Madden B, Luthra H, David C, et al. Cellular and humoral immunity in arthritis are profoundly influenced by the interaction between cigarette smoke effects and host HLA-DR and DQ genes. *Clin Immunol*. 2014 Jun;152(1–2):25–35.
136. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*. 2006 Dec;18(6):650–5.
137. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AHM, van Gaalen FA, Kloppenburg M, de Vries RRP, le Cessie S, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):366–71.
138. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508–11.
139. Karlson EW, Chang S-C, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):54–60.
140. Lee H-S, Irigoyen P, Kern M, Lee A, Batliwalla F, Khalili H, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):1745–53.

141. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3085–92.
142. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011 Mar 1;70(3):512–5.
143. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2009 Dec;41(12):1319–24.
144. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C, Lasbleiz S, Bardin T, Dieudé P, et al. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):466–70.
145. Salliot C, Dawidowicz K, Lukas C, Guedj M, Paccard C, Benessiano J, et al. PTPN22 R620W genotype-phenotype correlation analysis and gene-environment interaction study in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Oct;50(10):1802–8.
146. Watson CS. Signaling themes shared between peptide and steroid hormones at the plasma membrane. *Sci STKE*. 1999 Dec 14;1999(12):PE1.
147. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis--some new perspectives. *Endocrinology*. 2001 Nov;142(11):4589–94.
148. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med*. 1999 Aug;246(2):133–8.
149. Letombe B, Catteau-Jonard S, ROBIN G. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Elsevier Health Sciences; 2019. 359 p.
150. *PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION* - PDF Free Download [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://docplayer.fr/8621776-Physiologie-de-la-procreation.html>
151. Delemarre-van de Waal HA, van Coeverden SC, Rotteveel J. Hormonal determinants of pubertal growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 6:1521–6.
152. Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Dec;84(12):4702–12.
153. Crawford JD, Osler DC. Body composition at menarche: The Frisch-Revelle hypothesis revisited. *Pediatrics*. 1975 Sep;56(3):449–58.
154. Ducornet B, Abiven G, Raffin-Sanson M-L. Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires. *EMC - Endocrinologie*. 2005 Dec 1;2(4):209–30.
155. Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maitre SC, Bouchard P. Regulation of the human menstrual cycle. *Front Neuroendocrinol*. 1998 Jul;19(3):151–86.

156. Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod.* 1991 Oct;6(9):1206–12.
157. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. *Hum Reprod.* 2010 Dec;25(12):2944–54.
158. Kumar P, Magon N. Hormones in pregnancy. *Niger Med J.* 2012 Oct;53(4):179–83.
159. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015 Apr;175(4):531–9.
160. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002 Sep;3(3):211–24.
161. IARC. Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Hormonal-Contraception-And-Post-menopausal-Hormonal-Therapy-1999>
162. Cinquante ans de contraception légale en France : diffusion, médicalisation, féminisation [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://www.ined.fr/fr/publications/editions/population-et-societes/cinquante-ans-de-contraception-legale-en-france/>
163. De Guibert-Lantoine C, Leridon H. La contraception en France : un bilan après 30 ans de libéralisation. *Population.* 1998;53(4):785–811.
164. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356.
165. Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2–10.
166. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):360–5.
167. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991 Jul;6(6):811–6.
168. Moreau C, Bouyer J, Ducot B, Spira A, Slama R. When do involuntarily infertile couples choose to seek medical help? *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(3):737–44.
169. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol.* 2009 Feb 1;169(3):365–75.

170. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician*. 2000 Oct 15;62(8):1839–46, 1849–50.
171. Lopès P, Schatz B. [Propause survey: profile of patients treated with progestins in perimenopause]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 May;34(3 Pt 1):232–40.
172. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009 Oct;16(5):860–9.
173. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal 'window of risk,' and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):3–15.
174. Ribot C, Trémollières F. [Hormone replacement therapy in postmenopausal women: all the treatments are not the same]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 May;35(5):388–97.
175. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004 Jan 7;291(1):47–53.
176. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
177. de Jong-van den Berg LTW, Faber A, van den Berg PB. HRT use in 2001 and 2004 in The Netherlands--a world of difference. *Maturitas*. 2006 May 20;54(2):193–7.
178. Gayet-Ageron A, Amamra N, Ringa V, Tainturier V, Berr C, Clavel-Chapelon F, et al. Estimated numbers of postmenopausal women treated by hormone therapy in France. *Maturitas*. 2005 Dec;52(3–4):296–305.
179. Löwy I, Gaudillière J-P. Controverses sur le traitement hormonal de la ménopause. *Mouvements*. 2004;n° 32(2):32–9.
180. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
181. Fournier A, Kernaléguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause*. 2011 Feb;18(2):219–23.
182. Ghazal S, Pal L. Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI. *Maturitas*. 2013 Nov;76(3):208–12.
183. Alpizar-Rodriguez D, Mueller RB, Möller B, Dudler J, Ciurea A, Zufferey P, et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 01;56(9):1579–85.

184. Karlson E, Mandl L, Hankinson S, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis?: Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis & Rheumatism*. 2004 Nov;50(11):3458–67.
185. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Research & Therapy*. 2006 Jul 27;8(4):R133.
186. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum*. 2003 Oct;33(2):72–82.
187. Pikwer M, Bergström U, Nilsson J-Å, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):378–81.
188. Jørgensen KT, Pedersen BV, Jacobsen S, Biggar RJ, Frisch M. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):358–63.
189. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):1842–8.
190. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 Feb;35(2):152–5.
191. Orellana C, Wedrén S, Källberg H, Holmqvist M, Karlson EW, Alfredsson L, et al. Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):752–5.
192. Peschken CA, Robinson DB, Hitchon CA, Smolik I, Hart D, Bernstein CN, et al. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *J Rheumatol*. 2012 Dec;39(12):2253–60.
193. Adab P, Jiang CQ, Rankin E, Tsang YW, Lam TH, Barlow J, et al. Breastfeeding practice, oral contraceptive use and risk of rheumatoid arthritis among Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):860–6.
194. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapää Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov;39(6):454–60.
195. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1845–52.

196. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, Kvaskoff M, Malspeis S, Karlson EW, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1279–84.
197. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1676–84.
198. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2015 May;30(5):449–57.
199. Chen JY, Ballou SP. The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):55–9.
200. Caprioli M, Carrara G, Sakellariou G, Silvagni E, Scirè CA. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: results from a large population-based study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open*. 2017;3(2):e000523.
201. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):332–6.
202. Ren L, Guo P, Sun Q-M, Liu H, Chen Y, Huang Y, et al. Number of parity and the risk of rheumatoid arthritis in women: A dose-response meta-analysis of observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Sep;43(9):1428–40.
203. Chen H, Wang J, Zhou W, Yin H, Wang M. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015 Sep;42(9):1563–9.
204. Shigesaki N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 01;25(4):486–503.
205. Chen Q, Jin Z, Xiang C, Cai Q, Shi W, He J. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis*. 2014 Sep;17(7):725–37.
206. Le tissu adipeux : un organe aux ressources insoupçonnées - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996015300134?casa_token=Rgj8ltjaHpWAAAAA:TIHZIeF2lPf5iX8l7NOnRG40i5Lw0vWsBRVfq3_ppatONMCs6f5aEvjpLlXzlDoceG6w_K5
207. Laurent V, Nieto L, Valet P, Muller C. [Adipose tissue and cancer: a high risk tandem]. *Med Sci (Paris)*. 2014 Apr;30(4):398–404.

208. Barouki R, Clément K. Le tissu adipeux : stockage, source et cible des polluants. In: Bastard J-P, Fève B, editors. *Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux* [Internet]. Paris: Springer; 2013 [cited 2022 Feb 12]. p. 161–9. Available from: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0332-6_11
209. Tropis C, Catenacci M, Valet P, Dray C. Modifications du tissu adipeux au cours du vieillissement. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2021 Mar 1;15(2):142–8.
210. WHO Consultation on Obesity (1997: Geneva S, Organization WH. Obésité : prévention et prise en charge de l' épidémie mondiale : rapport d' une consultation de l' OMS [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2003 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42734>
211. Abernathy RP, Black DR. Healthy body weights: an alternative perspective. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1996 Mar 1;63(3):448S-451S.
212. Hodge AM, Zimmet PZ. The epidemiology of obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jul;8(3):577–99.
213. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation [Internet]. [cited 2021 Sep 22]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241501491>
214. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Jan;22(1):39–47.
215. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: risk factors. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3 Suppl 1):S46-55.
216. ObÉpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Paris: Inserm/Kantar Health/Roche. 2012. https://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2012/10/obepi_2012.pdf.
217. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_5.html
218. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 14;333(11):677–85.
219. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):71–7.
220. Harpsøe MC, Basit S, Andersson M, Nielsen NM, Frisch M, Wohlfahrt J, et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol*. 2014 Jun;43(3):843–55.
221. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014 Sep;13(9):981–1000.

222. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Feb;13(2):100–9.
223. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, Ramé C, Ducluzeau P-H, Froment P, et al. Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 9;20(18):E4431.
224. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol*. 2018;9:640.
225. Pheiffer C, Dias S, Jack B, Malaza N, Adam S. Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 29;22(3):1326.
226. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, Mera A, González-Gay MA, Gómez R, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jul;165:196–206.
227. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther*. 2016;5:47–56.
228. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2017 Jul;84(4):411–6.
229. Kirschner MA, Schneider G, Ertel NH, Worton E. Obesity, androgens, estrogens, and cancer risk. *Cancer Res*. 1982 Aug;42(8 Suppl):3281s–5s.
230. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003 Aug;9(4):359–72.
231. Pasquali R, Oriolo C. Obesity and Androgens in Women. *Front Horm Res*. 2019;53:120–34.
232. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction*. 2005 Nov;130(5):583–97.
233. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen C-Y, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Nov 1;73(11):1914–22.
234. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):246–54.
235. Hernández Avila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 1990 Jul;1(4):285–91.

236. Marchand NE, Sparks JA, Tedeschi SK, Malspeis S, Costenbader KH, Karlson EW, et al. Abdominal Obesity in Comparison with General Obesity and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis in Women. *J Rheumatol*. 2021 Feb;48(2):165–73.
237. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):219–26.
238. Rodríguez LAG, Tolosa LB, Ruigómez A, Johansson S, Wallander M-A. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol*. 2009 Jun;38(3):173–7.
239. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, Brennan P, Barrett EM, Scott DG, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997 Nov;40(11):1955–61.
240. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Jan;26(1):47–54.
241. Wesley A, Bengtsson C, Elkan A-C, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S, et al. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):107–12.
242. Qin B, Yang M, Fu H, Ma N, Wei T, Tang Q, et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 29;17:86.
243. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K, Thurah A de. Body Fat Percentage, Waist Circumference, and Obesity As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Danish Cohort Study. *Arthritis Care & Research*. 2019;71(6):777–86.
244. Tedeschi SK, Cui J, Arkema EV, Robinson WH, Sokolove J, Lingampalli N, et al. Elevated BMI and antibodies to citrullinated proteins interact to increase rheumatoid arthritis risk and shorten time to diagnosis: A nested case-control study of women in the Nurses' Health Studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):692–8.
245. de Hair MJH, Landewé RBM, van de Sande MGH, van Schaardenburg D, van Baarsen LGM, Gerlag DM, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1654–8.
246. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *J Adolesc Health*. 2002 Dec;31(6 Suppl):192–200.
247. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s (1994 : Geneva S, Organization WH. Recherche sur la ménopause : bilan de la décennie 90 : rapport d' un groupe scientifique de l' OMS [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé;

- 1996 [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42021?locale-attribute=fr&>.
248. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev*. 1997 Oct;6(5):473–8.
 249. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors: a large French prospective study. *Am J Epidemiol*. 2011 May 15;173(10):1192–202.
 250. Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, Dartois L, Cervenka I, Savoye I, et al. Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2017 Oct;28(10):1011–9.
 251. Guenego A, Mesrine S, Dartois L, Leenhardt L, Clavel-Chapelon F, Kvaskoff M, et al. Relation between hysterectomy, oophorectomy and the risk of incident differentiated thyroid cancer: The E3N cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Feb;90(2):360–8.
 252. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, Vilier A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Anthropometric features and cutaneous melanoma risk: a prospective cohort study in French women. *Cancer Epidemiol*. 2014 Aug;38(4):357–63.
 253. Clavel-Chapelon F, Dormoy-Mortier N. A validation study on status and age of natural menopause reported in the E3N cohort. *Maturitas*. 1998 Jun 3;29(2):99–103.
 254. Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, et al. Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2018 Nov 15;143(10):2390–9.
 255. Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault M-C, Fournier A, Kvaskoff M. Premenopausal Use of Progestogens and Cutaneous Melanoma Risk: A French Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2020 Apr 2;189(4):314–29.
 256. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Ringa V, Clavel-Chapelon F. [Characteristics and determinants of initiation of premenopausal use of oral progestagens in the French E3N cohort]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Jun;39(4):310–7.
 257. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Gompel A, Desreux J, Berrino F, et al. Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2723–8.
 258. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault M-C, et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2007 Mar 12;96(5):841–4.
 259. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum Reprod*. 2017 Aug 1;32(8):1732–42.

260. Sørensen TI, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes.* 1983;7(2):115–22.
261. Seror R, Henry J, Gusto G, Aubin H-J, Boutron-Ruault M-C, Mariette X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jul 1;58(7):1154–62.
262. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol.* 1997;26 Suppl 1:S128-136.
263. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol.* 1997;26 Suppl 1:S128-136.
264. MacDonald C-J, Madika A-L, Bonnet F, Fagherazzi G, Lajous M, Boutron-Ruault M-C. Cholesterol and Egg Intakes, and Risk of Hypertension in a Large Prospective Cohort of French Women. *Nutrients.* 2020 May 8;12(5):E1350.
265. Shah S, MacDonald C-J, El Fatouhi D, Mahamat-Saleh Y, Mancini FR, Fagherazzi G, et al. The associations of the Palaeolithic diet alone and in combination with lifestyle factors with type 2 diabetes and hypertension risks in women in the E3N prospective cohort. *Eur J Nutr.* 2021 Oct;60(7):3935–45.
266. Touvier M, Niravong M, Volatier J-L, Lafay L, Lioret S, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary patterns associated with vitamin/mineral supplement use and smoking among women of the E3N-EPIC cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Jan;63(1):39–47.
267. Varraso R, Oryszczyn MP, Mathieu N, Le Moual N, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Farming in childhood, diet in adulthood and asthma history. *Eur Respir J.* 2012 Jan;39(1):67–75.
268. Kvien TK, Glennås A, Knudsrød OG, Smedstad LM. The validity of self-reported diagnosis of rheumatoid arthritis: results from a population survey followed by clinical examinations. *J Rheumatol.* 1996 Nov;23(11):1866–71.
269. Star VL, Scott JC, Sherwin R, Lane N, Nevitt MC, Hochberg MC. Validity of self-reported rheumatoid arthritis in elderly women. *J Rheumatol.* 1996 Nov;23(11):1862–5.
270. Ling SM, Fried LP, Garrett E, Hirsch R, Guralnik JM, Hochberg MC. The accuracy of self-report of physician diagnosed rheumatoid arthritis in moderately to severely disabled older women. Women's Health and Aging Collaborative Research Group. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1390–4.
271. Barlow JH, Turner AP, Wright CC. Comparison of clinical and self-reported diagnoses for participants on a community-based arthritis self-management programme. *Br J Rheumatol.* 1998 Sep;37(9):985–7.

272. Cooper GS, Wither J, McKenzie T, Claudio JO, Bernatsky S, Fortin PR, et al. The prevalence and accuracy of self-reported history of 11 autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2001–4.
273. Walitt BT, Constantinescu F, Katz JD, Weinstein A, Wang H, Hernandez RK, et al. Validation of self-report of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: The Women's Health Initiative. *The Journal of Rheumatology*. 2008 May 1;35(5):811–8.
274. Formica MK, McAlindon TE, Lash TL, Demissie S, Rosenberg L. Validity of self-reported rheumatoid arthritis in a large cohort: results from the Black Women's Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb;62(2):235–41.
275. Gill TK, Hill CL. The Accuracy of Self-report in Rheumatic Diseases. *The Journal of Rheumatology*. 2017 Aug 1;44(8):1109–11.
276. Videm V, Thomas R, Brown MA, Hoff M. Self-reported Diagnosis of Rheumatoid Arthritis or Ankylosing Spondylitis Has Low Accuracy: Data from the Nord-Trøndelag Health Study. *The Journal of Rheumatology*. 2017 Aug 1;44(8):1134–41.
277. Linauskas A, Overvad K, Berg Johansen M, Stengaard-Pedersen K, de Thurah A. Positive predictive value of first-time rheumatoid arthritis diagnoses and their serological subtypes in the Danish National Patient Registry. *Clinical Epidemiology*. 2018 Nov;10:1709–20.
278. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K, Thurah A de. Body Fat Percentage, Waist Circumference, and Obesity As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Danish Cohort Study. *Arthritis Care & Research*. 2019;71(6):777–86.
279. Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology*. 2015 Mar 1;54(3):487–93.
280. Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke A-M, de Pablo P, Romaguera D, Panico S, et al. Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Nov 4;16:331.
281. Muller S, Hider SL, Raza K, Stack RJ, Hayward RA, Mallen CD. An algorithm to identify rheumatoid arthritis in primary care: a Clinical Practice Research Datalink study. *BMJ Open*. 2015 Dec 1;5(12):e009309.
282. Singh JA, Holmgren AR, Noorbaloochi S. Accuracy of Veterans Administration databases for a diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec 15;51(6):952–7.
283. Karlson Elizabeth W., Mandl Lisa A., Hankinson Susan E., Grodstein Francine. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis?: Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis & Rheumatism*. 2004 Nov 4;50(11):3458–67.

284. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2002 Jan;46(1):83–91.
285. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):219–26.
286. Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, Descamps E, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, et al. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open.* 2019 Dec 16;9(12):e033536.
287. Saraux A, Guillemin F, Fardellone P, Guggenbuhl P, Behier JM, Cantagrel A, et al. Agreement between rheumatologist visit and lay interviewer telephone survey for screening for rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2004 Jan;71(1):44–50.
288. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315–24.
289. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580–8.
290. Regression Models and Life-Tables on JSTOR [Internet]. [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2985181>
291. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med.* 2004 Dec 30;23(24):3803–20.
292. Desquilbet L, Meyer L. Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2005 Feb;53(1):51–68.
293. Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause.* 2013 Sep;20(9):930–5.
294. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Jun;26(6):817–23.
295. Camacho EM, Harrison M, Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Verstappen SMM, et al. Parity, time since last live birth and long-term functional outcome: a study of women participating in the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):642–5.
296. Chen H, Wang J, Zhou W, Yin H, Wang M. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2015 Sep;42(9):1563–9.

297. Salliot C, Bombardier C, Saraux A, Combe B, Dougados M. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLA-DRB1 *01 and/or *04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1683–6.
298. Salliot C, Nguyen Y, Gusto G, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, et al. Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study. *Rheumatology* [Internet]. 2021 Feb 6 [cited 2021 Mar 4];(keab101). Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab101>
299. Salliot C, Nguyen Y, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women: results from the French E3N cohort. *Joint Bone Spine*. 2022 Mar 5;105374.
300. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1251–62.
301. de Kleijn MJJ, van der Schouw YT, Verbeek ALM, Peeters PHM, Banga J-D, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 15;155(4):339–45.
302. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Palli D, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010 Dec 15;172(12):1384–93.
303. Fox M, Berzuini C, Knapp LA. Cumulative estrogen exposure, number of menstrual cycles, and Alzheimer’s risk in a cohort of British women. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Dec;38(12):2973–82.
304. McCoy SS, Sampene E, Baer AN. Association of Sjögren’s Syndrome With Reduced Lifetime Sex Hormone Exposure: A Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Sep;72(9):1315–22.
305. Park HK, Ilango S, Charriez CM, Checkoway H, Riley D, Standaert DG, et al. Lifetime exposure to estrogen and progressive supranuclear palsy: Environmental and Genetic PSP study. *Mov Disord*. 2018 Mar;33(3):468–72.
306. Gatto NM, Deapen D, Stoyanoff S, Pinder R, Narayan S, Bordelon Y, et al. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson’s disease in California teachers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Nov;20(11):1149–56.
307. Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Fournier A, et al. Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2019 Oct 1;145(7):1754–67.
308. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 Jan 1;54(1):38–46.

309. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*. 2004;13(9):635–8.
310. Alpizar-Rodriguez D, Mueller RB, Möller B, Dudler J, Ciurea A, Zufferey P, et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1579–85.
311. Shim G-J, Warner M, Kim H-J, Andersson S, Liu L, Ekman J, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Aug 24;101(34):12628–33.
312. Chen JY, Ballou SP. The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):55–9.
313. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen C-Y, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):1914–22.
314. Salliot C, Nguyen Y, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Anthropometric Measures and Risk of Rheumatoid Arthritis in the French E3N Cohort Study. *Nutrients*. 2022 Feb 22;14(5):934.
315. Fagherazzi G, Vilier A, Affret A, Balkau B, Bonnet F, Clavel-Chapelon F. The association of body shape trajectories over the life course with type 2 diabetes risk in adulthood: a group-based modeling approach. *Ann Epidemiol*. 2015 Oct;25(10):785–7.
316. Tehard B, van Liere MJ, Com Noug   C, Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc*. 2002 Dec;102(12):1779–84.
317. Jones BL, Nagin DS. Advances in Group-Based Trajectory Modeling and an SAS Procedure for Estimating Them. *Sociological Methods & Research*. 2007 May 1;35(4):542–71.
318. Nagin D. Group-Based Modeling of Development [Internet]. Group-Based Modeling of Development. Harvard University Press; 2009 [cited 2021 Nov 4]. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.4159/9780674041318/html>
319. Nagin DS, Jones BL, Passos VL, Tremblay RE. Group-based multi-trajectory modeling. *Stat Methods Med Res*. 2018 Jul 1;27(7):2015–23.
320. Nagin DS, Tremblay RE. Analyzing developmental trajectories of distinct but related behaviors: a group-based method. *Psychol Methods*. 2001 Mar;6(1):18–34.
321. Perquier F, Lasfargues A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. Body-size throughout life and risk of depression in postmenopausal women: findings from the E3N cohort. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Aug;22(8):1926–34.

322. How to use SAS® Proc Traj and SAS® Proc Glimmix in respiratory epidemiology [Internet]. [cited 2021 Nov 2]. Available from: <https://open.library.ubc.ca/cIRcle/collections/facultyresearchandpublications/52383/items/1.0048205>
323. Mueller WH, Joos SK, Schull WJ. Alternative measurements of obesity: accuracy of body silhouettes and reported weights and heights in a Mexican American sample. *Int J Obes*. 1985;9(3):193–200.
324. Must A, Willett WC, Dietz WH. Remote recall of childhood height, weight, and body build by elderly subjects. *Am J Epidemiol*. 1993 Jul 1;138(1):56–64.
325. Freudenheim JL, Darrow SL. Accuracy of self-measurement of body fat distribution by waist, hip, and thigh circumferences. *Nutr Cancer*. 1991;15(3–4):179–86.
326. Weaver TW, Kushi LH, McGovern PG, Potter JD, Rich SS, King RA, et al. Validation study of self-reported measures of fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Jul;20(7):644–50.
327. Casey VA, Dwyer JT, Berkey CS, Coleman KA, Gardner J, Valadian I. Long-term memory of body weight and past weight satisfaction: a longitudinal follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jun;53(6):1493–8.
328. Koprowski C, Coates RJ, Bernstein L. Ability of young women to recall past body size and age at menarche. *Obes Res*. 2001 Aug;9(8):478–85.
329. Muñoz KA, Ballard-Barbash R, Graubard B, Swanson CA, Schairer C, Kahle LL. Recall of body weight and body size estimation in women enrolled in the breast cancer detection and demonstration project (BCDDP). *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996 Sep;20(9):854–9.
330. Olivarius NF, Andreasen AH, Løken J. Accuracy of 1-, 5- and 10-year body weight recall given in a standard questionnaire. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997 Jan;21(1):67–71.
331. Troy LM, Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. The validity of recalled weight among younger women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995 Aug;19(8):570–2.
332. Stevens J, Keil JE, Waid LR, Gazes PC. Accuracy of current, 4-year, and 28-year self-reported body weight in an elderly population. *Am J Epidemiol*. 1990 Dec;132(6):1156–63.
333. Nguyen Y, Salliot C, Gelot A, Gambaretti J, Mariette X, Boutron-Ruault M-C, et al. Mediterranean Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis: Findings From the French E3N-EPIC Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2021;73(1):69–77.
334. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):222–7.

335. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014 Aug;66(8):1998–2005.
336. Nguyen Y, Mariette X, Salliot C, Gusto G, Boutron-Ruault M-C, Seror R. Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology*. 2020 Dec 1;59(12):3767–75.
337. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *British Journal of Cancer*. 2011 Apr;104(9):1493–9.
338. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
339. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.
340. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jul;171(1):171–7.

ANNEXES

Annexe 1. Autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés pour la cohorte E3N

COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE
et des Libertés

Le Président de la Commission
Nationale de l'Informatique et
des Libertés

à

Monsieur Le Directeur Général
INSERM-U 287
Institut Gustave Roussy
39 rue Camille Desmoulins

94805 VILLEJUIF CEDEX

LE PRÉSIDENT
N/REF. : JF/SV/VB AT : 88-894

Demande d'avis n° 106.246
A rappeler dans toute correspondance,
notamment en cas de modification ou
de suppression du traitement.

A l'attention du Docteur P. CHAVEL

Paris, le 10 octobre 1988

J'ai l'honneur d'accuser réception des compléments de la demande d'avis relative à un traitement automatisé d'informations nominatives, dont la finalité principale est :

Une étude des facteurs de risque du cancer du sein.

Conformément aux dispositions de l'article 15 alinéa 3 de la loi du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'avis de la CNIL est réputé favorable à compter du 25 septembre 1988.

La Commission a pris acte que :

- vous renonciez à recourir au Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques.
De ce fait, la date de naissance précise n'est donc plus indispensable.
- vous vous engagiez à modifier la lettre d'information et le questionnaire qui seront envoyés aux personnes concernées de façon à insister sur le caractère facultatif de la participation et des réponses aux questionnaires, sur la possibilité d'un libre refus en cours d'étude, sur les modalités de relance en cas de non-réponse.

Sur ce point, et ainsi qu'il vous l'a déjà été précisé, il conviendrait d'éviter l'appel téléphonique et la recherche dans les fichiers de la MGEN des demandes de prise en charge de frais médicaux correspondant à une mamographie ou à une coloscopie. En effet, ces renseignements étant couverts par le secret professionnel, seul le consentement libre et éclairé de la patiente serait de nature à délier le médecin détenteur de ces informations de son obligation de secret.

.../...

République Française

COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTÉS
21, RUE SAINT GUILLAUME 75007 PARIS TÉL. : (1) 45.44.40.65

.2/
En vertu des dispositions de l'article 15 précité, je vous précise que la mise en oeuvre de ce traitement est subordonnée à la publication de l'acte réglementaire portant création de celui-ci. En conséquence, je vous serais obligé de bien vouloir me faire parvenir, lors de sa publication, copie de l'acte réglementaire avec l'indication du document dans lequel cet acte aura été publié.



Jacques FAUVET

**Annexe 2. Avis favorable du comité consultatif sur le traitement de l'information en
matière de recherche dans le domaine de la santé**



ministère
enseignement
supérieur
recherche

DIRECTION GENERALE DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 13.794	
Intitulé de la demande : Alimentation de la cohorte prospective E3N par des données de la MGEN de consommation de soins remboursés.	
Demandeur :	INSERM Monsieur André SYROTA 101, rue de Tolbiac 75654 PARIS Cedex 13
Responsable :	Françoise CLAVEL-CHAPÉLON Institut Gustave Roussy – INSERM U1018 Nutrition, hormones et santé des femmes 144, rue Edouard Vaillant 94805 VILLEJUIF Cedex
Dossier reçu le :	31 octobre 2013
Dossier examiné le :	12 décembre 2013
 Avis du Comité consultatif : Avis favorable 	

Fait à Paris, le 18 décembre 2013

Le Président du Comité consultatif
Jean-Louis SERRE

1, rue Descartes – 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>

Annexe 3. Tableau résumant les données utilisées dans ce projet de thèse, par questionnaire

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9-Q11
Age	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tabagisme actif	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tabagisme passif		x							
IMC	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Niveau d'étude	x								
Ménarche, cycles menstruels	x	x							
Ménopause (statut, âge, type)	x	x	x	x	x	x	x	x	
Grossesses et allaitement	x	x			x				
Maladies bénignes gynécologiques auto-rapportées (avec date)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Maladies bénignes gynécologiques confirmées (avec date)		x	x	x	x	x	x	x	x
Traitement hormonal de l'infertilité	x	x							
Contraception (prise)	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Contraception (durée)		x	x	x	x	x	x	x	x
Progestatifs oraux seuls (prise et durée)		x	x	x	x	x	x	x	x
THM (prise et durée)		x	x	x	x	x	x	x	x
Activité physique	x		x		x		x	x	
Données alimentaires			x						
Transit intestinal			x						
Tour de taille				x			x	x	x
Tour de hanche				x			x	x	x
Silhouettes	x								

Annexe 4. Exemples de données gynécologiques et obstétricales recueillies à Q1 (1990) et/ou à Q2 (1992)

16 À QUEL ÂGE AVEZ-VOUS EU VOS PREMIÈRES RÉGLES ?
(si vous ne savez pas précisément, donnez un âge approximatif)

JAMAIS ÉTÉ RÉGLÉE 7 ans et - 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 ans et +

21 AVEZ-VOUS DÉJÀ ÉTÉ ENCEINTE ?
(que l'issue de la grossesse ait été une naissance, une fausse couche ou une interruption volontaire de grossesse)

OUI ☐ NON ☐ → VOUS N'AVEZ JAMAIS ÉTÉ ENCEINTE À CAUSE :

- D'UNE STÉRILITÉ DE VOUS MÊME ☐ DE VOTRE CONJOINT ☐

SI NON, PASSEZ À LA QUESTION 22 - DES DEUX ☐

- D'UNE AUTRE RAISON ☐

22 COMBIEN DE FOIS AVEZ-VOUS ÉTÉ ENCEINTE ?
(que l'issue de la grossesse ait été une naissance, une fausse couche ou une interruption volontaire de grossesse)

EN CLAIR → ☐ puis NOIR → ☐

23 NOMBRE D'ACCOUCHEMENTS :
(par voie naturelle ou césarienne, d'enfants nés vivants ou morts nés).

EN CLAIR → ☐ puis NOIR → ☐

17 MALADIES DE L'UTÉRUS ET DE L'OVAIRE

ÂGE DE DÉBUT	TYPE DE MALADIE	QUEL A ÉTÉ LE TRAITEMENT ?
0 - 9	POLYPOSES UTÉRINS	CHIRURGIE ☐
10 - 19	FIBROME UTÉRIN	MÉDICAMENT HORMONAL ☐
20 - 29	ENDOMETRIOSE	MÉDICAMENT AUTRE ☐
30 - 39	KISTE DE L'OVAIRE	RAG DE TRAITEMENT ☐
40 - 49	TROUBLES DU CYCLE DES RÉGLES AYANT BESOIN D'UN TRAITEMENT	NE SAIT PAS ☐
50 - 59	AUTRE (en clair) ☐	COCHÉZ LES EXAMENS QUE VOUS AVEZ SUBIS POUR CETTE MALADIE
60 - 69	NE SAIT PAS ☐	BIOPSIE ☐
70 - 79		COELIOSCOPIE ☐
80 - 89		HYSTÉROGRAPHIE ☐
90 - 99		HYSTÉROSCOPIE ☐
ME SAIT PAS ☐		ECHODIAGNOSTIC ☐
		NE SAIT PAS ☐

18 NOMBRE D'INTERRUPTIONS VOLONTAIRES DE GROSSESSE (IVG), DÉCIDÉES PAR VOUS OU VOTRE MÉDECIN

NOMBRE TOTAL 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 et +

COMBIEN, PARMI CELLES-CI, ONT EU LIEU AVANT VOTRE PREMIER ACCOUCHEMENT ? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 et +

20 VOTRE PREMIÈRE GROSSESSE :
(que l'issue de la grossesse ait été une naissance, une fausse couche ou une interruption volontaire de grossesse)

A QUEL ÂGE AVEZ-VOUS ÉTÉ ENCEINTE LA PREMIÈRE FOIS ?

EN CLAIR → ☐ puis NOIR → ☐

VOTRE PREMIÈRE GROSSESSE S'EST-ELLE TERMINÉE PAR UN ACCOUCHEMENT ? OUI ☐ NON ☐

SI NON, À QUEL ÂGE AVEZ-VOUS ACCOUCHE LA PREMIÈRE FOIS ?

EN CLAIR → ☐ puis NOIR → ☐

COMBIEN DE MOIS A DURÉ CETTE PREMIÈRE GROSSESSE ?

1 m et - 2 3 4 5 6 7 8 9 9 m + de

24 PARMI LES ENFANTS AUXQUELS VOUS AVEZ DONNÉ NAISSANCE :

NOMBRE TOTAL D'ENFANTS 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 et +

NOMBRE TOTAL D'ENFANTS MORTS NÉS 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 et +

NOMBRE DE JUMEAUX, TRIPLES etc... (cochez le nombre d'enfants) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 et +

25 AVEZ-VOUS ALLAITÉ ? OUI ☐ NON ☐

SI OUI, À QUEL ÂGE AVEZ-VOUS LA PREMIÈRE FOIS QUE VOUS AVEZ ALLAITÉ ?

17 ans et - 18 - 20 21 - 25 26 - 30 31 ans et +

DURÉE D'ALLAITEMENT TOTALISÉE SUR L'ENSEMBLE DES ENFANTS ?

3 mois et - 4 - 6 7 - 12 13 - 24 25 - 36 37 - 60 61 mois et +

26 ÊTES-VOUS MÉNOPAUSÉE ?

OUI ☐ NON ☐ EN COURS DE MÉNOPAUSE ☐ N'AJAMAIS EU DE RÉGLES ☐

SI OUI : ÉTAIT-CE UNE MÉNOPAUSE NATURELLE ☐ ARTIFICIELLE PAR :

HYSTÉRECTOMIE (ablation de l'utérus) ☐

OVARECTOMIE (ablation des ovaires) ☐

CHIMIOTHÉRAPIE ☐

RADIOTHÉRAPIE ☐

AUTRE ☐

ÂGE DE LA MÉNOPAUSE ? (âge moyen)

EN CLAIR → ☐ puis NOIR → ☐

Annexe 5. Données sur les traitements hormonaux recueillis à partir de Q1 (1990) et Q2 (1992) avec un exemple du dépliant présentant les photographies des conditionnements

Timeline: 06/1990 (Q1), 01/1992 (Q2), 06/1993 (Q3), 01/1995 (Q4), 04/1997 (Q5), 07/2000 (Q6), 07/2002 (Q7), 07/2005 (Q8), 06/2008 (Q9), 12/2011 (Q10), 12/2014 (Q11), 06/2018 (Q12)

10. QUELLES MÉTHODES CONTRACEPTIVES AVEZ-VOUS UTILISÉES ?

	AVANT VOTRE PREMIÈRE GROSSESSE OU SI VOUS N'AVEZ JAMAIS ÉTÉ ENCEINTE	ENTRE CHAQUE GROSSESSE	DEPUIS VOTRE DERNIÈRE GROSSESSE
PAS DE RAPPORT SEXUEL	☐	☐	☐
PAS DE MÉTHODE CONTRACEPTIVE	☐	☐	☐
STÉRILET	☐	☐	☐
DIAPHRAGME, CAPE	☐	☐	☐
MÉTHODE OGNO, DES TEMPÉRATURES, CÔT INTERROMPU, LAVAGE	☐	☐	☐
PILULE	☐	☐	☐
PRÉSERVATIF	☐	☐	☐
SPERMOIDES (OVULES, GELÉE, ...)	☐	☐	☐
LIGATURE DES TROMPES	☐	☐	☐
AUTRE	☐	☐	☐

11. AVEZ-VOUS SUIVI, VOUS-MÊME OU VOTRE CONJOINT, UN TRAITEMENT CONTRE LA STÉRILITÉ ?

OUI ☐ NON ☐

SI OUI, QUEL(S) TRAITEMENT(S) ?

MÉDICAMENTS POUR VOUS :	CHIRURGIE POUR VOUS :
CLOMID	CHIRURGIE DES TROMPES
ONDOPHYNE	RÉCONDUCTION IN VITRO (FIV)
INDUCTOR	
HUMEGON	
NEOPERSONAL	AUTRE TRAITEMENT POUR VOUS
GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO	TRAITEMENT DE VOTRE CONJOINT
AUTRE MÉDICAMENT	
NE SAIT PLUS LEQUEL	

12. TRAITEMENTS HORMONAUX POUR CONTRACEPTION ORALE - PRÉMENOPAUSE, MÉNOPAUSE - MALADIES DU SEIN, DE L'UTÉRUS, DE L'OVAIRE, AUTRES

SI VOUS N'AVEZ JAMAIS PRIS LA PILULE NI D'AUTRE TRAITEMENT HORMONAL, COCHÉZ ICI ☐ ET PASSEZ QUESTION 13

REMPLISSEZ UNE RUBRIQUE PAR PILULE OU MÉDICAMENT, PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE EN COMMENÇANT PAR LES PLUS ANCIENS

MODE D'EMPLOI DÉTAILLÉ AVEC EXEMPLES SUR LE DÉPLIANT PHOTOS JOINT



Annexe 6. Recueil des données anthropométriques

Timeline: 06/1990 (Q1), 01/1992 (Q2), 06/1993 (Q3), 01/1995 (Q4), 04/1997 (Q5), 07/2000 (Q6), 07/2002 (Q7), 07/2005 (Q8), 06/2008 (Q9), 12/2011 (Q10), 12/2014 (Q11), 06/2018 (Q12)

VOTRE POIDS ACTUEL ?
(POIDS AVANT GROSSESSE SI GROSSESSE EN COURS)

13 QUELLE EST VOTRE TAILLE ACTUELLE ?

Tour de taille cm (3)
A prendre en fin d'expiration, à l'endroit le plus creux au-dessus du nombril

Tour de hanches cm (4)
A l'endroit le plus large au-dessous du nombril

13 QUELLE EST VOTRE TAILLE ACTUELLE ?

Diagram illustrating body measurements: (1) Head, (2) Neck, (3) Waist, (4) Hips.

Annexe 7. Questions pour le recueil du tabagisme actif (à partir de Q1) et passif pendant l'enfance et à l'âge adulte (à Q2)

41 FUMEZ-VOUS ACTUELLEMENT OU AVEZ-VOUS FUMÉ DANS LE PASSÉ ?
(AU MOINS UNE CIGARETTE PAR JOUR EN MOYENNE)

NON ☐ → PASSEZ À LA QUESTION 42

OUI ☐ → OÙ FUMEZ-VOUS ?

CIGARETTES ☐ CIGARES ☐ PIPE ☐

PLUTÔT DES CIGARETTES BLONDES ☐ PLUTÔT DES CIGARETTES BRUNES ☐ AUTANT DE BRUNES QUE DE BLONDES ☐

PLUTÔT DES CIGARETTES FILTRE ☐ PLUTÔT DES CIGARETTES SANS FILTRE ☐ AUTANT DE FILTRE QUE DE SANS FILTRE ☐

DEPUIS QUE LES CIGARETTES LÉGÈRES SONT SUR LE MARCHÉ :
PLUTÔT DES CIGARETTES LÉGÈRES ☐ PLUTÔT DES CIGARETTES NORMALES ☐ AUTANT DE LÉGÈRES QUE DE NORMALES ☐

COMBIEN FUMEZ(IEZ)-VOUS EN MOYENNE DE CIGARETTES (ou de cigareilles, cigares, pipes) PAR JOUR ?
1-4 ☐ 5-14 ☐ 15-24 ☐ 25-34 ☐ 35 et + ☐ NE SAIT PAS ☐

AVEZ(IEZ)-VOUS LA FUMÉE ?
OUI ☐ NON ☐ NE SAIT PAS ☐

À QUEL ÂGE AVEZ-VOUS COMMENCÉ À FUMER RÉGULIÈREMENT ?
15 ans et - ☐ 16-25 ☐ 26-35 ☐ 36 ans et + ☐

FUMEZ-VOUS ENCORE ? OUI ☐ NON ☐ J'AI ARRÊTÉ DEPUIS :
5 ans ou - ☐ 6-10 ☐ 11-15 ☐ 16 ans ou + ☐

9 TABAC PASSIF

QUAND VOUS ÉTIEZ ENFANT, VOS PARENTS FUMAIENT-ILS ?

FUMPASSP PÈRE OUI ☐ 1 NON ☐ 2 NE SAIT PLUS ☐ 3

FUMPASSM MÈRE OUI ☐ 1 NON ☐ 2 NE SAIT PLUS ☐ 3

QUAND VOUS ÉTIEZ ENFANT, RESTIEZ-VOUS DANS UNE PIÈCE ENFUMÉE ? ENFUMEE

JAMAIS ☐ 1 TRÈS RAREMENT ☐ 3

NE SAIT PLUS ☐ 2 OCCASIONNELLEMENT (quelques heures/semaine) ☐ 4

QUELQUES HEURES PAR JOUR ☐ 5

PLUSIEURS HEURES PAR JOUR ☐ 6

ACTUELLEMENT, VOTRE CONJOINT (OU LA PERSONNE AVEC LAQUELLE VOUS VIVEZ) FUME-T-IL ? FUMCONJ

SANS CONJOINT ☐ OUI, OCCASIONNELLEMENT ☐ NON ☐ OUI, RÉGULIÈREMENT ☐

SI OUI, COMBIEN D'HEURES PAR JOUR FUME-T-IL EN VOTRE PRÉSENCE ?

À B C D E F G H I J K L M N O P Q R

ENFUMCON

COMBIEN D'HEURES PAR JOUR PASSEZ-VOUS EN DEHORS DE CHEZ VOUS AVEC DES PERSONNES QUI FUMENT ?

À B C D E F G H I J K L M N O P Q R

ENFUMOUT

Annexe 8. Extrait de la partie quantitative du questionnaire alimentaire (Q3)

QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE – PREMIERE PARTIE
COMMENT REMPLIR

Cette première partie va nous renseigner sur votre alimentation habituelle de l'année écoulée, repas par repas. Si vous venez de changer d'alimentation, indiquez votre alimentation avant ce changement.

1. Vous allez indiquer votre fréquence de consommation, question « Combien de fois ? », en cochant une seule case.

Vous n'en avez jamais consommé, ou pas consommé l'année dernière

Combien de fois ?
Cochez la case correspondante

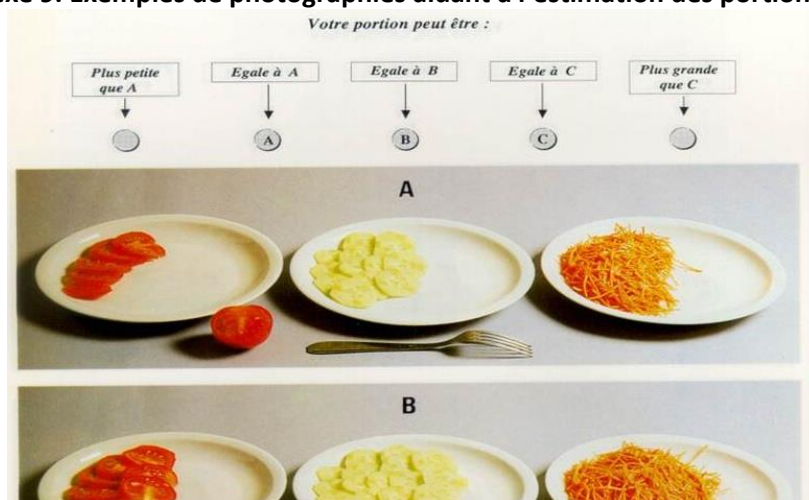
Jamais				1, 2, 3 fois / mois			OU		1, 2, 3...7 fois par semaine						
1	2	3		1	2	3		1	2	3	4	5	6	7	
☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☒	☐	☐	

Vous en avez consommé deux fois par mois en moyenne l'année dernière au repas en question

Vous en avez consommé cinq fois par semaine en moyenne l'année dernière au repas en question

2. Vous allez indiquer la quantité consommée, à l'aide du cahier photos joint à notre envoi.

Annexe 9. Exemples de photographies aidant à l'estimation des portions (Q3)



Annexe 10. Extrait de la partie qualitative du questionnaire alimentaire (Q3)

QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE – DEUXIEME PARTIE
COMMENT REMPLIR

Inscrivez ici vos initiales :
(pour vérification)

Cette seconde partie détaille des groupes d'aliments. Merci de décrire votre alimentation au cours de l'année précédente.

1. Le détail par groupes d'aliments : les tableaux permettent de préciser votre fréquence de consommation pour chaque aliment qui les compose :

aliments que vous ne consommez jamais ou moins d'une fois par mois

	0	+	++	+++
Salade verte	☒	☐	☐	☐
Endives en salade	☐	☒	☐	☐
Poireaux en salade	☐	☐	☒	☐
Artichauts	☐	☐	☐	☒

aliments que vous consommez le moins

aliments que vous consommez régulièrement

aliments que vous consommez le plus

2. Les matières grasses

Pour les sauces ou la cuisson, indiquez la portion utilisée pour le nombre de personnes pour lesquelles vous cuisinez.

Quelle quantité de vinaigrette ou de sauce utilisez-vous pour assaisonner les crudités, la salade verte, ... ?

Nombre de cuillères à soupe : 3 pour un plat de 4 personne(s) (Indiquez ici le nombre de personnes pour lesquelles vous cuisinez habituellement)

Annexe 11. Questionnaire de validation spécifique des rhumatismes inflammatoires dans la cohorte E3N



Si vous le souhaitez, vous pouvez demander à un proche de vous aider à remplir ce questionnaire.

Date de réponse

/ / 2 0 1

Jour

Mois

Année

Date de naissance

/ / 1 9

Jour

Mois

Année

MERCI DE NE PAS RAYER, DE NE PAS DÉBORDER DES CASES, D'ÉCRIRE AVEC UN STYLO NOIR ET EN MAJUSCULES D'IMPRIMERIE.

Au cours du suivi dans la cohorte E3N, vous avez signalé avoir un rhumatisme inflammatoire de type polyarthrite rhumatoïde ou spondyl(o)arthrite (incluant spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, SAPHO, arthrite réactionnelle).

Q0. Confirmez-vous avoir un de ces rhumatismes ?

Oui ☐ Non ☐

Si vous avez répondu « non » (et que vous n'avez pas de rhumatisme inflammatoire) **merci de nous renvoyer tout de même ce questionnaire**

Si vous avez répondu « oui » veuillez répondre aux questions suivantes :

Q1. Quel a été le diagnostic posé pour votre rhumatisme ?

Polyarthrite rhumatoïde

☐

Spondylarthrite/spondyloarthrite axiale et/ou périphérique (anciennement appelée spondylarthrite ankylosante)

☐

Rhumatisme psoriasique

☐

Autre : précisez :

.....

Q2. Le diagnostic a été confirmé par un médecin ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, le(s)quel(s) : un généraliste ☐ un rhumatologue ☐ un interniste ☐ autre ☐

Q3. Quelle a été la date du diagnostic ?

/

Mois

Année

Q4. Quelle a été la date des premiers symptômes ?

/

Mois

Année

Q5. Etes-vous en prise en charge à 100% (Affection longue durée ALD) pour cette affection ?

Oui ☐ Non ☐

Concernant maintenant vos douleurs articulaires :

Q6. Avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu des douleurs des articulations des membres pendant plus de 2 semaines de suite (mains, poignets, pieds, épaules, coudes, genoux) ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, répondre aux questions Q7 à Q19

Q7. Avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu des articulations gonflées ?

Oui ☐ Non ☐

Q8. Les douleurs aux articulations étaient-elles ou sont-elles symétriques, c'est-à-dire à peu près égales de chaque côté (les deux mains, les deux pieds par exemple) ?

Oui ☐ Non ☐

Concernant maintenant vos douleurs articulaires : (SUITE)

Q9. Les mains ont-elles été ou sont-elles atteintes ?	Oui ☐ Non ☐
Q10. Les membres inférieurs (c'est-à-dire l'aine (l'articulation de la hanche), les genoux, les chevilles ou les pieds) ont-ils été ou sont-ils touchés ?	Oui ☐ Non ☐
Q11. Plus de 3 articulations ont-elles été touchées ?	Oui ☐ Non ☐
Q12. Les douleurs ont-elles duré plus de 6 semaines ?	Oui ☐ Non ☐
Q13. Avez-vous été ou êtes-vous réveillée par ces douleurs ?	Oui ☐ Non ☐
Q14. Vos articulations ont-elles été ou sont-elles raides le matin ?	Oui ☐ Non ☐
Si oui pendant combien de minutes en moyenne : ☐ <30 min ☐ 30 min à 1h ☐ >1h	
Q15. Avez-vous ou avez-vous eu des nodules (petites boules sous la peau) aux coudes ou aux mains ?	Oui ☐ Non ☐
Q16. Vous a-t-on fait un test du facteur rhumatoïde, appelé aussi le test du latex ou réaction de Waler Rose ?	Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
Si oui était-il positif ?	Oui ☐ Non ☐
Q17. Vous a-t-on fait un test des anticorps anti-CCP (aussi appelé anticorps anti-peptides citrullinés ou ACPA) ?	Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
Si oui était-il positif ?	Oui ☐ Non ☐
Q18. Vous a-t-on fait un test des anticorps anti-filagrine ou anti-keratine ?	Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐
Si oui était-il positif ?	Oui ☐ Non ☐
Q19. Avez-vous eu des radiographies des mains et poignets et/ou des pieds ?	Oui ☐ Non ☐

Si vous les avez, pouvez-vous nous transmettre une copie des résultats de ces examens biologiques et de vos comptes rendus de radiographies des mains et/ou des pieds.

Concernant maintenant vos douleurs au cou, au dos ou aux fesses :

Q20. Avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu des douleurs au cou, au dos ou aux fesses pendant plus de 2 semaines de suite ?	Oui ☐ Non ☐
<i>Si oui, répondre aux questions Q21 à Q28</i>	
Q21. Vos douleurs ont-elles débuté avant 45 ans ?	Oui ☐ Non ☐
Q22. Ont-elles débuté petit-à-petit (c'est-à-dire progressivement) ?	Oui ☐ Non ☐
Q23. Souffrez-vous plus lorsque vous faites un effort ?	Oui ☐ Non ☐
Q24. Souffrez-vous plus quand vous êtes au repos ?	Oui ☐ Non ☐
Q25. Ressentez-vous en ce moment ou avez-vous déjà ressenti une raideur de la colonne vertébrale prédominant le matin ?	Oui ☐ Non ☐
Si oui, combien de temps en moyenne : ☐ <30 min ☐ 30 min à 1h ☐ >1h	
Q26. Vos douleurs ont-elles duré plus de 3 mois ?	Oui ☐ Non ☐

Concernant maintenant vos douleurs au cou, au dos ou aux fesses : (SUITE)

Q27. Vous a-t-on fait un test du HLA B27 ?	Oui ☐	Non ☐
Si oui était-il positif ?	Ne sait pas ☐	
Q28. Avez-vous eu des radiographies du dos, du bassin ?	Oui ☐	Non ☐

Si vous les avez, pouvez-vous nous transmettre une copie des résultats de cet examen biologique et de vos comptes rendus de radiographies du bassin et du dos.

Concernant maintenant vos autres symptômes :

Vous-même, avez-vous en ce moment ou avez-vous déjà eu :

Q29. du psoriasis ?	Oui ☐	Non ☐
Q30. des diarrhées prolongées ?	Oui ☐	Non ☐
Si oui, s'agit-il d'une :	☐ Maladie de Crohn	☐ rectocolite hémorragique
Q31. des douleurs des talons ?	Oui ☐	Non ☐
Q32. des douleurs des fesses ?	Oui ☐	Non ☐
Q33. une uvéite (œil rouge, très douloureux avec baisse de la vue) ?	Oui ☐	Non ☐

Concernant maintenant vos traitements :

Q34. Quels traitements, parmi les suivants, suivez-vous ou avez-vous déjà suivi pour votre maladie ? Merci de cocher les traitements que vous avez déjà reçus

Methotrexate (Novatrex, Imeth, Metoject)	☐
Leflunomide (Arava)	☐
Sulfasalazine (Salazopyrine)	☐
Hydroxychloroquine (Plaquenil)	☐
Azathioprine (Imurel)	☐
Sels d'or, aurothiopropionatesulfonate (Allochrysine, Auranofin)	☐
Ciclosporine (Néoral)	☐
D-Penicillamine (Trolovol)	☐
Tiopronine (Acadione)	☐
Anakinra (Kineret)	☐
Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima)	☐
Etanercept (Enbrel, Benepali)	☐
Adalimumab (Humira)	☐
Certolizumab (Cimzia)	☐
Golimumab (Simponi)	☐
Abatacept (Orencia)	☐
Tocilizumab (Roactemra)	☐
Rituximab (Mabthera)	☐
Ustekinumab (Stelara)	☐

Concernant maintenant votre famille :

Savez-vous s'il y a dans **votre famille (liens de sang, non d'adoption)** : en dehors de votre cas personnel, des cas de :

	Père	Mère	Frères et sœurs	Oncles et tantes maternels (frères et sœurs de votre mère)	Grands- parents maternels	Oncles et tantes paternels (frères et sœurs de votre père)	Grands- parents paternels	Filles	Fils
	Cochez si oui		Indiquer le nombre (si vous ne savez pas ou si il n'y a pas de cas ne rien inscrire dans la case correspondante)						
Polyarthrite rhumatoïde	☐	☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
Spondylarthrite	☐	☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
Psoriasis	☐	☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
Uvéite	☐	☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
Arthrite réactionnelle	☐	☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
Maladies digestive de Crohn ou de rectocolite hémorragique	☐	☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐

Pouvez-vous nous fournir les coordonnées de vos médecins ?

Coordonnées de votre rhumatologue (nom, adresse et téléphone) :

.....

.....

.....

Coordonnées de votre médecin traitant (nom, adresse et téléphone) :

.....

.....

.....

Annexe 12. Performances métrologiques des cas de PR auto-rapportés uniquement, des cas validés par l'un des 2 algorithmes, avec examen des dossiers médicaux comme référence

	Examen des dossiers (référence)			VPP, %	VPN, %	Sensibilité, %	Spécificité, %	Coefficient de kappa (IC95%)
	Oui	Non	Total					
PR auto-rapportée uniquement								
Oui	125	180	305	41,0	95,7	96,9	33,3	0,22 (0,17–0,28)
Non	4	90	94					
Total	129	270	399					
PR auto-rapportée + questionnaire spécifique (algorithme 1)								
1. Confirmation par un rhumatologue ou un spécialiste en médecine interne								
Oui	120	43	166	72,3	96,1	93	83	0,71 (0,65–0,78)
Non	9	224	233					
Total	129	270	399					
2. Prise d'un médicament de PR								
Oui	118	11	129	91,5	95,9	91,5	95,9	0,87 (0,82–0,93)
Non	11	259	270					
Total	129	270	399					
3. FR et/ou ACPA positifs								
Oui	72	3	75	96,0	82,4	55,8	98,9	0,61 (0,53–0,70)
Non	57	267	324					
Total	129	270	399					
4. Au moins 4 critères (selon la classification ACR-1987)								
Oui	63	7	70	90,0	79,9	48,8	97,4	0,52 (0,43–0,61)
Non	66	263	329					
Total	129	270	399					
L'une de ces 4 définitions								
Oui	121	47	168	72,0	96,5	93,8	82,6	0,71 (0,64–0,78)
Non	8	223	231					
Total	129	270	399					
PR auto-rapportée + base de données des remboursements de médicaments (algorithme 2)								
Oui	91	10	101	90,1	87,3	70,5	87,3	0,71 (0,63–0,78)
Non	38	260	298					
Total	129	270	399					
PR auto-rapportée + questionnaire spécifique + base de données de remboursement des médicaments (2 algorithmes)								
Oui	86	2	88	97,7	86,2	66,7	99,3	0,72 (0,64–0,79)
Non	43	268	311					
Total	129	270	399					

PR : polyarthrite rhumatoïde ; RIC : rhumatisme inflammatoire chronique ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Annexe 13. Caractéristiques à l'inclusion de toutes les participantes à la cohorte E3N, des cas de PR selon les modalités de détection

	Toutes les femmes de la cohorte	PR auto-rapportées	PR confirmées par au moins 1 algorithme
Effectifs	N=98,995	N=2,692	N=964
Âge à l'inclusion (années)	49,4 (6,7)	51,1 (6,7)	50,2 (6,3)
Année de naissance			
< 1930	7,808 (7,9)	278 (10,3)	59 (6,1)
[1930–1940]	31,529 (31,9)	1,114 (41,4)	380 (39,4)
[1940–1950]	56,647 (57,2)	1,247 (46,3)	509 (52,8)
≥ 1950	3,011 (3,0)	53 (2,0)	16 (1,7)
Indice de masse corporelle à Q1 (kg/m ²)	22,6 (3,2)	23,2 (3,4)	23,0 (3,4)
Statut tabagique			
Non disponible	945 (1,0)	17 (0,6)	7 (0,7)
Fumeur actuel	14,755 (14,8)	420 (15,6)	158 (16,4)
Non-fumeur	53,130 (53,7)	1,465 (54,4)	504 (52,3)
Ancien fumeur	30,165 (30,5)	790 (29,4)	295 (30,6)
Tabagisme passif dans l'enfance	12,854 (13,0)	398 (14,8)	158 (16,4)
Niveau d'étude			
Non disponible	4,277 (4,3)	136 (5,1)	55 (5,7)
< Bac	16,185 (16,4)	597 (22,2)	186 (19,3)
Bac à Bac +2	44,986 (45,4)	1,186 (44,1)	432 (44,8)
Bac +3 et plus	33,547 (33,9)	773 (28,6)	291 (30,2)
Catégorie socio-professionnelle			
Non disponible	15,800 (16,0)	337 (12,5)	106 (11,0)
Enseignant	62,013 (62,6)	1,632 (60,6)	609 (63,2)
Cadres supérieurs et professions libérales	2,499 (2,5)	83 (3,1)	28 (2,8)
Professions intermédiaires	15,340 (15,5)	495 (18,4)	179 (18,6)
Chômeurs	2,602 (2,6)	106 (3,9)	28 (2,8)
Autre	741 (0,8)	39 (1,5)	14 (1,5)

Annexe 14. Comparaisons des prévalences françaises et nord-américaines de chaque item du score composite d'exposition aux œstrogènes (données de 1976-2010)

	Cohorte E3N et données nationales françaises (161,163,249,254,298,307)	Cohortes Nord-américaines (184,304,306)
Ménarche précoce ≤10 ans	3%	4,6%
Antécédent d'hystérectomie	19,4%	19,6%
Parité élevée (>3 grossesses)	21%	25%
Ménopause tardive (≥53 ans)	23,8%	18,7%
Prise d'une contraception orale*	27%	25%
Traitement hormonal de la ménopause*	4-8%	10%

*dans les années 1990 et pour les femmes âgées de 45-65 ans pour le traitement hormonal de la ménopause.

**Annexe 15. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR
incidente selon les expositions hormonales endogènes et exogènes dans la cohorte E3N
(modèles 1 et 2)**

		PR	Non-cas	MODELE 1	HR (IC95 %)		Valeurs de p
EXPOSITIONS ENDOGENES							
Ménarche							
Âge à la ménarche (années)							
	Continu			0,95 (0,9-1,0)	0,080	0,96 (0,9-1,0)	0,112
	<13 ans	330	34 892	1,30 (0,9-1,7)	0,055	1,30 (0,9-1,7)	0,075
	[13–15[ans	313	35 636	1,20 (0,9-1,6)		1,19 (0,9-1,6)	
	≥15 ans	55	7 226	Réf.		Réf.	
Âge de la régularité menstruelle (en années)							
	Continu			1,01 (0,9-1,0)	0,520	1,01 (0,9-1,0)	0,505
	≤14 ans	511	57 924	Réf.	0,375	Réf.	0,371
	>14 ans	187	19 830	1,10 (0,9-1,3)		1,10 (0,9-1,3)	
Grossesse et allaitement							
Nulligeste	Oui	51	6 937	0,80 (0,6-1,1)	0,127	0,82 (0,6-1,1)	0,166
	Non	647	70 817	Réf.			
Nombre total de grossesses							
	Continu			1,02 (0,9-1,1)	0,482	1 ,01 (0,9-1,1)	0,611
	≤1 (Q1)	142	16 448	Réf.	0,974	Réf.	0,871
	[2-3] (Q2-Q3)	408	44 631	1,07 (0,9-1,3)		1,07 (0,9-1,3)	
	>3 (Q4)	148	16 675	1,00 (0,8-1,3)		1,00 (0,8-1,2)	
Nombre de grossesses à terme							
	Continu			0,95 (0,9-1,0)	0,178	0,96 (0,9-1,0)	0,231
	≤1 (Q1)	209	21 771	Réf.	0,080	Réf.	0,101
	2 (Q2)	305	34 033	0,95 (0,8-1,1)		0,95 (0,8-1,1)	
	3 (Q3)	136	16 359	0,85 (0,7-1,0)		0,90 (0,7-1,1)	
	>3 (Q4)	48	5 591	0,81 (0,6-1,1)		0,76 (0,5-1,0)	

Annexe 15 (suite)		PR	Non-cas	HR (IC95 %)			
				MODELE 1	Valeurs de p	MODELE 2	Valeurs de p
EXPOSITIONS ENDOGENES (suite)							
Gossesse et allaitement (suite)							
Nombre de fausses couches							
	Continu			1,04 (0,9-1,2)	0,488	1,04 (0,9-1,2)	0,504
	0	550	62 606	Réf.		Réf.	
	1	113	11 427	1,13 (0,9-1,4)	0,314	1,13 (0,9-1,4)	0,317
	>1	35	3 721	1,07 (0,7-1,5)		1,10 (0,8-1,5)	
Grossesse multiple							
	Non	690	76 455	Réf.		Réf.	
	Oui	8	1 299	0,68 (0,3-1,4)	0,287	0,68 (0,3-1,4)	0,282
Âge à la première grossesse (années)							
	Continu			0,98 (0,9-1,0)	0,095	0,98 (1,0–1,0)	0,200
	<22 (Q1)	163	14 965	1,26 (1,0-1,6)	0,040	1,21 (1,0-1,5)	0,170
	[22-24[(Q2)	137	16 349	0,94 (0,7-1,2)		0,92 (0,7-1,2)	
	(24–27[(Q3)	185	21 154	1,0 (0,8-1,2)		1,0 (0,8-1,2)	
	≥27 (Q4)	162	18 349	Réf.		Réf.	
Âge à la dernière grossesse (en années)							
	Continu			1,00 (1,0-1,0)	0,904	1,00 (1,0-1,0)	0,667
	<27 (Q1)	133	15 154	Réf.		Réf.	
	[27-30[(Q2)	147	14 373	1,14 (0,9-1,4)	0,569	1,20 (0,9-1,5)	0,709
	[30-34[(Q3)	150	17 243	0,98 (0,8-1,2)		1,0 (0,8-1,3)	
	≥34 (Q4)	149	17 111	0,98 (0,8-1,2)		1,0 (0,8-1,3)	
Allaitement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse, N=647 RA							
	Jamais	248	28 607	Réf.		Réf.	
	Oui	389	42 668	1,05 (0,9-1,2)	0,525	1,05 (0,9-1,2)	0,510

Le modèle 1 est ajusté à l'âge. Le modèle 2 est ajusté sur l'âge, le tabagisme de Q1 à Q11 (passé/actuel/jamais), le tabagisme passif pendant l'enfance (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3), et l'indice de masse corporelle de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²).

Annexe 15 (suite)		PR	Non-cas	HR (IC95 %)			
				MODELE 1	Valeurs de p	MODELE 2	Valeurs de p
EXPOSITIONS ENDOGENES (suite)							
Grossesse et allaitement (suite)							
Durée totale de l'allaitement chez les femmes ayant eu au moins une grossesse (en mois)							
Continu				1,0 (1,0-1,0)	0,720	1,0 (1,0-1,0)	0,729
0 (Q1)	248	28 607		Réf.		Réf.	
1 (Q2)	82	7 572		1,30 (0,9-1,6)	0,860	1,26 (0,9-1,6)	0,884
]1-5](Q3)	186	21 183		1,0 (0,8-1,2)		1,03 (0,8-1,2)	
>5 (Q4)	121	13 913		1,0 (0,8-1,2)		1,0 (0,8-1,2)	
Âge au premier allaitement chez les femmes qui ont déjà allaité, 389 PR							
Continu				1,0 (1,0-1,0)	0,839	1,0 (1,0-1,0)	0,841
<22 (Q1)	79	7 210		1,20 (0,9-1,5)	0,859	1,16 (0,8-1,5)	0,838
[22-25[(Q2)	110	13 861		0,82 (0,6-1,1)		0,81 (0,6-1,0)	
[25-27[(Q3)	75	7 830		1,02 (0,8-1,4)		1,02 (0,8-1,4)	
≥27 (Q4)	125	13 767		Réf.		Réf.	
Ménopause							
Type de ménopause, 637 PR							
Artificielle	67	7 556		1,0 (0,8-1,3)	0,981	1,0 (0,7-1,3)	0,931
Naturelle	553	66 831		Réf.		Réf.	
Inconnue	17	3 367		0,80 (0,5-1,4)		0,80 (0,4-1,4)	0,369
Age à la ménopause, 637 PR							
Continu				1,0 (0,9-1,0)	0,030	1,0 (0,9-1,0)	0,034
≤45 ans	68	6 014		1,43 (1,1-1,9)	0,016	1,44 (1,1-1,9)	0,014
]45-53[ans	444	53 214		1,20 (0,9-1,4)		1,21 (0,9-1,5)	
≥53 ans	125	18 526		Réf.		Réf.	

Le modèle 1 est ajusté à l'âge. Le modèle 2 est ajusté sur l'âge, le tabagisme de Q1 à Q11 (passé/actuel/jamais), le tabagisme passif pendant l'enfance (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3), et l'indice de masse corporelle de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²).

Annexe 15 (suite)		PR	Non-cas	HR (IC95 %)			
				MODELE 1	Valeurs de p	MODELE 2	Valeurs de p
EXPOSITIONS ENDOGENES (suite)							
Maladies bénignes gynécologiques							
Endométriose							
Auto-déclarée	Non	637	71 718	Réf.		Réf.	
	Oui	61	6 036	1,16 (0,9-1,5)	0,262	1,16 (0,9-1,5)	0,267
Traitée ou/et confirmée par un examen ^β	Non	558	65 445	Réf.		Réf.	
	Oui	52	5 251	1,19 (0,9-1,60)	0,230	1,13 (0,8-1,5)	0,397
Confirmée par la chirurgie ^α	Non	558	65 445	Réf.		Réf.	
	Oui	43	4 349	1,19 (0,9-1,6)	0,275	1,14 (0,8-1,5)	0,377
Fibrome utérin							
Auto-déclarée	Non	465	52 853	Réf.		Réf.	
	Oui	233	24 901	1,04 (0,9-1,2)	0,586	1,04 (0,9-1,2)	0,627
Traitée ou/et confirmée par un examen ^β	Non	403	48 072	Réf.		Réf.	
	Oui	188	20 429	1,08 (0,9-1,3)	0,406	1,04 (0,9-1,2)	0,607
Confirmée par la chirurgie ^α	Non	403	48 072	Réf.		Réf.	
	Oui	133	15 129	1,01 (0,8-1,2)	0,891	1,00 (0,9-1,2)	0,994
Kyste ovarien							
Auto-déclarée	Non	568	64 180	Réf.		Réf.	
	Oui	130	13 574	1,10 (0,9-1,3)	0,312	1,10 (0,9-1,3)	0,366
Traitée ou/et confirmée par un examen ^β	Non	498	58 504	Réf.		Réf.	
	Oui	109	11 359	1,14 (0,9-1,4)	0,221	1,15 (0,9-1,2)	0,161
Confirmée par la chirurgie ^α	Non	498	58 504	Réf.		Réf.	
	Oui	81	9 022	1,05 (0,8-1,3)	0,703	1,08 (0,8-1,6)	0,494

Pour chaque maladie gynécologique bénigne, nous avons considéré séparément celles uniquement auto-déclarées (à partir du questionnaire Q1 de 1990, 698 PR), auto-déclarées et confirmées par au moins un traitement ou un examen diagnostique^β (à partir du questionnaire Q2 de 1992, 610 PR), auto-déclarées et confirmées par une chirurgie ou une coelioscopie^α (à partir du questionnaire Q2 de 1992, 610 PR). Le modèle 1 est ajusté à l'âge. Le modèle 2 est ajusté sur l'âge, le tabagisme de Q1 à Q11 (passé/actuel/jamais), le tabagisme passif pendant l'enfance (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3), et l'indice de masse corporelle de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²).

Annexe 15 (suite)		PR	Non-cas	MODELE 1	HR (IC95 %)		
					Valeurs de p	MODELE 2	Valeurs de p
EXPOSITIONS EXOGENES							
Contraception Orale*							
Utilisation de la contraception orale							
	Jamais	282	29 826	Réf.		Réf.	
	Oui	402	47 814	0,96 (0,8-1,1)	0,603	0,95 (0,8-1,1)	0,547
Durée de la contraception orale (années) ^Y							
	Continu			0,99 (0,99-1,0)	0,656	0,97 (0,9-1,0)	0,454
	0 (Q2)	282	29 826	Réf.		Réf.	
	]0-6[(Q2-Q3)	113	13 901	1,0 (0,8-1,2)	0,092	1,0 (0,8-1,3)	0,688
	≥6 (Q4)	111	14 362	0,90 (0,7-1,2)		1,0 (0,8-1,3)	
Traitement hormonal de l'infertilité							
	Non	680	74 844	Réf.		Réf.	
	Oui	18	2 910	0,80 (0,5-1,3)	0,345	0,81 (0,5-1,3)	0,385
Progestatifs en pré-ménopause^Y							
Utilisation de progestatifs en pré-ménopause							
	Non	329	34 896	Réf.		Réf.	
	Oui	284	36 107	0,87 (0,7-1,0)	0,115	0,90 (0,7-1,0)	0,166
Durée de l'utilisation de progestatifs avant la ménopause (mois)							
	0	329	34 896	Réf.		Réf.	
	]0-24]	123	15 598	0,87 (0,7-1,1)	0,049	0,90 (0,7-1,1)	0,044
	>24	114	16 385	0,83 (0,7-1,0)		0,80 (0,6-0,9)	
Traitement hormonal de la ménopause (THM)^{*,π}							
Prise de THM	Jamais	189	24 117	Réf.		Réf.	
	Oui	403	51 940	1,13 (0,9-1,4)	0,191	1,12 (0,9-1,3)	0,207
Prise de THM	Jamais	189	24 117	Réf.		Réf.	
	Passée	210	41 152	1,10 (0,9-1,3)	0,515	1,10 (0,9-1,4)	0,444
	Actuelle	193	10 788	1,20 (0,9-1,5)	0,166	1,20 (0,9-1,5)	0,126
Durée cumulées du THM (années)							
	Continu			1,0 (0,99-1,02)	0,515	1,01 (0,9-1,0)	0,234
	0 (Q1)	189	24 117	Réf.		Réf.	
	]0-4[(Q2)	138	13 663	1,12 (0,9-1,4)	0,540	1,14 (0,9-1,4)	0,527
	]4-8[(Q3)	122	16 197	1,10 (0,8-1,4)		1,10 (0,8-1,4)	
	>8 (Q4)	119	19 617	1,10 (0,8-1,4)		1,09 (0,8-1,4)	

Le modèle 1 est ajusté à l'âge. Le modèle 2 est ajusté sur l'âge, le tabagisme de Q1 à Q11 (passé/actuel/jamais), le tabagisme passif pendant l'enfance (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3), et l'indice de masse corporelle de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²). *variables dépendantes du temps, ^Y à partir du questionnaire de 1992 (Q2) (613 PR), ^π à partir du questionnaire de 1992 (Q2) et chez les femmes ménopausées (637 PR). Au cours du suivi, 12 914 (18,2%) des non-cas et 107 (17,4%) des PR ont au moins une donnée manquante pour la durée de la contraception orale. Au cours du suivi, 5 054 (7,1%) des non-cas et 45 (7%) des PR ont au moins une donnée manquante pour la prise de THM. Au cours du suivi, 2 463 (3,2%) des non-cas et 69 (10,1%) des PR ont au moins une donnée manquante pour la durée du THM.

Annexe 16. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR post-ménopausique selon les expositions hormonales cumulées dans la cohorte E3N (modèles 1 et 2)

EXPOSITIONS HORMONALES CUMULEES	PR	Non-cas	HR (IC95 %)			
			MODELE 1	Valeurs de <i>p</i>	MODELE 2	Valeurs de <i>p</i>
Durée de vie reproductive (en années) ^α						
<36 (Q1)	181	19 140	1,14 (0,9-1,4)	0,248	1,17 (0,9-1,5)	0,177
[36-38] (Q2)	179	21 143	1,10 (0,8-1,3)		1,12 (0,9-1,4)	
]38-40] (Q3)	143	18 448	1,05 (0,8-1,3)		1,07 (0,8-1,4)	
>40 (Q4)	134	19 023	Réf.		Réf.	
Nombre total d'années d'ovulation ^α						
≤30 (Q1)	155	18 609	1,04 (0,8-1,3)	0,434	1,10 (0,8-1,4)	0,280
]30-35] (Q2)	201	22 549	1,05 (0,8-1,3)		1,11 (0,9-1,4)	
]35-38] (Q3)	154	20 516	0,91 (0,7-1,1)		1,0 (0,8-1,2)	
>38 (Q4)	127	16 080	Réf.		Réf.	
Durée cumulée d'exposition hormonale (en années) ^{α,*}						
≤39 (Q1)	236	21 559	1,0 (0,8-1,3)	0,921	0,96 (0,7-1,2)	0,866
]39-42] (Q2)	138	16 780	0,91 (0,7-1,2)		0,89 (0,7-1,1)	
]42-46] (Q3)	138	19 674	0,93 (0,7-1,2)		0,91 (0,7-1,2)	
>46 (Q4)	125	19 741	Réf.		Réf.	
Niveaux d'exposition aux œstrogènes (selon le CES)*						
Faible [CES 0-1]	245	23 649	Réf.	0,227	Réf.	0,217
Moyen [CES 2-3]	385	51 745	0,98 (0,8-1,2)		0,98 (0,8-1,1)	
Haut [CES 4-6]	7	2 360	0,38 (0,2-0,8)		0,37 (0,1-0,8)	

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ; valeur de p en italique : p de tendance ; Réf. : classe de référence.

^α catégorisation selon les quartiles ; *variables dépendantes du temps.

Durée de vie reproductive = âge à la ménopause - âge à la ménarche,
nombre total d'années d'ovulation = (âge à la ménopause - âge à la ménarche) - [(nombre de grossesses à terme x 0,75) + (nombre de fausses couches x 0,25) + durée totale de l'allaitement maternel + durée totale de la contraception orale],

Durée cumulée d'exposition hormonale = (âge à la ménopause - âge à la ménarche) + durée totale de l'hormonothérapie ménopausique,
CES : score composite d'exposition aux œstrogènes. Le modèle 1 est ajusté à l'âge. Le modèle 2 est ajusté sur l'âge, le tabagisme de Q1 à Q11 (passé/actuel/jamais), le tabagisme passif pendant l'enfance (oui/non), le niveau d'éducation (<Bac, ≤Bac+2, ≥Bac+3), et l'indice de masse corporelle de Q1 à Q11 (<18,5, [18,5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²).

Annexe 17. Rapports de risque instantanés (intervalles de confiance à 95 %) pour le risque de PR selon les items du score composite d'exposition aux œstrogènes (CES)

		HR (IC95%)
Ménarche précoce (≤ 10 ans)	Non	Réf.
	Oui	1,34 (0,9-2,0)
Parité élevée (> 3 grossesses)	Non	Réf.
	Oui	0,82 (0,6-1,1)
Antécédent d'hystérectomie	Non	Réf.
	Oui	1,10 (0,9-1,3)
Prise de CO	Non	Réf.
	Oui	0,96 (0,8-1,1)
Ménopause tardive (≥ 53 ans)	Non	Réf.
	Oui	0,80 (0,7-1,0)
Prise de THM	Non	Réf.
	Oui	1,13 (0,9-1,4)

HR (IC95%) : rapport de risque instantané ou Hazard Ratio (intervalle de confiance à 95%) ajusté sur l'âge; Réf. : classe de référence ; CO : contraception orale.

Annexe 18. Article 1 publié dans Journal of Clinical Medicine-Environnemental and Lifestyle: Their influence on the risk of RA



Review

Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA

Carine Salliot ^{1,2,3,†}, Yann Nguyen ^{1,4,†}, Marie-Christine Boutron-Ruault ¹ and Raphaële Seror ^{3,5,*}

¹ Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Sud, F-94800 Villejuif, France; carine.salliot@chr-orleans.fr (C.S.); yann.nguyen2@aphp.fr (Y.N.); marie-christine.boutron-ruault@gustaveroussy.fr (M.-C.B.-R.)

² Rheumatology Department, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, 45100 Orléans, France

³ Centre of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Sud, F-94270 Le Kremlin Bicêtre, France

⁴ Department of Internal Medicine, AP-HP, Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, F-92100 Clichy, France

⁵ Rheumatology Department, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris-Saclay—Hôpital Bicêtre, F-94270 Le Kremlin Bicêtre, France

* Correspondence: raphaelle.seror@aphp.fr; Tel.: +33(0)145-213-759

† Carine Salliot and Yann Nguyen are co-first authors.

Received: 16 August 2020; Accepted: 22 September 2020; Published: 26 September 2020



Abstract: Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a complex disease in which environmental agents are thought to interact with genetic factors that lead to triggering of autoimmunity. Methods: We reviewed environmental, hormonal, and dietary factors that have been suggested to be associated with the risk of RA. Results: Smoking is the most robust factor associated with the risk of RA, with a clear gene–environment interaction. Among other inhalants, silica may increase the risk of RA in men. There is less evidence for pesticides, pollution, and other occupational inhalants. Regarding female hormonal exposures, there is some epidemiological evidence, although not consistent in the literature, to suggest a link between hormonal factors and the risk of RA. Regarding dietary factors, available evidence is conflicting. A high consumption of coffee seems to be associated with an increased risk of RA, whereas a moderate consumption of alcohol is inversely associated with the risk of RA, and there is less evidence regarding other food groups. Dietary pattern analyses (Mediterranean diet, the inflammatory potential of the diet, or diet quality) suggested a potential benefit of dietary modifications for individuals at high risk of RA. Conclusion: To date, smoking and silica exposure have been reproducibly demonstrated to trigger the emergence of RA. However, many other environmental factors have been studied, mostly with a case-control design. Results were conflicting and studies rarely considered potential gene–environment interactions. There is a need for large scale prospective studies and studies in predisposed individuals to better understand and prevent the disease and its course.

Keywords: rheumatoid arthritis; environmental factors; risk; gene–environment interaction; rheumatoid arthritis subsets; smoking; inhalant exposure; hormonal exposure; diet

1. Introduction

The immune onset of rheumatoid arthritis (RA), so called “preclinical phase” of the disease, might occur several years before the first symptoms of RA, with the development of autoimmunity as evidenced by detectable anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) and rheumatoid factors (RF). The “mucosal paradigm” hypothesizes that environmental factors may lead to inflammation of

the pulmonary or the gut mucosa, and to locally prime autoimmunity in individuals with genetic predisposal, leading to autoantibody production years before RA onset [1].

The involvement of environmental, dietary, reproductive, and lifestyle factors in the pathogenesis of RA is supported by numerous observations which include the following: two thirds of individuals who develop RA are women, suggesting the role of female hormones; also the latitude gradient influences the incidence of RA and age at onset, and the socioeconomic status and educational levels are consistently associated with the risk of RA [2–5].

The aim of this study is to review the literature evidence on external and internal exposures (so called “exposome”) associated with the risk of RA and its phenotype, and their interaction with genetic risk factors. First, we discuss cigarette smoking, which is the main environmental risk factor for RA, then, we discuss other inhalants, female hormonal and reproductive factors, and dietary factors.

2. Cigarette Smoking

2.1. Active Cigarette Smoking

Smoking is the most robust and well documented environmental risk factor associated with RA. A meta-analysis by Di Giuseppe et al. included three prospective cohorts and seven case-control studies [6–16]. A comparison with never smokers showed that those who had 1 to 10 pack-years of smoking had a 26% increased risk of RA (relative risk (RR) = 1.26, 95% CI 1.14–1.39), whereas risk doubled among those with more than 20 pack-years (RR for 21–30 pack years = 1.94, 95% CI 1.65–2.27, and RR for >40 pack-years = 2.07, 95% CI 1.15–3.73). In addition, the risk associated with the highest versus the lowest category of pack-years of smoking was higher for RF-positive RA (RR = 2.47 and 95% CI 2.02–3.02) than for RF-negative RA (RR = 1.58, 95% CI 1.15–2.18).

The risk of RA associated with smoking was generally higher among men than among women [17]. Interestingly, the association between smoking and RA decreased after smoking cessation. Twenty years after smoking cessation, there was no longer any association between smoking and ACPA-negative RA, whereas the association with ACPA-positive RA risk persisted and remained linked to the cumulative dose of cigarette smoking [17–19].

2.2. Interaction between Smoking and Genetic Risk Factors for Rheumatoid Arthritis (RA)

Numerous studies have investigated the interaction between a well-known genetic risk factor (HLA-DRB1 shared epitope (SE)) and smoking on RA development for both antibody positive and antibody negative RA [19–25]. Smokers carrying two copies of the SE were at a 21-fold increased risk of ACPA-positive RA as compared with non-smokers carrying no SE copy [25]. Moreover, SE- and smoking-related risk of ACPA-positive RA increased with the intensity of smoking and the number of SE alleles (Figure 1) [19]. These results suggest a strong gene–environment interaction with a dose-response effect for both genetic and environmental factors for the risk of ACPA-positive RA.

To date, the main pathogenetic hypothesis for this interaction concerns the presence of citrulline-modified proteins in the lungs of smokers (due to local mucosal inflammation) leading to a systemic immune response to these citrullinated proteins by ACPA production, preferentially induced in individuals carrying SE genes (having higher affinity for citrullinated peptides) [25–28].

Multiple other genetic factors have also been associated with RA such as PTPN22, PADI4, CTLA-4, STAT4, etc. [29]. For PTPN22, the risk was stronger for RF positive than for RF negative RA [30,31]. PTPN22 and PADI-4 polymorphisms may also lead to hypercitrullination and may be implicated in ACPA production and the development of RA. Nevertheless, interactions between those genetic risk factors and smoking, and according to RA subsets, remain unclear [32–36].

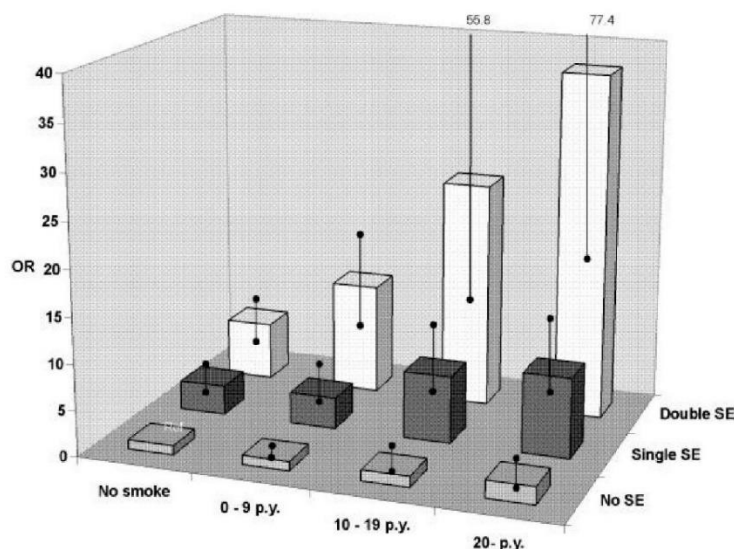


Figure 1. Odds ratios (OR) for ACPA-positive rheumatoid arthritis (RA) and different amounts of smoking (pack-years) in combination with none (no shared epitope (SE)), one (single SE), or two (double SE) copies of SE alleles. The reference group being no smokers without SE alleles. Figures from Källberg et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis. Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. (Ann. Rheum. Dis. 2011; 70:508-11 [19].)

2.3. Passive Smoking, Including Fetal Exposure through Maternal Smoking

Few studies have examined risks associated with passive smoking. In adulthood, passive smoking exposure at work or at home was not associated with RA in three case-control and cohort studies [7,37,38]. In a cohort of French women from the education system, ever-smokers with passive smoking exposure during childhood had a higher risk of RA than smokers with no passive smoking during childhood [39]. In another study, high maternal smoking during pregnancy (>10 cigarettes per day) increased the risk of RA and other inflammatory polyarthritis during childhood only in girls as compared with no maternal smoking (OR = 2.57, 95% CI 1.13–5.89) [40].

However, measurement of passive smoking is challenging and heterogeneous which might explain these discrepancies. Assessment of the effect of passive smoking on RA should also consider active smoking, timing, duration, and intensity of passive exposure.

3. Inhaled Exposures Other Than Smoking

Although tobacco consumption has decreased over the last decades, RA incidence remains stable in the USA [41]. Other inhalants may play a role since many non-smokers develop RA, by inducing pulmonary mucosal inflammation and systemic immune response with ACPA production [28]. This chapter summarizes available evidence regarding inhaled occupational exposures (silica, pesticides, and others), and air pollution (Table 1).

Table 1. Selected case-control and cohort studies on inhaled exposures associated with risk of rheumatoid arthritis.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	SILICA	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA Comments
Klockars, 1987 [42]	Finish retrospective cohort	Male granite workers, 15–72 years		1026 including 35 RA	For dust concentration and disability pension for RA: RR = 5.08 (3.3–7.7) No smoking adjustment
Turner, 2000 [43]	British case-control	Pottery, sandstone, and refractory material workers born between 1916 and 1945		58/232	Duration of silica exposure per 10 years, OR = 0.31 (0.16–0.61) Cumulative exposure/1000 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ per year), OR = 0.80 (0.64–1.02)
Olsson, 2004 [44]	Swedish case-control RA cases from TIRA	Men, 16–75 years, stone and/or silica dust		176/630	OR = 1.8 (0.6–5.5) vs. never
Stolt, 2005 [45]	Swedish case-control (EIRA study)	Men, 18–70 years, Stone dust, rock drilling, or stone crushing		276/276	OR = 2.2 (1.2–3.9) versus unexposed to silica OR = 3.0 (1.2–7.6) for rock drilling or stone crushing
Stolt, 2010 [46]	Swedish case-control (EIRA study)	Men, 18–70 years, Stone dust, rock drilling or stone crushing		577/659	All RA, OR = 1.39 (0.98–1.96) ACPA+ RA, OR = 1.67 (1.13–2.48) ACPA- RA, OR = 0.98 (0.57–1.66) Rock drilling, ACPA-positive RA, OR = 2.34 (1.17–4.68) Interaction between smoking and silica
Yahya, 2014 [47]	Malaysian case-control (MyEIRA study)	Men, 18–70 years Stone dust, rock drilling or stone crushing		149/213	All RA, OR = 2.0 (0.9–4.6) ACPA+ RA, OR = 2.4 (1.0–5.6) ACPA+ RA among smokers, OR = 7.5 (2.3–24.2)
Blanc, 2015 [48]	Swedish construction industry retrospective cohort	Male construction workers, 30–84 years		240,983 including 713 RA	RR = 1.33 (1.1–1.6) versus unexposed in overall population RR = 1.36 (1.1–1.7) among smokers No association among never smokers
Ilar, 2019 [49]	Swedish case-control (EIRA and national register)	Male and female workers, ≥18 years		11,285/115,249	All RA, OR = 1.3 (1.2–1.5) Seropositive RA, OR = 1.4 (1.2–1.5) Seronegative RA, OR = 1.2 (1.0–1.4)
Schmajuk, 2019 [50]	US random digit dialled telephone survey	Men, work-related silica exposure		973 men	Silica vs. never, OR = 2.1 (1.1–3.9) No interaction effect with smoking
OTHER INORGANIC DUSTS					
Blanc, 2015 [48]	Swedish construction industry retrospective cohort	Male construction workers, 30–84 years		240,983 including 713 RA	RR = 1.32 (1.1–1.6) versus unexposed in overall population RR = 1.42 (1.2–1.7) among smokers No association among never smokers
TEXTILE DUST					
Too, 2016 [51]	Malaysian case-control (MyEIRA study)	Women, 18–70 years		910/910 (≥96% never smokers)	All RA, OR = 2.8 (1.6–5.2) ACPA+ RA, OR = 2.5 (1.3–4.8) ACPA- RA, OR = 3.5 (1.7–7.0) Interaction with SE alleles regarding the risk of ACPA-positive RA (OR for double exposed 39.1, 95% CI 5.1–297.5, attributable proportion due to interaction 0.8, 95% CI 0.5–1.2).

Table 1. Cont.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA Comments
MINERAL OIL				
Sverdrup, 2005 [52]	Swedish case control	18–70 years, occupational exposure to any mineral oil, cutting oil, motor oil, form oil, hydraulic oil, and asphalt	1419/1674	Any mineral oil: All RA, RR = 1.3 (1.0–1.7); RF+, RR = 1.4 (1.0–2.0); and RF-, RR = 1.0 (0.6–1.5) Hydraulic oil: All RA, RR = 1.4 (1.0–2.0); RF+, RR = 1.5 (1.0–2.3); and RF-, RR = 1.2 (0.7–2.1) No association with cutting oil, motor oil, form oil, and asphalt
STYRENE				
Boudigaard, 2020 [53]	Danish national pension fund register (1979–2012)	Plastics industry	72,212 including 527 RA (83% men)	Cumulative styrene exposure (mg/m ² per year): For high exposure (≥68 vs. ≤17), RR = 1.95 (1.05–6.61) for seropositive RA among women
PESTICIDE/INSECTICIDES				
Meyer, 2017 [54]	Case control in Agricultural Health Study (Iowa and North Carolina)	Male farmers (pesticide applicators)	220/26,134	Fonofos (organophosphate vs. never), OR = 1.70 (1.22–2.37) Carbaryl (carbamate vs. never), OR = 1.51 (1.03–2.23) Chlorimuron ethyl vs. never, OR = 1.45 (1.01–2.07) Exposure–response trends were observed for lifetime days of use of atrazine and toxaphene
Parks, 2016 [55]	Case control in Agricultural Health Study spouses	Farmers’ spouses	132/24,018	Any use of pesticide vs. never, OR = 1.4 (1.0–1.6) Of the 15 pesticides examined: Maneb/mancozeb vs. never, OR = 3.3 (1.5–7.1); glyphosate vs. never, OR = 1.4 (1.0–2.1); application of chemical fertilizers, OR = 1.7 (1.1–2.7); cleaning with solvents, OR = 1.6 (1.1–2.4)
De Roos, 2005 [56]	Nested case-control in Agricultural Health Study	Women	135/675	Applying pesticides, OR = 1.8 (0.6–5.0) Welding fumes, OR = 1.8 (0.6–5.6)
Parks, 2018 [57]	Case control in U.S. Sister Study	Women, 35–74 years Exposition to pesticide during childhood	424/48,919	Women reporting childhood-only farm residence with: Personal use of pesticides on crops, OR = 1.8 (1.1–2.9); contact with livestock and pesticide use, OR = 2.0 (1.2–3.3); pesticide use on crops and animals, OR = 2.0 (1.2–3.2)
OTHER INHALANT-RELATED OCCUPATIONS				
Parks, 2019 [58]	Cohort, Agricultural Health Study	Farmers and spouses, no pesticide agricultural exposures	49,406 including 478 RA	Regularly applying chemical fertilizers, HR = 1.50 (1.11–2.02) Non-gasoline solvent use, HR = 1.40 (1.09–1.80) Other cleaning solvent use, HR = 1.40 (1.09–1.80)
De Roos, 2005 [56]	Nested case-control in Agricultural Health Study	Women, farmers and welders	135/675	Welding fumes, OR = 1.8 (0.6–5.6)

Table 1. Contd.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA Comments
Blat, 2018 [29]	Swedish case-control (EIRA study)	Men and women, 18–70 years, occupation related to potential noxious airborne agents	352/590	For MCPA + RA among men: Bricklayers/concrete workers, OR = 2.9 (1.4–5.7); material handling operators, OR = 2.4 (1.3–4.0); electrical and electronic workers, OR = 2.1 (1.1–3.8) No occupation related to airborne agent was significantly associated with RA among women
Olsson, 2000 [60]	Swedish case-control (monocentric)	Men and women, 25–75 years, various noxious airborne agents	422/839	For men: Farmers, OR = 1.8 (1.0–3.5); asphalters, OR = 14.0 (1.2–162); textile workers, OR = 2.0 (0.3–16.2)
Olsson, 2004 [44]	Swedish case-control RA cases from TIRA (acronym for “early intervention in the unimpaired workforce”) cohort	Men and women, 16–75 years, various noxious airborne agents	715 incident and prevalent RA/2204 293 incident RA/1346	Only in men (vs. no exposure): Conductors, freight, and transport workers, OR = 4.7 (1.4–16.3); farmers and farm workers, OR = 2.2 (1.3–3.5); asbestos, OR = 2.5 (1.0–6.8) No association with mineral oil and pesticides. Nonlinear significant association with duration of exposure to fertilizers, crops, and/or forage
Cappelloni, 2016 [61]	Italian retrospective cohort (1979–2009)	Men, steel workers exposed to foundry dust	331	RR = 6.17 (2.0–19.0) No adjustment for smoking
Landberg, 1994 [62]	Swedish retrospective cohort	Men and women born between 1905 and 1945, same occupation for at least 10 years	375,005 men and 140,139 women, 1525 RA	Only in men: Farmers, RR = 1.3 (1.0–1.6); spray painters and lacquer workers, RR = 2.4 (1.3–5.4); concrete and construction workers, RR = 1.4 (1.1–2.0); organic solvent (benzene) used, RR = 1.3 (1.0–1.6); No adjustment for smoking
Noonan, 2006 [63]	Libyan nested case-control	Vermiculite/asbestos exposure	7307 residents, 129 RA	Military asbestos exposure (vs. never), OR = 2.11 (1.04–4.30) Dust of vermiculite exposure (vs. never), OR = 1.65 (1.14–2.39) 265 Years vermiculite mining company workers, OR = 3.23 (1.31–7.96)
Jones, 2012 [64]	U.S. military prospective cohort	Smoker from open-air burn pits	18,848 with 214 RA	Three Mile from a burn pit deployment (vs. >3 miles), OR = 1.17 (0.83–1.64) No association with number of exposed days
Schmijak, 2019 [30]	U.S. random digit dialed telephone survey	Men, coal mines	973 men	Coal mining work (vs. never), OR = 3.6 (2.1–6.2) No interaction effect with smoking

Table 1. Cont.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA Comments
TRAFFIC POLLUTION				
Hart, 2009 [65]	U.S. cohort (NHS I)	Nurses, 30–55 years, distance to a major road as marker of traffic pollution exposure	90,297 including 687 RA	Living distance to road <50 m vs. ≥200 m: All RA, HR = 1.31 (0.98–1.74); RF + RA, HR = 1.44 (1.0–2.07); RF – RA, HR = 1.15 (0.73–1.83) Among non-smokers, HR = 1.62 (1.04–2.52)
De Roos, 2014 [66]	Canadian nested case-control (British Columbia Health Insurance System)	Residential distance from highway or major road	1911/19,066	Distance from highway (residence ≤50 m vs. >150 m away), OR = 1.37 (1.11–1.68) Distance from major road (residence ≤50 m vs. >150 m away), OR = 1.02 (0.92–1.14)
AMBIENT AIR POLLUTION				
Shin, 2019 [67]	Korean nested case-control (2002–2014)	>20 years, one-year average concentrations of air pollution predicted by residential addresses	444/1776	Ozone (vs. <37.66 ppb): [37.66–39.70], OR = 1.17 (0.86–1.59); [39.70–42.11], OR = 1.45 (1.08–1.96); ≥42.11, OR = 1.35 (1.00–1.83) Carbon monoxide (vs. <465.34 ppb): [465.34–50.7], OR = 1.74 (1.24–2.44); [509.7–552.25], OR = 1.83 (1.24–2.70); ≥552.25: OR = 1.83 (1.11–3.01) No association with PM ₁₀ , SO ₂ , NO ₂
Hart, 2013 [68]	U.S. cohort (NHS)	Nurses, 30–55 years, outdoor levels of PM ₁₀ and PM _{2.5} , SO ₂ and NO ₂	111,425 including 858 RA	HR per IQR range: NO ₂ (15.3 µg/m ³), HR = 0.92 (0.85–1.0); PM _{2.5} (5 µg/m ³), HR = 0.94 (0.86–1.04); PM ₁₀ (7 µg/m ³), HR = 0.92 (0.85–0.99); SO ₂ (14 µg/m ³), HR = 0.99 (0.90–1.09)

Table 1. Cont.

Exposures [ref]	Study Design	Population, Occupations	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted* HR/OR/RR (95% CI) for RA	Comments
Hart, 2013 [69]	Case-control (Swedish EIRA)	18–70 years, levels of PM ₁₀ , SO ₂ and NO ₂ , from traffic and home heating	1497/2536		OR per IQR increase over average: NO ₂ (9 µg/m ³), OR = 0.98 (0.90–1.07); PM ₁₀ (2 µg/m ³), OR = 0.96 (0.88–1.04); SO ₂ (8 µg/m ³), OR = 1.01 (0.93–1.09)
De Roos, 2014 [66]	Canadian nested case-control (British Columbia Health Insurance System)	Monthly air pollutant levels averaged over residences: PM ₁₀ , PM _{2.5} , SO ₂ and NO ₂ , ozone, CO, black carbon	1911/19066		OR per IQR increase: NO ₂ (6.3 µg/m ³), OR = 0.90 (0.85–0.96); PM _{2.5} (2.7 µg/m ³), OR = 0.92 (0.87–0.98); PM ₁₀ (0.87 µg/m ³), OR = 0.91 (0.86–0.96); SO ₂ (3.1 µg/m ³), OR = 0.88 (0.82–0.93) Ground-level ozone (8.6 µg/m³), OR = 1.26 (1.18–1.36)
Chang, 2016 [70]	Cohort from Taiwan (Health Assurance Database)	Yearly average air pollutant concentrations of NO ₂ and PM _{2.5} ,	For NO ₂ exposure: 247,419 including 376 RA For PM _{2.5} exposure: 244,413 with 236 RA		HR per pollutant levels NO ₂ (vs. <66.21 ppm): [66.2–86.10], HR = 1.12 (0.83–1.52); [86.10–99.88], HR = 1.53 (1.12–2.90); >99.88, HR = 1.52 (1.11–2.08) PM _{2.5} (vs. <10.7 µg/m ³): [10.7–12.16], HR = 1.22 (0.85–1.74); [12.16–15.05], HR = 1.15 (0.82–1.62); >15.05, HR = 0.79 (0.53–1.16) No adjustment on smoking

NHS, Nurses' Health Study; RR, relative risk; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; SE, shared epitope; PM, fine particulate matter; NO₂, nitrogen dioxide; SO₂, sulfur dioxide; CO, carbon monoxide. * Adjusted for smoking status (at least).

3.1. Silica

Silica exposure is the second most documented environmental factor associated with the risk of RA. After adjustment for smoking, several cohort and case-control studies reported associations between RA in men and specific occupations such as granite workers, rock drilling, and stone crushing [42,45,48–50]. There was only one case-control study that reported an inverse association between silica exposure and RA risk among pottery, sandstone, and refractory material (aluminosilicate or silica) workers [43].

Similar to smoking, silica exposure has been mainly associated with seropositive RA [46,47]. In a Swedish register of silica-exposed male workers in iron foundries, individuals employed for at least one year had an increased risk of seropositive RA as compared with the general population (SIR=1.70, 95% CI 1.01–2.69) increasing to 2.59 (95% CI 0.24–4.76) among highly exposed individuals, with a dose-response relationship [71].

Interestingly, a high risk of ACPA-positive RA was observed among silica-exposed current smokers (OR = 7.36, 95% CI 3.31–16.38), suggesting an interaction between these exposures [46]. Few other studies supported such silica-smoking interaction [48,72]. These results must be taken with caution because smoking duration or intensity was not taken into account.

Thus, there is some evidence that occupational silica exposure in men could be a risk factor for seropositive RA with a dose-response relationship, and that smoking would increase the risk associated with silica exposure. This suggests that silica could share the same pulmonary mucosal inflammation pathway as smoking.

3.2. Pesticides

Two large Swedish studies reported no association between occupational pesticide exposures and risk of RA [44,62]. However, in a cross sectional study conducted among male pesticide sprayers in Greece, high pesticide exposure (total number of pesticide applications throughout the lifespan) was associated with RA (all pesticides OR = 43, 95% CI 3.09–600.67; for insecticide OR = 15.29, 95% CI 1.24–189.02; and fungicides OR = 14.3, 95% CI 1.38–150.37) as compared with low exposure [73].

The Agricultural Health Study (Table 1) provided information on ever-use of 50 pesticides with duration and frequency among farmers and spouses. Among male pesticide sprayers, fonofos, carbaryl, and chlorimuron ethyl were associated with increased RA risk, but not DDT or glyphosate. Dose-response associations with RA were observed for atrazine, toxaphene, and fonofos [54]. Among farmers' spouses, the use of any specific pesticide among the 15 examined pesticides including glyphosate was slightly associated with RA as compared with no exposure (Table 1) [55,56].

In the Women's Health Initiative Observational Study, residential or workplace insecticide use was associated with RA in post-menopausal women ($p = 0.0026$) [74]. Early-life pesticide exposure and farm residence during childhood increased the risk of adulthood onset of RA in women (Table 1) [57].

These conflicting results, regarding the effect of specific pesticide, may be explained by methodologies of the studies, exposure misclassification (mainly self-reported exposure), timing and frequency of pesticide use, and unmeasured confounding.

3.3. Others Inhalant-Related Occupations

Table 1 summarizes other inhaled occupational exposures potentially associated with RA risk. Some occupations would be associated with the risk of RA in men, such as construction workers (with studied exposures to non-silica dust, organic solvents, asbestos, vermiculite, or asphalt) and farmers (with studied exposures to chemical fertilizers, non-gasoline solvent, cleaning solvent, or farm animals) [44,48,56,58–60,62–64,75].

In men, coal dust has been associated with an elevated risk of RA and 33% of RA has been be attributable to coal mining work [50].

With less evidence, transportation workers (exposed to mineral oil), steel workers, plastic industry workers (exposed to styrene), military workers (exposed to smoke from open-air burn pits),

and electronic workers (exposed to potential noxious airborne agents) may have an increased risk of RA (Table 1) [44,52,53,59,61,62,75].

In women, exposure to textile dust has been reported associated with an increased risk of RA with a potential interaction with SE [51].

3.4. Air Pollution

Air pollution is a mixture of gas pollutants including ozone (O_3), carbone monoxide (CO), fine particulate matter (PM_{10} , $PM_{2.5}$), nitrogen dioxide (NO_2), and sulphur dioxide (SO_2).

Living close to a highway or a major road has been reported to be associated with a 30% increased risk of RA, suggesting a possible association with air pollution [65,66]. Intense dust and smoke exposures after the World Trade Centre's terrorist attack have been associated with doubling the risk of systemic autoimmune diseases, mostly RA [76]. These results suggest a possible association between RA and air pollution.

However, high levels of exposure to NO_2 , $PM_{2.5}$, PM_{10} , and SO_2 have not been associated with RA (Table 1), except for one study with no adjustment for smoking [66,68–70]. O_3 and CO levels could be associated with RA [66,67].

However, results are still unclear, possibly due to discrepancies in measuring air pollution exposure (residential addresses prior or at diagnosis or traffic and home heating), and methodological limits regarding timing and accounting for confounders (such as smoking and the socioeconomic status).

4. Reproductive Factors in Women

The implication of female hormones in the pathogenesis of RA has been supported by numerous observations which include the following: a 2:4 female/male ratio before the age of 50 but below 2:4 after the age of 60, an increased incidence during postpartum, a peak of RA incidence around the age of menopause, and about 50% of RA starts during a woman's reproductive life. During a woman's life, some events such as pregnancy, postpartum, breastfeeding, menopause, and the use of exogenous hormones induce changes in female hormonal exposures. Indeed, estrogens and progestogens may have pro-inflammatory or anti-inflammatory effects depending on serum levels and reproductive stage (reproductive life, menopausal transition, and post-menopause). Then, during the menopausal period, the decline of estrogen and progestogen levels is associated with an increase of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, $TNF\alpha$, and IL-1 α [2]. Table 2 summarizes results from cohort and case-control studies, regarding reproductive factors and hormonal treatments.

Table 2. Selected case-control and cohort studies on reproductive factors and the risk for rheumatoid arthritis.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise) Comments
Menarche and menstrual periods			
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Early menarche (≤ 10 years vs. ≥ 12 years), RR = 1.6 (1.1–2.4) for seropositive RA Menstrual periods (very irregular vs. very regular), RR = 1.4 (1.0–2.0)
Pedersen, 2006 [14]	Danish case-control	515/769	Late menarche (≥ 15 vs. ≤ 12 years), OR = 1.87 (1.23–2.85) No association with number of live-birth children, miscarriages, breast feeding, age at menopause
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Age at menarche (> 14 vs. < 11 years), HR = 0.9 (0.3–2.4)
Pikwer, 2012 [79]	Nested case-control community-based health survey	136/544	Early menarche (< 12 vs. ≥ 12 years), OR = 0.29 (0.06–0.77) for all RA Seropositive RA, OR = 0.18 (0.04–0.81) Seronegative RA, OR = 0.28 (0.32–2.52)
Postpartum and Parity			
Jorgensen, 2010 [80]	Cohort (National Danish Cohort)	2,140,056 women born in 1935–89 including 1648 RA	Two child mothers (vs. 1), RR = 0.84 (0.78–0.90) Three child mothers (vs. 1), RR = 0.83 (0.77–0.91) Age at the first child ≥ 30 years (vs. 20–24 years), RR = 0.76 (0.68–0.85)
Guthrie, 2010 [81]	U.S. case-control	310/1418	Parous (vs. nulliparous). RR = 0.61 (0.4–0.8) for all ages Within age groups < 35 years, RR = 0.54 (0.33–0.90) and $35–44$ years RR = 0.52 (0.30–0.90) No association after 45 years No association with age at the first birth and number of births
Silman, 1992 [82]	UK case-control	88/144	RA onset during pregnancy, OR = 0.30 (0.04–2.6) RA onset during the first 3 months postpartum, OR = 5.6 (1.8–17.6) RA onset during 4–12 months postpartum, OR = 2.6 (0.8–7.9)
Orellana, 2014 [83]	Case-control (EIRA)	603/906 women aged 18–44 years	In ACPA-negative RA and in the age-group 18–44 years: Parity (yes vs. no), OR = 2.1 (1.4–3.2); delivery during the year of the symptom onset (vs. nulliparous), OR = 2.6 (1.4–4.8); age at the first birth (≤ 22 years vs. nulliparous); OR = 2.5 (1.5–4.1)
Peschken, 2012 [84]	Case-control (North American Natives)	168/400	12 months postpartum, OR = 3.8 (1.5–9.9) ≥ 6 births (vs. 1–2 births), OR = 0.43 (0.21–0.87) Parous (vs. nulliparous), HR = 1.14 (0.63–2.05) > 5 pregnancies (vs. 0), HR = 0.76 (0.34–1.71) Age at the first pregnancy > 25 vs. < 20 years, HR = 0.65 (0.39–1.08) Age at the last pregnancy > 34 vs. < 25 years, HR = 0.64 (0.38–1.09) No association with the number of miscarriages and stillbirths
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Parous (vs. nulliparous), HR = 1.14 (0.63–2.05) > 5 pregnancies (vs. 0), HR = 0.76 (0.34–1.71) Age at the first pregnancy > 25 vs. < 20 years, HR = 0.65 (0.39–1.08) Age at the last pregnancy > 34 vs. < 25 years, HR = 0.64 (0.38–1.09) No association with the number of miscarriages and stillbirths
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Nulliparous vs. parous, RR = 1.3 (0.9–1.9) Age at the first birth (> 29 vs. < 20 years), RR = 0.8 (0.5–1.1) Parity (≥ 4 vs. 0), RR = 0.8 (0.5–1.2)

Table 2. Cont.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Pikwer 2012 [79]	Nested case-control community-based health survey	136/544		Give birth to ≥1 child (vs. nulliparous): All RA, OR = 0.75 (0.45–1.24); seropositive RA, OR = 0.84 (0.44–1.60); seronegative RA, OR = 0.64 (0.27–1.52)
Adab, 2014 [85]	Chinese nested case-control (Guangzhou Biobank Cohort)	7349 women ≥50 years		Parity (increasing number of live births): OR = 1.0 (0.92–1.10)
Breast Feeding				
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA		Duration ≥24 months (vs. no breast-feeding): All RA, RR = 0.5 (0.3–0.8); seropositive RA, RR = 0.6 (0.3–1.1)
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA		Number of children breastfed (>2 vs. 0), HR = 0.64 (0.37–1.09) No association with drug to stop lactation
Pikwer, 2012 [79]	Nested case-control community-based health survey	136/544		Breastfeeding >13 months (vs. no breastfeeding): All RA, OR = 0.46 (0.24–0.91); seropositive RA, OR = 0.61 (0.28–1.36); seronegative RA, OR = 0.30 (0.08–1.17)
Berglin, 2010 [86]	Nested case-control (Medical Biobank of northern Sweden)	70/280		Ever vs. never, OR = 4.8 (1.43–15.87) ≥17 months (vs. 0–3 months), OR = 5.7 (1.83–17.95) No association with age at the first pregnancy, age at menarche, age at menopause, miscarriages, number of biological children
Adab, 2014 [85]	Nested case-control	7349 Chinese women ≥50 years		Ever vs. never, OR = 0.45 (0.23–0.88); >36 months vs. never, OR = 0.48 (0.27–0.86)
Orellana, 2017 [87]	Case-control (EIRA)	2641/4251		In all RA (≥13 months vs. ≤6 months), OR = 0.77 (0.63–0.94) In ACPA-positive RA (≥13 months vs. ≤6 months), OR = 0.74 (0.59–0.93) No association with ACPA-negative RA
Endometriosis				
Harris, 2016 [88]	NHS II	116,430 women including 390 RA		Laparoscopically confirmed endometriosis vs. Never, HR = 1.41 (1.05–1.89)
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women aged 55–69 years including 158 RA		Ever vs. never, HR = 1.72 (0.93–3.18)
Polycystic Ovary Syndrome				
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women aged 55–69 years including 158 RA		Self-reported ever vs. never, HR = 2.58 (1.06–6.30)
Menopausal Factors				
Bengtsson, 2017 [89]	NHS I (1976–2010) and NHS II (1989–2011)	120,700 nurses aged 30–55 years 116,430 nurses aged 25–42 years		For seronegative RA (RF and/or ACPA): Post-menopause, HR = 2.1 (95% CI 1.4–3.0); early age at natural menopause (≤44 years vs. premenopause), HR = 2.4 (95% CI 1.5–4.0) Other menopausal factors (type, number of ovulatory years) were not associated with the 2 subsets of RA

Table 2. Cont.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Age at menopause > 51 years (vs. <45), HR = 0.64 (0.41–1.0)	No association with the number of ovulatory years
Pikwer, 2012 [79]	Nested case control community-based health survey	136/544	Early age at menopause (≤ 45 years): All RA, OR = 1.92 (1.02–3.67); seropositive RA, OR = 1.98 (0.91–4.31); seronegative RA, OR = 5.00 (1.72–14.51)	
Oral contraception (OC)				
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Ever vs. never, RR = 1.1 (0.9–1.3) Duration (≥ 5 vs. 0 years), RR = 1.0 (0.8–1.3)	
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Ever vs. never, HR = 1.0 (0.7–1.5)	
Berglin, 2010 [86]	Nested case-control	70/280	Duration > 7 years (vs. never use), OR = 0.37 (0.15–0.93)	
Adab, 2014 [85]	Nested case-control	7349 Chinese women ≥ 50 years	Ever vs. never, OR = 1.18 (0.84–1.67) Duration ≥ 5 years vs. 0, OR = 0.89 (0.41–1.92)	
Orellana, 2017 [87]	Case-control (EIRA)	2641/4251	In all RA: Ever vs. never, OR = 0.87 (0.78–0.97); past vs. never, OR = 0.87 (0.78–0.98); ever and duration > 7 years vs. never, OR = 0.81 (0.71–0.92); past and duration > 7 years vs. never, OR = 0.81 (0.71–0.93) In ACPA-positive RA: Ever vs. never, OR = 0.84 (0.74–0.96); past vs. never, OR = 0.83 (0.73–0.95); ever and duration > 7 years vs. never, OR = 0.80 (0.69–0.93); past and duration > 7 years vs. never, OR = 0.80 (0.68–0.93)	
Pedersen, 2006 [14] Pedersen, 2007 [90]	Danish case-control	515/769	All RA (ever vs. never), OR = 1.24 (0.9–1.7) ACPA-positive RA (ever vs. never), OR = 1.65 (1.06–2.57) ACPA-negative RA (ever vs. never), OR = 1.20 (1.68–2.07) ACPA-positive RA, SE homozygotes + OC use, OR = 44.6 (15.2–131) as compared with noncarriers SE and never use of OC.	
Post-Menopausal Hormonal Treatment (PMHT)				
Karlson, 2004 [77]	NHS I (1976–2002)	121,700 women including 674 RA	Past vs. never, RR = 1.3 (1.0–1.6) Current vs. never, RR = 1.0 (0.8–1.3)	
Bengtsson, 2017 [89]	NHS I (1976–2010) and NHS II (1989–2011)	120,700 (nurses 30–55 years) 116,430 (nurses 25–42 years)	PMHT duration ≥ 8 years (vs. never), HR = 1.4 (1.1–1.9) for seropositive RA NHS I, current use, HR = 1.4 (1.1–1.9) for seropositive RA No association with PMH use (ever, past or current vs. never) and age at PMHT initiation in pooled NHS I and II	
Merlino, 2003 [78]	IWHS	31,336 women age 55–69 years including 158 RA	Former vs. never, HR = 1.47 (1.04–2.06) Current vs. never, HR = 1.02 (0.61–1.72) No association with duration	

Table 2. Cont.

Reproductive Factors [ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Post-Menopausal Hormonal Treatment (PMHT)				
Orellana, 2015 [87]	Case-control (EIRA)	567/935 post-menopausal women		In ACPA-positive RA Current use of PMH (vs. never) by age-groups: 50–59 years, OR = 0.3 (0.1–0.8); 60–70 years, OR = 0.8 (0.4–1.4); Oestrogen only, OR = 0.8 (0.5–1.6); Oestrogen + progestogens, OR = 0.3 (0.1–0.7) No association with duration of PMHT or ACPA-negative RA
Pedersen, 2006 [14]	Danish case-control	515/769		No association with PMHT (ever vs. never)
Anti-Estrogen Agents (SERMs or AI)				
Cheg, 2015 [91]	Nested case-control (U.S. national database on breast cancer)	238,880 women with breast cancer		SERMs: <12 months (vs. no SERMs), OR = 1.3 (1.1–1.4); ≥12 months (vs. no SERMs), OR = 2.4 (1.9–3.0) AI: >12 months (vs. no AI), OR = 1.3 (1.2–1.4); ≥12 months (vs. no AI), OR = 1.9 (1.6–2.1)
Caprioli, 2017 [92]	Italian cohort	10,493 women with breast cancer and treatment with AI or tamoxifen		AI (vs. tamoxifen), HR = 1.62 (1.03–2.56) Anastrozole (vs. tamoxifen), HR = 1.75 (1.07–2.86)

NHS, Nurses' Health Study (USA); IWHIS, Iowa Women's Health Study; EIRA, Swedish Epidemiological Investigation of RA; RR, relative risk; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RE, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies; OC, oral contraception; PMHT, post-menopausal hormonal treatment; SERM, selective oestrogen receptor modulator; AI, aromatase inhibitor; SE, shared epitope.

4.1. Ages at Menarche and Menopause

The role of early menarche on the risk of RA is unclear, with two cohorts and three case-control studies providing conflicting results [86]. Early age at menopause (≤ 44 or 45 years) was associated with increased risk of seronegative RA in two cohort studies and one case-control study [78,79,89]. Two other case-control studies did not find any association between age at menopause and RA risk [14,86].

Recently, Alpizar-Rodriguez et al. reported an increased incidence of ACPA-positive RA with menopause, especially in the early post-menopausal period (i.e., within <6 years after menopause) among women at risk of RA (first-degree relatives of patients with RA). This suggests that the acute decline in ovarian function could contribute to the development of autoimmunity and potentially to an increased risk of RA in women [93].

4.2. Parity and Postpartum

During the 12 or 24 month postpartum period, incident cases of RA are more frequent than later on [83,84,94]. The risk seems to be maximal during the first three months after delivery and reduces during the subsequent nine months [82]. This supports a role for hormonal changes during pregnancy or after delivery in RA onset. Because of the short time, it could be questioned whether RA arises de novo or rather RA symptoms arise in women with already triggered autoimmunity.

A high number of pregnancies could reduce the risk of RA [14,80,81,84,86] or could have no impact on the risk of RA [77–79,85] (Table 2). In line with those studies, a meta-analysis that included 12 studies demonstrated a borderline significant inverse association between parity (versus nulliparity) and RA (RR 0.90, 95% CI 0.79–1.02), and a significant nonlinear inverse relation between parity number and the risk of RA [95].

Contrarily, a case-control study showed that parous women (versus nulliparous) had an increased risk of seronegative RA in the age group 18–44 years, but not at older ages (45–70). The increased risk was attributable to an elevated risk during the postpartum period, and to a young age (≤ 22 years) at first birth as compared with nulliparity [83].

4.3. Breastfeeding

A meta-analysis including three case-control and three cohort studies suggested that breastfeeding was inversely associated with the risk of RA (OR = 0.67, 95% CI 0.5–0.9), whatever the duration [96]. Nevertheless, a dose response effect of duration of breastfeeding has been found in several studies (Table 2) [77,79,85], especially for ACPA-positive RA [83]. There were only two studies that did not find any association [14,78], and one case-control study that found an increased risk of RA associated with breastfeeding and its duration [86].

4.4. Benign Gynecological Diseases

Endometriosis is associated with high estrogen levels during a women's reproductive period. A recent meta-analysis of five studies (two cross-sectional, one case-control, and two cohort studies) did not demonstrate any association between endometriosis and RA [97]. The pooled relative risk of the two prospective cohort studies was not statistically significant (RR = 1.46, 95% CI 0.70–3.03) [78,97,98]. Nevertheless, Harris et al. found a significant association between surgically confirmed endometriosis and RA (Table 2) [88].

Polycystic ovary syndrome, associated with anovulation and low serum progesterone levels, was associated with RA in a single cohort study (Table 2) [78].

4.5. Hormonal Treatments

Numerous studies have assessed the association between oral contraception (OC) and post-menopausal hormone therapy (PMHT) use with conflicting results, positive, negative, or null associations with risk of RA (Table 2).

A meta-analysis of 28 observational studies suggested a protective effect of oral contraception (OC) (ever versus never) in pooled case control studies (OR = 0.70, 95% CI 0.5–0.9) but not in pooled cohort studies (OR = 1.0, 95% CI 0.9–1.1). Current and past uses of OC were not associated with RA in pooled cohorts but there was a borderline inverse association in pooled case-control studies (past versus never OR = 0.70 and 95% CI 0.4–1.0, current versus never OR = 0.71 and 95% CI 0.5–1.0) [98]. Moreover, no dose-response association was found between OC use and risk of RA in this meta-analysis. These results highlighted a possible recall bias in case-control studies.

In addition, a recent case-control study reported an inverse association between OC use (ever, past, and >7 years versus never) and ACPA-positive RA (Table 2) [87], with a possible combined SE-OC effect on the risk of RA [90].

Past but not current menopausal therapy (MHT) was positively associated with RA risk in the Iowa Women's Health Study (IWHs) and the Nurses' Health Study (NHS) I cohorts (Table 2) as compared with never use [77,78]. However, a more recent analysis of the NHSs studies found a positive association between current MHT use (versus never HR = 1.4, 95% CI 1.1–1.9) and seropositive RA but only in the NHS I, whereas not in the NHS II or when pooling NHS I and II [89]. In the pooled cohorts, a duration of eight years and more of MHT (versus never) was associated with an increased risk of seropositive RA.

In case-control studies, MHT has not been associated with RA risk altogether, although current use of combined MHT has been inversely associated with ACPA-positive RA in menopausal women aged 50–59 with no effect of duration [99] (Table 2).

Thus, studies on OC or MHT and the risk of RA led to controversial results, potentially because of methodological issues (potential recall bias in case-control studies, insufficient accounting for confounders), changes in prescription of OCs and MHT over the past decades, and assessment of hormonal treatments as ever/never use, while analyses of durations and doses could lead to more precise estimates.

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and aromatase inhibitors (AI), used as a complementary treatment of breast cancers with positive estrogen receptors, reduce the endogenous production of estrogens after menopause. A study from the American national breast cancer database suggested dose-dependent associations between SERMs and AI and RA onset in women with a history of breast cancer (Table 2) [91]. The impact of AI would be stronger than tamoxifen on RA risk [92].

5. Diet

Many food components and beverages have been investigated in relation to RA risk in case-control and cohort studies. Several underlying mechanisms have been suggested, including the antioxidant effect of food, or the impact of diet on the gut microbiota, the involvement of which in RA pathophysiology has been suggested in different studies [100].

However, many studies regarding food have shown conflicting results. Some associations might be restricted to some populations, i.e., younger women, or ever-smokers. Table 3 summarizes results from selected cohorts and case-control studies, regarding the association between diet and the risk of RA.

Table 3. Selected case-control and cohort studies on diet and the risk for rheumatoid arthritis.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Linoss, 1991 [101]	Case-control	168/137	Fish, for ≥ 12 servings/month, RR 0.37 (0.13–1.05)	
			Fish, for ≥ 2 servings/day versus <1 serving/day: Fried fish, OR 1.27 (0.84–1.92); tuna, tuna salad, tuna casserole, OR 1.19 (0.83–1.72); shellfish, OR 0.95 (0.47–1.94); broiled or baked fish, OR 0.57 (0.35–0.93); all fish items, OR 0.92 (0.67–1.25) Omega-3-fatty acids, quartile 4 versus quartile 1 of consumption (≤ 0.2 g/day): 0.2–0.5 g/day, OR 1.10 (0.78–1.56); >0.5–0.9 g/day, OR 1.01 (0.70–1.44); >0.9–1.6 g/day, OR 1.02 (0.67–1.55); >1.6 g/day, OR 0.77 (0.46–1.27) No adjustment for smoking status	
Shapiro, 1996 [102]	Case-control	324/1245		
Linoss, 1999 [103]	Case-control	145/100	Fish, for quartile 4 (high) versus quartile 1 (low), OR 0.95 (0.46–1.96), $P_{\text{trend}} = 0.65$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	All types, per 30 g/day, RR 0.91 (0.68–1.23) Fish, lean, per 30 g/day, RR 0.83 (0.47–1.46) Fish, medium fat, per 30 g/day, RR 2.33 (0.99–4.30) Fish, fat, per 30 g/day, RR 0.62 (0.32–1.22)	
Benito-Garcia, 2007 [105]	Cohort study NHS I	82,063 including 546 cases	Fish, quintile 5 versus quintile 1, HR 0.96 (0.72–1.26), $P_{\text{trend}} = 0.088$	
Di Giuseppe, 2013 [106]	Cohort study Swedish Mammography Cohort	32,232 women including 205 RA cases	Fish, ≥ 1 serving/week versus <1 , RR 0.71 (0.48–1.04)	
Di Giuseppe, 2014 [107]	Meta-analysis	174,701 including 3346 RA cases	For every 1 serving per week increase in fish consumption, RR 0.96 (0.91–1.01)	Fish, for tertile 3 versus tertile 1: All RA, OR 0.94 (0.71–1.26); anti-CCP-positive RA, OR 0.94 (0.67–1.31); RF-positive RA, OR 0.98 (0.72–1.34)
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886		
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and II	174,638 women including 913 incident RA cases	Fish, quartile 4 versus quartile 1, HR 1.15 (0.95–1.40), $P_{\text{trend}} = 0.12$	
Sparks, 2019 [110]	Cohort study (NHS II)	166,013 women including 1080 incident RA cases	For ≥ 4 fish servings/week versus none to <1 /month, p for trend: All RA, HR 0.93 (0.67–1.28), $P_{\text{trend}} = 0.42$; seropositive RA, HR 0.88 (0.58–1.33), $P_{\text{trend}} = 0.66$; seronegative RA, HR 1.01 (0.59–1.71), $P_{\text{trend}} = 0.45$; all RA among ≤ 55 years, HR 0.72 (0.47–1.11), $P_{\text{trend}} = 0.29$; all RA among >55 years, HR 1.32 (0.76–2.27), $P_{\text{trend}} = 0.037$ Interaction between fish intake and smoking among all RA <55 years Compared with never-smokers with frequent fish intake: - ever-smokers with frequent fish intake, HR 1.29 (1.07–1.57); - ever-smokers with infrequent fish intake, HR 2.59 (1.65–4.06)	

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases	Fish consumption, for tertile 3 versus tertile 1, HR 0.99 (0.80–1.22), $P_{\text{trend}} = 0.65$	
Linós, 1991 [101]	Case-control	168/137	>30 mL/month versus <6, RR 0.26 (0.07–0.98), $P_{\text{trend}} = 0.01$	
Linós 1999 [103]	Case-control	145/100	For quartile 4 (high) versus quartile 1 (low consumption), OR 0.39 (0.19–0.82), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	Olive oil, per g/day, HR 1.00 (0.92–1.08)	
Fruits and Vegetables				
Linós, 1999 [103]	Case-control	145/100	Raw vegetables For quartile 4 (high) versus quartile 1 (low consumption), OR 0.85 (0.44–1.67), $P_{\text{trend}} = 0.78$ Cooked vegetables For quartile 4 (high) compared with quartile 1 (low consumption), OR 0.39 (0.20–0.77), $P_{\text{trend}} = 0.001$	
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	-Fruit, tertile 1 versus tertile 3, OR 2.1 (1.1–4.2), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	All vegetables and vegetable juices, per 100 g/day, IRR 0.95 (0.75–1.19) All vegetable, and fruits and juices, per 100 g/day, IRR 0.95 (0.85–1.05) All fruits and fruit juices, per 100 g/day, IRR 0.89 (0.75–1.05) Citrus fruits, per 100 g/day, IRR 1.02 (0.64–1.64)	
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886	Vegetables, highest tertile versus lowest, OR 0.79 (0.57–1.10) Fruit, highest tertile versus lowest, OR 0.88 (0.66–1.17)	
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and II	174,638 women including 913 incident RA cases	Vegetables, quartile 4 versus quartile 1, HR 1.13 (0.92–1.38), $P_{\text{trend}} = 0.15$ Fruit, quartile 4 versus quartile 1, HR 0.95 (0.77–1.17), $P_{\text{trend}} = 0.86$	
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases	Raw vegetables, for tertile 3 versus tertile 1, HR 0.95 (0.76–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.57$	
Meat Consumption				
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	Red meat, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.9 (0.9–4.0), $P_{\text{trend}} = 0.08$ Meat products, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.4 (0.7–2.7), $P_{\text{trend}} = 0.4$ Total meat, tertile 3 versus tertile 1, OR 2.3 (1.19–4.9), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	Red meat, fish, poultry, processed meat, per 100 g/day, IRR 1.16 (0.83–1.62) Red meat, per 100 g/day, IRR 1.36 (0.75–2.47)	
Benito-Garcia, 2007 [105]	Cohort study NHS I	82,063 including 546 cases	Total meat, quintile 5 versus quintile 1, HR 0.91 (0.67–1.23), $P_{\text{trend}} = 0.55$ Red meat, quintile 5 versus quintile 1, HR 0.86 (0.64–1.16), $P_{\text{trend}} = 0.35$ Poultry, quintile 5 versus quintile 1, HR 1.17 (0.88–1.55), $P_{\text{trend}} = 0.06$	
Sundström, 2019 [113]	Cohort study (Swedish Mammography Cohort)	35,600 women including 368 incident RA	Meat, overall, for >10 servings/week versus ≤4 servings/week, HR 1.08 (0.77–1.53) Red meat, for >10 servings/week versus ≤4 servings/week, HR 1.08 (0.77–1.50) Processed meat, for >6 servings/week versus ≤1 servings/week, HR 0.83 (0.59–1.22) Poultry, for >1 servings/week versus 0 servings/week, HR 0.88 (0.60–1.31)	

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and 2	174,638 women including 913 incident RA cases	Red/processed meat, quartile 4 versus quartile 1, HR 1.10 (0.85–1.43), $P_{\text{trend}} = 0.51$	
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases	Meat, for tertile 3 versus tertile 1, HR 1.03 (0.82–1.30), $P_{\text{trend}} = 0.80$	
Coffee, Decaffeinated Coffee, Tea				
Heloïövaara, 2000 [114]	Cross sectional	126/6809	Coffee consumption: All RA, $P_{\text{trend}} = 0.04$; RF-positive RA, $P_{\text{trend}} = 0.02$; RF-negative RA, $P_{\text{trend}} = 0.88$	
Mikuls, 2002 [115]	Cohort study Iowa Women’s Health Study	31,336 women including 158 incident RA cases	Total coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 1.56 (0.80–3.06), $P_{\text{trend}} = 0.21$ Caffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 0.98 (0.60–1.61), $P_{\text{trend}} = 0.46$ Decaffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 2.44 (1.52–3.89), $P_{\text{trend}} = 0.003$ RF-positive RA, RR 2.64 (1.46–4.79), $P_{\text{trend}} = 0.006$ RF-negative RA, RR 1.63 (0.64–4.12), $P_{\text{trend}} = 0.68$ Tea, for ≥ 3 cups/day versus none, RR 0.35 (0.13–0.97), $P_{\text{trend}} = 0.50$ RF-positive RA, RR 0.24, (0.06–1.09), $P_{\text{trend}} = 0.43$ RF-negative RA, RR 0.67 (0.15–2.91), $P_{\text{trend}} = 0.86$	
Karlson, 2003 [116]	Cohort study NHS I	121,703 women including 480 incident RA cases	Caffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus 0, RR 1.3 (0.9–1.8) Decaffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus 0, RR 1.2 (0.6–2.4) Total coffee, for ≥ 4 cups/day versus 0, RR 1.3 (1.0–1.8)	
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	Caffeinated coffee, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.1 (0.6–2.2), $P_{\text{trend}} = 0.8$ Tea, tertile 3 versus tertile 1, OR 1.5 (0.8–2.8), $P_{\text{trend}} = 0.2$	
Pedersen, 2005 [104]	Cohort study Danish National Patient Registry	57,053 including 69 incident RA	Coffee, per 200 g/day, IRR 1.10 (0.99–1.21)	
Lee, 2014 [117]	Meta-analysis	1279 RA cases and 133,622 non cases	Coffee consumption RR, 2.43 (1.06–5.55) Tea consumption, RR = 0.88 (0.62–1.24)	
Lamichhane, 2019 [118]	Cohort study Women’s Health Initiative	76,853 women including 185 incident RA	Total coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, HR 1.29 (0.84–1.98), $P_{\text{trend}} = 0.16$ Caffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, HR 1.37 (0.84–2.23), $P_{\text{trend}} = 0.37$ Decaffeinated coffee, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 1.76 (0.92–3.36), $P_{\text{trend}} = 0.41$ Tea, for ≥ 4 cups/day versus none, RR 1.78 (0.83–3.82), $P_{\text{trend}} = 0.03$	
Beverage				
Pattison, 2004 [112]	Nested case-control EPIC Norfolk	88/176	Alcohol, >8.9 g/day versus none: OR 1.0 (0.6–2.0); $P_{\text{trend}} = 0.9$	
Di Giuseppe, 2012 [119]	Cohort study (Swedish Mammography Cohort)	34,141 women including 197 incident RA	Regular alcohol drinkers versus occasional drinkers, RR 0.81 (0.59–1.11) Alcohol consumption, for ≥ 4 glasses/week versus <1 or never, RR 0.63 (0.42–0.96), $P_{\text{trend}} = 0.04$	
Jin, 2013 [120]	Meta-analysis	195,095 participants including 1878 RA cases	High vs. no alcohol consumption, RR 0.99 (0.78–1.25) Low-to-moderate vs. no alcohol consumption, 0.86 (0.78–0.94)	

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Lu, 2014 [121]	Cohort study NHS I and II	193,206 women including 903 RA cases		Alcohol intake ≥ 10 g/day versus none: All RA patients, HR 0.74 (0.33–1.60), $P_{\text{trend}} = 0.04$; seropositive RA patients, HR 0.81 (0.61–1.08), $P_{\text{trend}} = 0.028$; seronegative RA patients, HR 0.63 (0.10–3.87), $P_{\text{trend}} = 0.677$
Hu, 2014 [122]	Cohort study NHS I and II	186,900 women including 857 RA cases		Sugar-sweetened soda consumption, ≥ 1 servings/d versus < 1 serving/month: All RA, HR 1.33 (1.00–1.78), $P_{\text{trend}} = 0.07$; seropositive RA, HR 1.61 (1.15–2.30), $P_{\text{trend}} < 0.01$; seronegative RA, HR 0.90 (0.52–1.53), $P_{\text{trend}} = 0.44$
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886		Alcohol consumption (quartile 4 versus quartile 1): All RA, OR 0.99 (0.71–1.38); anti-CCP positive RA, OR 0.84 (0.57–1.25); RF-positive RA, OR 0.87 (0.61–1.25) Moderate consumption versus never: All RA, OR 0.49 (0.41–0.58); ACPA-positive RA, 0.43 (0.36–0.52); ACPA-negative RA, 0.58 (0.47–0.74) Three-way interaction between alcohol, smoking, and HLA-DRB1 SE with the risk of ACPA-positive RA
Hedström, 2019 [123]	Population-based case-control study (EIRA)	3353/2,836		
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases		Alcohol consumption, for tertile 3 versus tertile 1, HR 0.90 (0.68–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.41$
Sundström, 2019 [113]	Cohort study (Swedish Mammography Cohort)	35,600 women including 368 incident RA		Dairy products Total dairy, for > 6 servings/week versus ≤ 3 , HR 1.09 (0.76–1.55) Milk, for > 2 servings/week versus ≤ 0.5 , HR 1.07 (0.80–1.43) Cheese, for > 4 servings/week versus ≤ 1 , HR 1.20 (0.81–1.76)
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases		Dairy product, for tertile 3 versus tertile 1, HR 1.12 (0.90–1.41), $P_{\text{trend}} = 0.37$
Sundström, 2015 [108]	Nested case-control	386/1886		Dietary pattern Mediterranean diet score (highest tertile versus lowest): All RA, OR 0.94 (0.68–1.29); anti-CCP-positive RA, OR 0.93 (0.64–1.36); RF-positive RA, OR 0.89 (0.63–1.27); smokers, OR 0.71 (0.40–1.25)
Hu, 2015 [109]	Cohort study NHS I and II	174,638 women including 913 incident RA cases		Alternate Mediterranean diet score (aMed), quartile 4 versus quartile 1: All RA, HR 0.98 (0.80–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.091$; seropositive RA, HR 1.10 (0.85–1.42), $P_{\text{trend}} = 0.51$; seronegative RA, HR 0.80 (0.57–1.13), $P_{\text{trend}} = 0.60$

Table 3. Cont.

Food Component [Ref]	Study Design	Sample Size (Cases/Controls, Cohort)	Adjusted HR/OR/RR (95% CI) for All RA (Unless Specified Otherwise)	Comments
Hu, 2017 [124]	Cohort study NHS I and II	169,989 women including 1007 RA cases	Dietary quality measured by the 2010 Alternative Healthy Eating Index (AHEI-2010), quartile 4 vs. quartile 1	
			All population: All RA, HR 0.87 (0.73–1.05), $P_{\text{trend}} = 0.15$; seropositive RA, HR 0.92 (0.72–1.16), $P_{\text{trend}} = 0.53$; seronegative RA, HR 0.81 (0.60–1.09), $P_{\text{trend}} = 0.14$ Age <55 years: All RA, HR 0.71 (0.54–0.94), $P_{\text{trend}} = 0.009$; seropositive RA, HR 0.65 (0.45–0.92), $P_{\text{trend}} = 0.011$; seronegative RA, HR 0.83 (0.53–1.29), $P_{\text{trend}} = 0.34$ Age >55 years: No association	
Johansson, 2018 [125]	Case-control EIRA	1721/3667	Mediterranean diet score: All population, OR 0.79 (0.65–0.96); only smokers, OR 0.62 (0.40–0.95)	
Sparks, 2019 [126]	Cohort study NHS I and II	173,560 women including 1185 incident RA cases	Empirical inflammatory dietary pattern (EDIP), quartile 4 (most inflammatory) vs. quartile 1 (least inflammatory) All population: All RA, HR 1.07 (0.89–1.28), $P_{\text{trend}} = 0.54$; seropositive RA, HR 1.01 (0.79–1.29), $P_{\text{trend}} = 0.72$; seronegative RA, HR 1.15 (0.86–1.53), $P_{\text{trend}} = 0.59$; Age <55 years: All RA, HR 1.25 (0.94–1.65), $P_{\text{trend}} = 0.09$ Age >55 years: All RA, HR 0.93 (0.72–1.20), $P_{\text{trend}} = 0.49$	
			Mediterranean diet score, per 1-unit: All RA, HR 0.96 (0.90–1.01); $P = 0.11$; never smokers, HR 1.00 (0.92–1.08), $P = 0.79$; - ever-smokers, HR 0.92 (0.85–0.99), $P = 0.04$	
Nguyen, 2020 [111]	Cohort study E3N	62,629 women including 480 incident RA cases		

NHS, Nurses' Health Study (USA); IWHHS, Iowa Women's Health Study; EIRA, Swedish Epidemiological Investigation of RA; RR, relative risk; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval; RE, rheumatoid factor; ACPA, citrullinated peptide antibodies.

5.1. Fish Consumption

Fish consumption has been thought to be associated with a reduced risk of RA, but different studies have led to conflicting results. Potential mechanisms involve omega-3 fatty acids, which have been suggested to lower the risk of developing ACPAs and to prevent the onset of inflammatory arthritis once ACPAs are present [127]. In a case-control study, Shapiro et al. reported a lower risk of incident RA associated with high consumption of broiled and baked fish dishes [102]. However, this association was not found with other fish dishes.

Nevertheless, no association was found in four prospective cohort studies and three other case-control studies [101,104–106,108,109]. In a meta-analysis including 174,701 participants, Di Giuseppe et al. reported a borderline association between fish intake and the risk of RA (≥ 1 serving/week as compared with <1 , RR 0.71, 95% CI 0.48–1.04).

More recently, in the NHSs I and II, Sparks et al. reported an increased risk of RA associated with fish consumption among women aged 55 and over [110]. However, they identified an interaction between smoking and fish consumption in that ever smokers with frequent fish consumption had only a modestly increased risk of RA as compared with a very high risk in ever-smokers with infrequent fish intakes.

Altogether, the literature regarding a potential association between fish consumption and RA risk is limited and does not allow us to state preventive advice. Potential benefit could be restricted to some high-risk populations, such as ever-smokers.

5.2. Olive Oil, Fruit, and Vegetables

Olive oil and its antioxidant effect have been shown to be beneficial for different health issues, such as cardiovascular diseases and cancers. Olive oil consumption has been associated with a lower risk of RA in two case-control studies [101,103]. However, two prospective cohort studies failed to report such inverse association [104,111].

Regarding fruit and vegetable consumption, two case-control studies reported an inverse association, with high consumptions of cooked vegetables (OR 0.39 for quartile 4 as compared with quartile 1, 95% CI 0.20–0.77, $P_{\text{trend}} = 0.001$) [103], or fruit (OR 0.7 for tertile 3 versus tertile 1, 95% CI 0.4–1.3, $P_{\text{trend}} = 0.03$) [112]. However, recent case-control and cohort studies failed to find any association [104,109,111]. Thus, available evidence is insufficient to recommend fruit and vegetable consumption to reduce RA risk.

5.3. Meat Consumption

Although an increased intake of red meat could be associated with cancer and cardiovascular risks, there is little evidence for a role in RA risk.

Pattison et al. [112] reported the first prospective investigation of red meat and risk for inflammatory polyarthritis and concluded that higher intakes of both red meat and protein increased the risk for inflammatory polyarthritis. However, they acknowledged that it remained unclear whether the observed associations were causative or whether meat consumption was a marker for other lifestyle factors. Since then, many different prospective cohort studies have investigated meat (overall, processed meat, poultry, and red meat), and have shown no association with the risk of RA [104,105,108,111,113].

5.4. Coffee, Tea, and Beverages

Over the last decades, many studies have investigated a potential link between consumption of coffee, tea, and other beverages and the risk of RA.

In a cross-sectional study [114], consumption of ≥ 4 cups of coffee per day was associated with an increased risk of RF-positive RA (RR 2.20, 95% CI 1.13–4.27). Associations were similar with decaffeinated coffee (RR 2.64, 95% CI 1.46–4.79), especially among RF-positive patients [115]. Associations remained after adjustment for smoking status. Although those results were not

reproducibly found in other publications [104,116,118], a meta-analysis of five studies reported a positive association between coffee consumption and RA risk (RR 2.43, 95% CI 1.06–5.55); the association was restricted to RF-positive RA (RR 1.33, 95% CI 1.16–1.52), but not with RF-negative RA (RR 1.09, 95% CI 0.88–1.35), suggesting potentially different underlying mechanisms [117].

Regarding tea consumption, the consumption of three cups or more per day has been associated with a lower risk of RA in one prospective study (RR 0.39, 95% CI 0.16–0.95) [115], but not confirmed in other prospective studies and in a meta-analysis [115,117].

A moderate consumption of alcohol has been found inversely associated with RA in several studies [119–121]. In the Swedish Mammography Cohort, Di Giuseppe et al. reported a statically significant 37% decrease in the risk of RA among women who drank four or more glasses of alcohol per week as compared with women who drank one glass or less (RR 0.63, 95% CI 0.42–0.96) [119]. In the NHSs I and II, Lu et al. also reported an inverse association between moderate alcohol consumption (5–10 g/day) as compared with no use (HR 0.78, 95% CI 0.61–1.00), this association being stronger for seropositive RA cases. Those results were confirmed in a meta-analysis involving 195,095 participants including 1878 RA cases, reporting an inverse association between low to moderate alcohol consumption and RA risk (RR 0.86, 95% CI 0.78–0.94), and providing some evidence of a nonlinear inverse relationship [120]. Recently, in the Swedish Epidemiologic Investigations of RA (EIRA) involving 3353 cases and 2836 matched controls, Hedström et al. reported a dose-dependent inverse association between low and moderate alcohol and RA risk as compared with no consumption (OR 0.57, 95% CI 0.49–0.66 and OR 0.49, 95% CI 0.41–0.58, respectively) [123]. Interestingly, non-drinking and the presence of HLA-DRB1 SE interacted to increase the risk for ACPA-positive RA, independent of smoking habits. However, physicians should consider the potential risks of alcohol before providing recommendations.

Finally, some studies have suggested an increased risk of RA with the consumption of sugar-sweetened soda, sometimes limited to seropositive RA (HR 1.63, 95% CI 1.15–2.30) [122].

5.5. Dietary Patterns

Recently, dietary pattern analysis has emerged as an alternative approach for examining the relationship between individual food items and the risk of disease. Indeed, because of the complexity of dietary habits and the interactions among foods and nutrients, examining the overall effect of diet, using dietary patterns derived from factor or cluster analysis, or dietary quality indices, could be a more realistic approach for investigating the risk of disease [128].

The Mediterranean diet (MD), widespread in Southern European countries, mainly consists of olive oil, cereal products, fresh or dried fruit and vegetables, nuts, fish, and a moderate amount of dairy, meat, and wine. This diet has been associated with significant reductions of overall mortality, as well as cardiovascular and neoplastic diseases [129]. Four studies have investigated the association between the MD and RA risk. In a Swedish nested case-control study, Sundström et al. found no association between the MD score and RA, although there was some non-statistically significant risk reduction among smokers [108]. More recently, a case-control study from the Swedish Epidemiological Investigation of RA reported an inverse association between the MD score and RA risk (OR 0.79, 95% CI 0.65–0.96) [125]. In the NHSs I and II, Hu et al. did not find any association between the alternate MD score (which does not include dairy products) and the risk of RA. However, those results might only apply to American women, whose dietary habits could differ from those of European countries [109]. Our team investigated the association between the MD and RA risk in the E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale) cohort study of French women [111]. There was no association overall, but in ever-smokers, there was a significant trend towards a reduced risk of RA with a higher MD score. We hypothesized that the pro-oxidant effect of smoking could be balanced by the antioxidant effect of the MD.

Other dietary patterns have also been investigated such as diet quality, evaluated by the 2010 Alternative Healthy Index (AHA-2010), which is a dietary quality score based on recent dietary

guidelines for Americans, and is composed of 11 foods and nutrients that have been consistently inversely associated with risk of chronic diseases. In the NHS I and II, Hu et al. suggested that a long-term adherence to a healthy dietary pattern may reduce RA risk in women, particularly the risk of a seropositive RA diagnosis before the age of 55 years [124].

In addition, Sparks et al. investigated, in the same cohort, the associations among the Empirical Dietary Inflammatory Pattern (EDIP), including 18 anti- and pro-inflammatory food/beverage groups weighted by correlations with plasma inflammatory biomarkers [126]. Among women ≤ 55 years, increasing EDIP was associated with an increased risk of RA, and specifically seropositive RA. However, no association was found among women over 55 years old.

6. Conclusions

To date, smoking has been reproducibly demonstrated to trigger the emergence of RA, particularly in genetically predisposed individuals.

Regarding other inhalants, silica is the most robust non-smoking inhalant risk factor for RA with potential interaction with smoking and both would share the same pulmonary mucosal and systemic inflammation hypothesis. The literature is sparse or conflicting for other inhalants such as pesticides, other occupational inhalants, and air pollution because of difficulties in precisely measuring the level of exposure. To establish an independent relationship with RA, future studies investigating the association between inhalants and RA need to carefully account for timing of exposures and smoking duration and intensity (and not only smoking status) in the analyses.

Despite numerous studies investigating potential associations among individual reproductive factors and RA risk, the role of female hormones on the risk of RA remains unclear. Bias and methodological issues (including failure to adjust on smoking) could explain some discrepancies. Each lifetime reproductive event is associated with changes in hormonal levels, either increased (early menarche, late menopause, parity, PMH, and oral contraception use) or decreased (postpartum period, early menopause, late menarche, and anti-estrogen agent treatment). Assessing cumulative hormonal exposures, and taking into account lifetime reproductive events, may be an interesting approach to study female hormonal exposures.

There have been numerous studies that have investigated the association between diet and RA, and many of them have shown conflicting results. A high consumption of coffee seems to be associated with an increased risk of RA, and a moderate consumption of alcohol is inversely associated with the risk of RA, there is less evidence regarding other food groups. However, some associations could be restricted to some populations (≤ 55 year-old women, ever-smokers) or be limited to seropositive RA. Nevertheless, studying associations among RA and some dietary patterns, such as inflammatory dietary index, a Mediterranean diet, or diet quality indices, might be more accurate, and some associations among those patterns and RA risk have been found. These results could be used for individuals at high risk of developing RA (i.e., RA relatives or subjects with ACPA positivity) who could modify their diets in addition to correcting major risk factors such as smoking.

Author Contributions: Conceptualization, C.S., Y.N. and R.S.; methodology, C.S., Y.N. and R.S.; resources, C.S., Y.N. and R.S.; data curation, C.S., Y.N. and R.S.; writing—original draft preparation, C.S., Y.N. and R.S.; writing—review and editing, C.S., Y.N. and R.S.; supervision, M.-C.B.-R. and R.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Nielen, M.M.J.; van Schaardenburg, D.; Reesink, H.W.; van de Stadt, R.J.; van der Horst-Bruinsma, I.E.; de Koning, M.H.M.T.; Habibuw, M.R.; Vandenbroucke, J.P.; Dijkmans, B.A.C. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 380–386. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Alpizar-Rodríguez, D.; Pluchino, N.; Canny, G.; Gabay, C.; Finckh, A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2017**, *56*, 1254–1263. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- GEO-RA Group. Latitude gradient influences the age of onset of rheumatoid arthritis: A worldwide survey. *Clin. Rheumatol.* **2017**, *36*, 485–497. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Vieira, V.M.; Hart, J.E.; Webster, T.F.; Weinberg, J.; Puett, R.; Laden, F.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: A spatial analysis of the Nurses' Health Study. *Environ. Health Perspect.* **2010**, *118*, 957–961. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bengtsson, C.; Nordmark, B.; Klareskog, L.; Lundberg, I.; Alfredsson, L. EIRA Study Group Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 1588–1594. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Di Giuseppe, D.; Discacciati, A.; Orsini, N.; Wolk, A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* **2014**, *16*, R61. [\[CrossRef\]](#)
- Costenbader, K.H.; Feskanich, D.; Mandl, L.A.; Karlson, E.W. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Med.* **2006**, *119*, e1–e9. [\[CrossRef\]](#)
- Stolt, P.; Bengtsson, C.; Nordmark, B.; Lindblad, S.; Lundberg, I.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: Results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann. Rheum. Dis.* **2003**, *62*, 835–841. [\[CrossRef\]](#)
- Criswell, L.A.; Merlino, L.A.; Cerhan, J.R.; Mikuls, T.R.; Mudano, A.S.; Burma, M.; Folsom, A.R.; Saag, K.G. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: Results from the Iowa Women's Health Study. *Am. J. Med.* **2002**, *112*, 465–471. [\[CrossRef\]](#)
- Di Giuseppe, D.; Orsini, N.; Alfredsson, L.; Askling, J.; Wolk, A. Cigarette smoking and smoking cessation in relation to risk of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Res. Ther.* **2013**, *15*, R56. [\[CrossRef\]](#)
- Voigt, L.F.; Koepsell, T.D.; Nelson, J.L.; Dugowson, C.E.; Daling, J.R. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiol. Camb. Mass* **1994**, *5*, 525–532.
- Hutchinson, D.; Shepstone, L.; Moots, R.; Lear, J.T.; Lynch, M.P. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60*, 223–227. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Reckner Olsson, A.; Skogh, T.; Wingren, G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60*, 934–939. [\[CrossRef\]](#)
- Pedersen, M.; Jacobsen, S.; Klarlund, M.; Pedersen, B.V.; Wiik, A.; Wohlfahrt, J.; Frisch, M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res. Ther.* **2006**, *8*, R133. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Mikuls, T.R.; Sayles, H.; Yu, F.; Levan, T.; Gould, K.A.; Thiele, G.M.; Conn, D.L.; Jonas, B.L.; Callahan, L.F.; Smith, E.; et al. Associations of cigarette smoking with rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 3560–3568. [\[CrossRef\]](#)
- Yahya, A.; Bengtsson, C.; Lai, T.C.; Larsson, P.T.; Mustafa, A.N.; Abdullah, N.A.; Muhamad, N.; Hussein, H.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; et al. Smoking is associated with an increased risk of developing ACPA-positive but not ACPA-negative rheumatoid arthritis in Asian populations: Evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod. Rheumatol.* **2012**, *22*, 524–531. [\[CrossRef\]](#)
- Hedström, A.K.; Stawiarz, L.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur. J. Epidemiol.* **2018**, *33*, 415–423. [\[CrossRef\]](#)
- Liu, X.; Tedeschi, S.K.; Barbhuiya, M.; Leatherwood, C.L.; Speyer, C.B.; Lu, B.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W.; Sparks, J.A. Impact and Timing of Smoking Cessation on Reducing Risk of Rheumatoid Arthritis Among Women in the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res.* **2019**, *71*, 914–924. [\[CrossRef\]](#)
- Källberg, H.; Ding, B.; Padyukov, L.; Bengtsson, C.; Rönnelid, J.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Smoking is a major preventable risk factor for Rheumatoid Arthritis Estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann. Rheum. Dis.* **2011**, *70*, 508–511. [\[CrossRef\]](#)

20. Van der Helm-van Mil, A.H.M.; Verpoort, K.N.; Breedveld, F.C.; Huizinga, T.W.J.; Toes, R.E.M.; de Vries, R.R.P. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2006**, *54*, 1117–1121. [\[CrossRef\]](#)
21. Karlson, E.W.; Chang, S.-C.; Cui, J.; Chibnik, L.B.; Fraser, P.A.; De Vivo, I.; Costenbader, K.H. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 54–60. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Linn-Rasker, S.P.; van der Helm-van Mil, A.H.M.; van Gaalen, F.A.; Kloppenburg, M.; de Vries, R.R.P.; le Cessie, S.; Breedveld, F.C.; Toes, R.E.M.; Huizinga, T.W.J. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann. Rheum. Dis.* **2006**, *65*, 366–371. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Padyukov, L.; Silva, C.; Stolt, P.; Alfredsson, L.; Klareskog, L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 3085–3092. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Lee, H.-S.; Irigoyen, P.; Kern, M.; Lee, A.; Batliwalla, F.; Khalili, H.; Wolfe, F.; Lum, R.F.; Massarotti, E.; Weisman, M.; et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: A mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum.* **2007**, *56*, 1745–1753. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Klareskog, L.; Stolt, P.; Lundberg, K.; Källberg, H.; Bengtsson, C.; Grunewald, J.; Rönnelid, J.; Erlandsson Harris, H.; Ulfgren, A.-K.; Rantapää-Dahlqvist, S.; et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* **2006**, *54*, 38–46. [\[CrossRef\]](#)
26. Holers, V.M.; Demoruelle, M.K.; Kuhn, K.A.; Buckner, J.H.; Robinson, W.H.; Okamoto, Y.; Norris, J.M.; Deane, K.D. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 542–557. [\[CrossRef\]](#)
27. Sparks, J.A.; Karlson, E.W. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions Between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2016**, *18*, 15. [\[CrossRef\]](#)
28. Catrina, A.I.; Ytterberg, A.J.; Reynisdottir, G.; Malmström, V.; Klareskog, L. Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2014**, *10*, 645–653. [\[CrossRef\]](#)
29. Deane, K.D.; Demoruelle, M.K.; Kelmenson, L.B.; Kuhn, K.A.; Norris, J.M.; Holers, V.M. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2017**, *31*, 3–18. [\[CrossRef\]](#)
30. Lee, Y.H.; Rho, Y.H.; Choi, S.J.; Ji, J.D.; Song, G.G.; Nath, S.K.; Harley, J.B. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases—a meta-analysis. *Rheumatology* **2007**, *46*, 49–56. [\[CrossRef\]](#)
31. Costenbader, K.H.; Chang, S.-C.; De Vivo, I.; Plenge, R.; Karlson, E.W. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: Evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res. Ther.* **2008**, *10*, R52. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Michou, L.; Teixeira, V.H.; Pierlot, C.; Lasbleiz, S.; Bardin, T.; Dieudé, P.; Prum, B.; Cornélis, F.; Petit-Teixeira, E. Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2008**, *67*, 466–470. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Mahdi, H.; Fisher, B.A.; Källberg, H.; Plant, D.; Malmström, V.; Rönnelid, J.; Charles, P.; Ding, B.; Alfredsson, L.; Padyukov, L.; et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated α -enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* **2009**, *41*, 1319–1324. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Johansson, M.; Arlestig, L.; Hallmans, G.; Rantapää-Dahlqvist, S. PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res. Ther.* **2006**, *8*, R19. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Salliot, C.; Dawidowicz, K.; Lukas, C.; Guedj, M.; Paccard, C.; Benessiano, J.; Dougados, M.; Nicaise, P.; Meyer, O.; Dieudé, P. PTPN22 R620W genotype-phenotype correlation analysis and gene-environment interaction study in early rheumatoid arthritis: Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology* **2011**, *50*, 1802–1808. [\[CrossRef\]](#)

36. Kochi, Y.; Thabet, M.M.; Suzuki, A.; Okada, Y.; Doha, N.A.; Toes, R.E.M.; Huizinga, T.W.J.; Myouzen, K.; Kubo, M.; Yamada, R.; et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2011**, *70*, 512–515. [\[CrossRef\]](#)
37. Hedström, A.K.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, *77*, 970–972. [\[CrossRef\]](#)
38. Kronzer, V.L.; Crowson, C.S.; Sparks, J.A.; Vassallo, R.; Davis, J.M. Investigating Asthma, Allergic Disease, Passive Smoke Exposure, and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **2019**, *71*, 1217–1224. [\[CrossRef\]](#)
39. Seror, R.; Henry, J.; Gusto, G.; Aubin, H.-J.; Boutron-Ruault, M.-C.; Mariette, X. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2019**, *58*, 1154–1162. [\[CrossRef\]](#)
40. Jaakkola, J.J.K.; Gissler, M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int. J. Epidemiol.* **2005**, *34*, 664–671. [\[CrossRef\]](#)
41. Crowson, C.S.; Matteson, E.L.; Myasoedova, E.; Michet, C.J.; Ernste, F.C.; Warrington, K.J.; Davis, J.M.; Hunder, G.G.; Thorneau, T.M.; Gabriel, S.E. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* **2011**, *63*, 633–639. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Klockars, M.; Koskela, R.S.; Järvinen, E.; Kolari, P.J.; Rossi, A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: A follow up study of granite workers 1940–81. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* **1987**, *294*, 997–1000. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Turner, S.; Cherry, N. Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry. *Occup. Environ. Med.* **2000**, *57*, 443–447. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Olsson, A.R.; Skogh, T.; Axelsson, O.; Wingren, G. Occupations and exposures in the work environment as determinants for rheumatoid arthritis. *Occup. Environ. Med.* **2004**, *61*, 233–238. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Stolt, P.; Källberg, H.; Lundberg, I.; Sjögren, B.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 582–586. [\[CrossRef\]](#)
46. Stolt, P.; Yahya, A.; Bengtsson, C.; Källberg, H.; Rönnelid, J.; Lundberg, I.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. EIRA Study Group Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 1072–1076. [\[CrossRef\]](#)
47. Yahya, A.; Bengtsson, C.; Larsson, P.; Too, C.L.; Mustafa, A.N.; Abdullah, N.A.; Muhamad, N.A.; Klareskog, L.; Murad, S.; Alfredsson, L. Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: Evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study. *Mod. Rheumatol.* **2014**, *24*, 271–274. [\[CrossRef\]](#)
48. Blanc, P.D.; Järholm, B.; Torén, K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *Am. J. Med.* **2015**, *128*, 1094–1101. [\[CrossRef\]](#)
49. Ilar, A.; Gustavsson, P.; Wiebert, P.; Alfredsson, L. Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: Findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open* **2019**, *5*, e001049. [\[CrossRef\]](#)
50. Schmajuk, G.; Trupin, L.; Yelin, E.; Blanc, P.D. Prevalence of Arthritis and Rheumatoid Arthritis in Coal Mining Counties of the United States. *Arthritis Care Res.* **2019**, *71*, 1209–1215. [\[CrossRef\]](#)
51. Too, C.L.; Muhamad, N.A.; Ilar, A.; Padyukov, L.; Alfredsson, L.; Klareskog, L.; Murad, S.; Bengtsson, C. Occupational exposure to textile dust increases the risk of rheumatoid arthritis: Results from a Malaysian population-based case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 997–1002. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Sverdrup, B.; Källberg, H.; Bengtsson, C.; Lundberg, I.; Padyukov, L.; Alfredsson, L.; Klareskog, L. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group Association between occupational exposure to mineral oil and rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA case-control study. *Arthritis Res. Ther.* **2005**, *7*, R1296–R1303. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Hjuler Boudigaard, S.; Stokholm, Z.A.; Vestergaard, J.M.; Mohr, M.S.; Søndergaard, K.; Torén, K.; Schlünssen, V.; Kolstad, H.A. A follow-up study of occupational styrene exposure and risk of autoimmune rheumatic diseases. *Occup. Environ. Med.* **2020**, *77*, 64–69. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Meyer, A.; Sandler, D.P.; Beane Freeman, L.E.; Hofmann, J.N.; Parks, C.G. Pesticide Exposure and Risk of Rheumatoid Arthritis among Licensed Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ. Health Perspect.* **2017**, *125*. [\[CrossRef\]](#)

55. Parks, C.G.; Hoppin, J.A.; De Roos, A.J.; Costenbader, K.H.; Alavanja, M.C.; Sandler, D.P. Rheumatoid Arthritis in Agricultural Health Study Spouses: Associations with Pesticides and Other Farm Exposures. *Environ. Health Perspect.* **2016**, *124*, 1728–1734. [\[CrossRef\]](#)
56. De Roos, A.J.; Cooper, G.S.; Alavanja, M.C.; Sandler, D.P. Rheumatoid Arthritis among Women in the Agricultural Health Study: Risk Associated with Farming Activities and Exposures. *Ann. Epidemiol.* **2005**, *15*, 762–770. [\[CrossRef\]](#)
57. Parks, C.G.; D'Aloisio, A.A.; Sandler, D.P. Childhood Residential and Agricultural Pesticide Exposures in Relation to Adult-Onset Rheumatoid Arthritis in Women. *Am. J. Epidemiol.* **2018**, *187*, 214–223. [\[CrossRef\]](#)
58. Parks, C.G.; Meyer, A.; Beane Freeman, L.E.; Hofmann, J.N.; Sandler, D.P. Farming tasks and the development of rheumatoid arthritis in the agricultural health study. *Occup. Environ. Med.* **2019**, *76*, 243–249. [\[CrossRef\]](#)
59. Ilar, A.; Alfredsson, L.; Wiebert, P.; Klareskog, L.; Bengtsson, C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case–Control Study. *Arthritis Care Res.* **2018**, *70*, 499–509. [\[CrossRef\]](#)
60. Reckner Olsson, Å.; Skogh, T.; Wingren, G. Occupational determinants for rheumatoid arthritis. *Scand. J. Work. Environ. Health* **2000**, *26*, 243–249. [\[CrossRef\]](#)
61. Cappelletti, R.; Ceppi, M.; Claudatus, J.; Gennaro, V. Health status of male steel workers at an electric arc furnace (EAF) in Trentino, Italy. *J. Occup. Med. Toxicol. Lond. Engl.* **2016**, *11*, 7. [\[CrossRef\]](#)
62. Lundberg, I.; Alfredsson, L.; Plato, N.; Sverdrup, B.; Klareskog, L.; Kleinau, S. Occupation, Occupational Exposure to Chemicals and Rheumatological Disease: A register based cohort study. *Scand. J. Rheumatol.* **1994**, *23*, 305–310. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Noonan, C.W.; Pfau, J.C.; Larson, T.C.; Spence, M.R. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ. Health Perspect.* **2006**, *114*, 1243–1247. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Jones, K.A.; Smith, B.; Granado, N.S.; Boyko, E.J.; Gackstetter, G.D.; Ryan, M.A.K.; Phillips, C.J.; Smith, T.C. Millennium Cohort Study Team Newly reported lupus and rheumatoid arthritis in relation to deployment within proximity to a documented open-air burn pit in Iraq. *J. Occup. Environ. Med.* **2012**, *54*, 698–707. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Hart, J.E.; Laden, F.; Puett, R.C.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ. Health Perspect.* **2009**, *117*, 1065–1069. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. De Roos, A.J.; Koehoorn, M.; Tamburic, L.; Davies, H.W.; Brauer, M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ. Health Perspect.* **2014**, *122*, 1075–1080. [\[CrossRef\]](#)
67. Shin, J.; Lee, J.; Lee, J.; Ha, E.-H. Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis in Adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*. [\[CrossRef\]](#)
68. Hart, J.E.; Källberg, H.; Laden, F.; Costenbader, K.H.; Yanosky, J.D.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; Karlson, E.W. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* **2013**, *65*, 1190–1196. [\[CrossRef\]](#)
69. Hart, J.E.; Källberg, H.; Laden, F.; Bellander, T.; Costenbader, K.H.; Holmqvist, M.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; Karlson, E.W. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* **2013**, *72*, 888–894. [\[CrossRef\]](#)
70. Chang, K.-H.; Hsu, C.-C.; Muo, C.-H.; Hsu, C.Y.; Liu, H.-C.; Kao, C.-H.; Chen, C.-Y.; Chang, M.-Y.; Hsu, Y.-C. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. *Environ. Int.* **2016**, *94*, 495–499. [\[CrossRef\]](#)
71. Vihlborg, P.; Bryngelsson, I.-L.; Andersson, L.; Graff, P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: A retrospective cohort study. *BMJ Open* **2017**, *7*, e016839. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Zeng, P.; Chen, Z.; Klareskog, L.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C.; Jiang, X. Amount of smoking, duration of smoking cessation and their interaction with silica exposure in the risk of rheumatoid arthritis among males: Results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study. *Ann. Rheum. Dis.* **2018**, *77*, 1238–1241. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Koureas, M.; Rachiotis, G.; Tsakalof, A.; Hadjichristodoulou, C. Increased Frequency of Rheumatoid Arthritis and Allergic Rhinitis among Pesticide Sprayers and Associations with Pesticide Use. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2017**, *14*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

74. Parks, C.G.; Walitt, B.T.; Pettinger, M.; Chen, J.-C.; de Roos, A.J.; Hunt, J.; Sarto, G.; Howard, B.V. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res.* **2011**, *63*, 184–194. [\[CrossRef\]](#)
75. Li, X.; Sundquist, J.; Sundquist, K. Socioeconomic and occupational risk factors for rheumatoid arthritis: A nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *J. Rheumatol.* **2008**, *35*, 986–991.
76. Miller-Archie, S.A.; Izmirly, P.M.; Berman, J.R.; Brite, J.; Walker, D.J.; Dasilva, R.C.; Petrsoric, L.J.; Cone, J.E. Systemic Autoimmune Disease Among Adults Exposed to the September 11, 2001 Terrorist Attack. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 849–859. [\[CrossRef\]](#)
77. Karlson, E.; Mandl, L.; Hankinson, S.; Grodstein, F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 3458–3467. [\[CrossRef\]](#)
78. Merlino, L.A.; Cerhan, J.R.; Criswell, L.A.; Mikuls, T.R.; Saag, K.G. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin. Arthritis Rheum.* **2003**, *33*, 72–82. [\[CrossRef\]](#)
79. Pikwer, M.; Bergström, U.; Nilsson, J.-Å.; Jacobsson, L.; Turesson, C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2012**, *71*, 378–381. [\[CrossRef\]](#)
80. Jørgensen, K.T.; Pedersen, B.V.; Jacobsen, S.; Biggar, R.J.; Frisch, M. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: A role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 358–363. [\[CrossRef\]](#)
81. Guthrie, K.A.; Dugowson, C.E.; Voigt, L.F.; Koepsell, T.D.; Nelson, J.L. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 1842–1848. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
82. Silman, A.; Kay, A.; Brennan, P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **1992**, *35*, 152–155. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
83. Orellana, C.; Wedrén, S.; Källberg, H.; Holmqvist, M.; Karlson, E.W.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C. EIRA Study Group Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73*, 752–755. [\[CrossRef\]](#)
84. Peschken, C.A.; Robinson, D.B.; Hitchon, C.A.; Smolik, I.; Hart, D.; Bernstein, C.N.; El-Gabalawy, H.S. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *J. Rheumatol.* **2012**, *39*, 2253–2260. [\[CrossRef\]](#)
85. Adab, P.; Jiang, C.Q.; Rankin, E.; Tsang, Y.W.; Lam, T.H.; Barlow, J.; Thomas, G.N.; Zhang, W.S.; Cheng, K.K. Breastfeeding practice, oral contraceptive use and risk of rheumatoid arthritis among Chinese women: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Rheumatology* **2014**, *53*, 860–866. [\[CrossRef\]](#)
86. Berglin, E.; Kokkonen, H.; Einarsdottir, E.; Agren, A.; Rantapää Dahlqvist, S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: A case-control study. *Scand. J. Rheumatol.* **2010**, *39*, 454–460. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
87. Orellana, C.; Saevarsdottir, S.; Klareskog, L.; Karlson, E.W.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 1845–1852. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
88. Harris, H.R.; Costenbader, K.H.; Mu, F.; Kvaskoff, M.; Malspeis, S.; Karlson, E.W.; Missmer, S.A. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *75*, 1279–1284. [\[CrossRef\]](#)
89. Bengtsson, C.; Malspeis, S.; Orellana, C.; Sparks, J.A.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res.* **2017**, *69*, 1676–1684. [\[CrossRef\]](#)
90. Pedersen, M.; Jacobsen, S.; Garred, P.; Madsen, H.O.; Klarlund, M.; Svejgaard, A.; Pedersen, B.V.; Wohlfahrt, J.; Frisch, M. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: A nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum.* **2007**, *56*, 1446–1453. [\[CrossRef\]](#)
91. Chen, J.Y.; Ballou, S.P. The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J. Rheumatol.* **2015**, *42*, 55–59. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
92. Caprioli, M.; Carrara, G.; Sakellariou, G.; Silvagni, E.; Scirè, C.A. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: Results from a large population-based study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open* **2017**, *3*, e000523. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

93. Alpizar-Rodriguez, D.; Mueller, R.B.; Möller, B.; Dudler, J.; Ciurea, A.; Zufferey, P.; Kyburz, D.; Walker, U.A.; von Mühlengen, I.; Roux-Lombard, P.; et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2017**, *56*, 1579–1585. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
94. Wallenius, M.; Skomsvoll, J.F.; Irgens, L.M.; Salvesen, K.A.; Koldingsnes, W.; Mikkelsen, K.; Kaufmann, C.; Kvien, T.K. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: Results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 332–336. [\[CrossRef\]](#)
95. Ren, L.; Guo, P.; Sun, Q.-M.; Liu, H.; Chen, Y.; Huang, Y.; Cai, X.-J. Number of parity and the risk of rheumatoid arthritis in women: A dose-response meta-analysis of observational studies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2017**, *43*, 1428–1440. [\[CrossRef\]](#)
96. Chen, H.; Wang, J.; Zhou, W.; Yin, H.; Wang, M. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J. Rheumatol.* **2015**, *42*, 1563–1569. [\[CrossRef\]](#)
97. Shiges, N.; Kvaskoff, M.; Kirtley, S.; Feng, Q.; Fang, H.; Knight, J.C.; Missmer, S.A.; Rahmioglu, N.; Zondervan, K.T.; Becker, C.M. The association between endometriosis and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **2019**, *25*, 486–503. [\[CrossRef\]](#)
98. Chen, Q.; Jin, Z.; Xiang, C.; Cai, Q.; Shi, W.; He, J. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Int. J. Rheum. Dis.* **2014**, *17*, 725–737. [\[CrossRef\]](#)
99. Orellana, C.; Saevarsdottir, S.; Klareskog, L.; Karlson, E.W.; Alfredsson, L.; Bengtsson, C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur. J. Epidemiol.* **2015**, *30*, 449–457. [\[CrossRef\]](#)
100. Alpizar-Rodriguez, D.; Lesker, T.R.; Gronow, A.; Gilbert, B.; Raemy, E.; Lamacchia, C.; Gabay, C.; Finckh, A.; Strowig, T. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**. [\[CrossRef\]](#)
101. Linos, A.; Kaklamani, E.; Kontomerkos, A.; Koumantaki, Y.; Gazi, S.; Vaiopoulos, G.; Tsokos, G.C.; Kaklamani, P. The Effect of Olive Oil and Fish Consumption on Rheumatoid Arthritis—A Case Control Study. *Scand. J. Rheumatol.* **1991**, *20*, 419–426. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
102. Shapiro, J.A.; Koepsell, T.D.; Voigt, L.F.; Dugowson, C.E.; Kestin, M.; Nelson, J.L. Diet and rheumatoid arthritis in women: A possible protective effect of fish consumption. *Epidemiol. Camb. Mass* **1996**, *7*, 256–263. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Linos, A.; Kaklamani, V.G.; Kaklamani, E.; Koumantaki, Y.; Giziaki, E.; Papazoglou, S.; Mantzoros, C.S. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: A role for olive oil and cooked vegetables? *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, *70*, 1077–1082. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
104. Pedersen, M.; Stripp, C.; Klarlund, M.; Olsen, S.F.; Tjønneland, A.M.; Frisch, M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J. Rheumatol.* **2005**, *32*, 1249–1252.
105. Benito-Garcia, E.; Feskanich, D.; Hu, F.B.; Mandl, L.A.; Karlson, E.W. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther.* **2007**, *9*, R16. [\[CrossRef\]](#)
106. Di Giuseppe, D.; Wallin, A.; Bottai, M.; Askling, J.; Wolk, A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study of women. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73*, 1949–1953. [\[CrossRef\]](#)
107. Di Giuseppe, D.; Crippa, A.; Orsini, N.; Wolk, A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.* **2014**, *16*, 446. [\[CrossRef\]](#)
108. Sundström, B.; Johansson, I.; Rantapää-Dahlqvist, S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: A nested case-control study. *Rheumatol. Int.* **2015**, *35*, 533–539. [\[CrossRef\]](#)
109. Hu, Y.; Costenbader, K.H.; Gao, X.; Hu, F.B.; Karlson, E.W.; Lu, B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res.* **2015**, *67*, 597–606. [\[CrossRef\]](#)
110. Sparks, J.A.; O'Reilly, É.J.; Barbaiya, M.; Tedeschi, S.K.; Malspeis, S.; Lu, B.; Willett, W.C.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Association of fish intake and smoking with risk of rheumatoid arthritis and age of onset: A prospective cohort study. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2019**, *20*, 2. [\[CrossRef\]](#)
111. Nguyen, Y.; Salliot, C.; Gelot, A.; Gambaretti, J.; Mariette, X.; Boutron-Ruault, M.-C.; Seror, R. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: Findings from the French E3N-EPIC cohort study. *Arthritis Rheumatol.* **2020**. [\[CrossRef\]](#)

112. Pattison, D.J.; Symmons, D.P.M.; Lunt, M.; Welch, A.; Luben, R.; Bingham, S.A.; Khaw, K.-T.; Day, N.E.; Silman, A.J. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* **2004**, *50*, 3804–3812. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
113. Sundström, B.; Ljung, L.; Di Giuseppe, D. Consumption of Meat and Dairy Products Is Not Associated with the Risk for Rheumatoid Arthritis among Women: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients* **2019**, *11*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
114. Heliövaara, M.; Aho, K.; Knekt, P.; Impivaara, O.; Reunanen, A.; Aromaa, A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **2000**, *59*, 631–635. [\[CrossRef\]](#)
115. Mikuls, T.R.; Cerhan, J.R.; Criswell, L.A.; Merlino, L.; Mudano, A.S.; Burma, M.; Folsom, A.R.; Saag, K.G. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* **2002**, *46*, 83–91. [\[CrossRef\]](#)
116. Karlson, E.W.; Mandl, L.A.; Aweh, G.N.; Grodstein, F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48*, 3055–3060. [\[CrossRef\]](#)
117. Lee, Y.H.; Bae, S.-C.; Song, G.G. Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* **2014**, *33*, 1575–1583. [\[CrossRef\]](#)
118. Lamichhane, D.; Collins, C.; Constantinescu, F.; Walitt, B.; Pettinger, M.; Parks, C.; Howard, B.V. Coffee and Tea Consumption in Relation to Risk of Rheumatoid Arthritis in the Women's Health Initiative Observational Cohort. *J. Clin. Rheumatol.* **2019**, *25*, 127–132. [\[CrossRef\]](#)
119. Di Giuseppe, D.; Alfredsson, L.; Bottai, M.; Askling, J.; Wolk, A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: A population based cohort study. *BMJ* **2012**, *345*, e4230. [\[CrossRef\]](#)
120. Jin, Z.; Xiang, C.; Cai, Q.; Wei, X.; He, J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann. Rheum. Dis.* **2014**, *73*, 1962–1967. [\[CrossRef\]](#)
121. Lu, B.; Solomon, D.H.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Alcohol Consumption and Risk of Incident Rheumatoid Arthritis in Women: A Prospective Study. *Arthritis Rheumatol.* **2014**, *66*, 1998–2005. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
122. Hu, Y.; Costenbader, K.H.; Gao, X.; Al-Daabil, M.; Sparks, J.A.; Solomon, D.H.; Hu, F.B.; Karlson, E.W.; Lu, B. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100*, 959–967. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
123. Hedström, A.K.; Hössjer, O.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. Interplay between alcohol, smoking and HLA genes in RA aetiology. *RMD Open* **2019**, *5*, e000893. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
124. Hu, Y.; Sparks, J.A.; Malspeis, S.; Costenbader, K.H.; Hu, F.B.; Karlson, E.W.; Lu, B. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 1357–1364. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
125. Johansson, K.; Askling, J.; Alfredsson, L.; Di Giuseppe, D. On behalf of the EIRA study group Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: A population-based case-control study. *Arthritis Res. Ther.* **2018**, *20*, 175. [\[CrossRef\]](#)
126. Sparks, J.A.; Barbbhaiya, M.; Tedeschi, S.K.; Leatherwood, C.L.; Tabung, F.K.; Speyer, C.B.; Malspeis, S.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W.; Lu, B. Inflammatory dietary pattern and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Clin. Rheumatol.* **2019**, *38*, 243–250. [\[CrossRef\]](#)
127. Sparks, J.A.; Costenbader, K.H. Rheumatoid arthritis in 2017: Protective dietary and hormonal factors brought to light. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 71–72. [\[CrossRef\]](#)
128. Hu, F.B. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr. Opin. Lipidol.* **2002**, *13*, 3–9. [\[CrossRef\]](#)
129. Sofi, F.; Macchi, C.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Mediterranean diet and health status: An updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 2769–2782. [\[CrossRef\]](#)



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Annexe 19. Article 2 publié dans Rheumatology-
Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study

Original article

Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study

Carine Salliot^{1,2,3}, Yann Nguyen ^{1,4}, Gaëlle Gusto^{1,5}, Amandine Gelot^{1,5}, Juliette Gambaretti^{1,5}, Xavier Mariette^{3,6}, Marie-Christine Boutron-Ruault^{1,5} and Raphaële Seror^{3,6}

Abstract

Objective. To assess the relationships between female hormonal exposures and risk of RA in a prospective cohort of French women.

Methods. E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale) is an on-going French prospective cohort that included 98 995 women aged 40–65 years in 1990. Every 2–3 years, women completed mailed questionnaires on their lifestyles, reproductive factors and health conditions. Cox proportional hazards regression models were used to determine factors associated with risk of incident RA, with age as the time scale, adjusted for known risk factors of RA, and considering endogenous and exogenous hormonal factors. Hazard ratios (HRs) and 95% CIs were estimated. Effect modification by smoking history was investigated.

Results. A total of 698 incident cases of RA were ascertained among 78 452 women. In multivariable-adjusted Cox regression models, risk of RA was increased with early age at first pregnancy (<22 vs ≥27 years; HR = 1.34; 95% CI 1.0, 1.7) and menopause (≤45 vs ≥53 years; HR = 1.40; 95% CI 1.0, 1.9). For early menopause, the association was of similar magnitude in ever and never smokers, although the association was statistically significant only in ever smokers (HR = 1.54; 95% CI 1.0, 2.3). We found a decreased risk in nulliparous women never exposed to smoking (HR = 0.44; 95% CI 0.2, 0.8). Risk of RA was inversely associated with exposure to progestogen only in perimenopause (>24 vs 0 months; multi-adjusted HR = 0.77; 95% CI 0.6, 0.9).

Conclusions. These results suggest an effect of both endogenous and exogenous hormonal exposures on RA risk and phenotype that deserves further investigation.

Key words: rheumatoid arthritis, prospective cohort, female hormonal exposures

Rheumatology key messages

- Early menopause among smokers and early age at first pregnancy increase the risk of RA.
- Nulliparity decreases the risk of RA in women never exposed to active or passive smoking.
- Oral progestosterone use >24 months before menopause decreases the risk of RA among smokers.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common systemic autoimmune disease, with an estimated prevalence of 0.5%. The pathophysiology is complex, and both environmental and genetic factors are thought to interact in

the pathogenesis by triggering autoimmunity [1]. Some alleles of HLA-DRB1, the shared epitope, are associated with the development of a subset of RA characterized by presence of autoantibodies directed against the citrullinated peptide (ACPA) [2]. These autoantibodies can be detected during the preclinical phase of the disease,

¹Center for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), Institut Pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM) U1018, Université Paris-Saclay, Villejuif, ²Rheumatology Department, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans,

³Center of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), Institut Pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM) U1184, Université Paris-Saclay, Paris, ⁴Department of Internal Medicine, AP-HP Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, Clichy, ⁵Institut Gustave Roussy, Université Paris-Saclay,

Villejuif and ⁶Rheumatology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), AP-HP, Université Paris-Saclay—Hôpital Bicêtre, Paris, France

Submitted 17 September 2020; accepted 8 December 2020

Correspondence to: Marie-Christine Boutron-Ruault, Inserm U1018, Health Across Generations Team, EMT, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94708 Villejuif, France.
E-mail: marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr

years before the first symptoms of RA, which suggests that the autoimmune process starts several years before symptomatic disease. To date, smoking has been reproducibly reported as associated with increased risk of ACPA-positive RA, especially in individuals carrying the shared epitope [1, 2].

The implication of female hormones in the pathogenesis of RA is supported by several observations: a 2-to-4 female-to-male ratio before age 50 years but <2 after 60 years, an increased incidence in the post-partum period, and a peak of RA incidence around the age of menopause [3]. About 50% of RA cases occur during the reproductive life. Events such as pregnancy, post-partum period, breastfeeding, menopause and use of exogenous hormones induce changes in female hormonal exposure. To date, many studies, mostly case-control studies potentially subject to retrospective differential bias, have evaluated the relationships between hormonal treatments and reproductive factors and RA risk, with conflicting results [4–22]. Our objectives were to assess the associations between endogenous and exogenous hormonal exposures and risk of incident RA in a large prospective cohort of French women.

Methods

The E3N-EPIC study

The E3N study (Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation Nationale) is a French prospective cohort study including 98 995 healthy French women born between 1925 and 1950 and affiliated with a national health insurance plan for workers of the French education system and their families [23]. Participants were recruited in 1990 and completed biannual mailed questionnaires (to date $n=12$) to update their health-related information, lifestyle characteristics and newly diagnosed diseases. Since 2004, a linkage with the drug-reimbursement claim database from medical insurance records [Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN)] has been available. The average response rate per follow-up questionnaire is 83%, and overall, the total proportion of patients lost to follow-up since 1990 is <3%. All women gave their written informed consent at recruitment, and approvals were obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794).

Identification of RA cases

The identification of RA cases among the cohort participants was described previously [24].

First, 2692 potential RA cases were identified through three of the follow-up questionnaires, (the 2008, 2011 and 2014 questionnaires, in which women were asked if they had RA), or in any follow-up questionnaire if they

reported a hospital admission for RA. Women who did not complete any of the three questionnaires that collected data on potential RA were excluded.

In 2017, a specific questionnaire for inflammatory rheumatic disease validation was sent to all women with potential RA ($N=2692$). Women were considered RA cases if they confirmed having RA in this specific questionnaire and fulfilled any of the following criteria: (i) RA was confirmed by a physician; (ii) they self-reported taking or having taken any disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or biological therapies considered specific to RA (see supplementary Table S1, available at *Rheumatology* online); (iii) they self-reported having positive auto-antibodies, such as rheumatoid factors (RF) or ACPA; or (iv) met at least four of the seven 1987 ACR criteria. In addition, women who did not answer the specific inflammatory rheumatic disease questionnaire were considered to have validated RA if they had self-reported having RA and had reimbursements of any medication considered specific to RA (see supplementary Table S1, available at *Rheumatology* online) in the MGEN database for medication reimbursements (available since 2004), as used in a previous study [25].

Study population

After the RA validation step and for the present study population, we excluded E3N women who had self-reported inflammatory rheumatic disease other than RA (mainly spondyloarthritis and psoriatic arthritis) and who had never menstruated. Additionally, women with prevalent RA (i.e. already present at baseline) or without date of diagnosis were excluded.

Hormonal exposure

Endogenous hormonal exposure

Endogenous hormonal exposure data, including age at menarche, age at regular menstruation, parity and characteristics of pregnancy (parous/nulliparous, total number of pregnancies, number of full-term pregnancies, number of miscarriages, number of multiple pregnancies, number of living births, and ages at first and last pregnancy), and breastfeeding (ever/never, age at first breastfeeding, cumulative breastfeeding duration in months), were collected in the 1990 (Q1) and 1992 (Q2) questionnaires.

Data on menopausal status (with age and type of menopause: artificial, natural) and benign gynaecological diseases (endometriosis, uterine fibroma, ovarian cyst) were obtained from baseline and follow-up questionnaires. For each benign gynaecological disease, we separately considered those confirmed by surgery or laparoscopy, confirmed by at least one treatment or diagnosis examination, and only self-reported. The assessment of all these exposures was previously described [26].

Exogenous hormonal exposure

The assessment of exogenous hormonal exposure was previously described [27–30]. In brief, data on oral

contraception use were collected since Q1 and subsequently updated at each questionnaire. The cumulative duration has been available since Q2.

Hormonal treatments for fertility were collected as ever/never with duration at Q1 and Q2. They were classified as drugs acting on the hypothalamus (clomiphene citrate and cyclofenil, selective oestrogen receptor modulators), drugs acting directly on the ovaries (gonadotropins) and drugs with other mechanisms of action.

The use of oral progestogen alone (i.e. without oestrogen) in the perimenopausal period was collected (as never/ever with duration) since Q2 and regularly updated in subsequent questionnaires.

Information on menopausal hormone therapy (MHT) use including type (oral or transdermal oestrogen with or without progestogen) was first recorded with Q2 and updated with each subsequent questionnaire. MHT exposure was defined as never/ever use with cumulative duration in years.

Other covariates

Educational level (<high school, up to 2 years of university and ≥ 3 years of university) and smoking status, including passive smoking during childhood, were collected at baseline [25]. BMI (<18, 18–25, 25–30 and $>30 \text{ kg/m}^2$) and smoking status (past, current and never smoker) were collected at baseline and regularly updated.

Statistical analyses

Baseline patient characteristics are presented as mean (s.d.) for continuous variables and n (%) for categorical variables. Woman-years for each category of exposure were estimated from age at Q1 or Q2 (for factors first recorded at Q2) or at menopause (for variables linked to menopausal status) to the occurrence of RA, death or the last completed questionnaire (up to the 2014 questionnaire), whichever occurred first.

Cox proportional hazards regression models with age as the time scale and stratification according to year of birth were used to determine factors associated with risk of incident RA. Year of birth was categorized as: 'before 1930', '1930–35', '1935–40', '1940–45' and 'after 1945' (supplementary Table S2, available at *Rheumatology* online). Hazard ratios (HRs) and 95% CIs were estimated. For each reproductive factor, models were first age-adjusted, then adjusted for potential confounders (i.e. active smoking, passive smoking during childhood, BMI, educational level, model 1). Then a final model (model 2) was built up including all above-cited potential confounders and mutually adjusting for endogenous and exogenous hormonal factors that were associated with RA with a P -value and/or a $P_{\text{trend}} < 0.20$ in the confounder-adjusted models (model 1). This multi-adjusted model was used to calculate absolute risks of RA associated with relevant reproductive-factor exposures.

Smoking, BMI, and cumulative durations of oral contraception and MHT use were considered time-dependent variables in the Cox regression models.

Because smoking status is a major risk factor for RA, we investigated a potential effect modification by smoking on the association between hormonal exposure and RA risk and subsequently assessed interaction with smoking and performed analyses stratified on smoking exposure (ever exposed, including passive smoking during childhood, vs never exposed). When relevant, we performed tests for linear trend by using an ordinal score for each exposure.

For early life events, especially age at menarche, we performed a sensitivity analysis including both incident post-baseline RA cases and RA cases that occurred after menarche but before entry in the cohort, to increase the study power. For potential confounders, but not for hormonal exposures of interest, missing values were imputed to the median (continuous variables) or to the modal category (categorical variables) if occurring in $<5\%$ of observations. Otherwise, a missing category was created [26, 31].

All statistical analyses were performed using SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). All statistical tests and corresponding P -values were two-sided. A P -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Study population characteristics

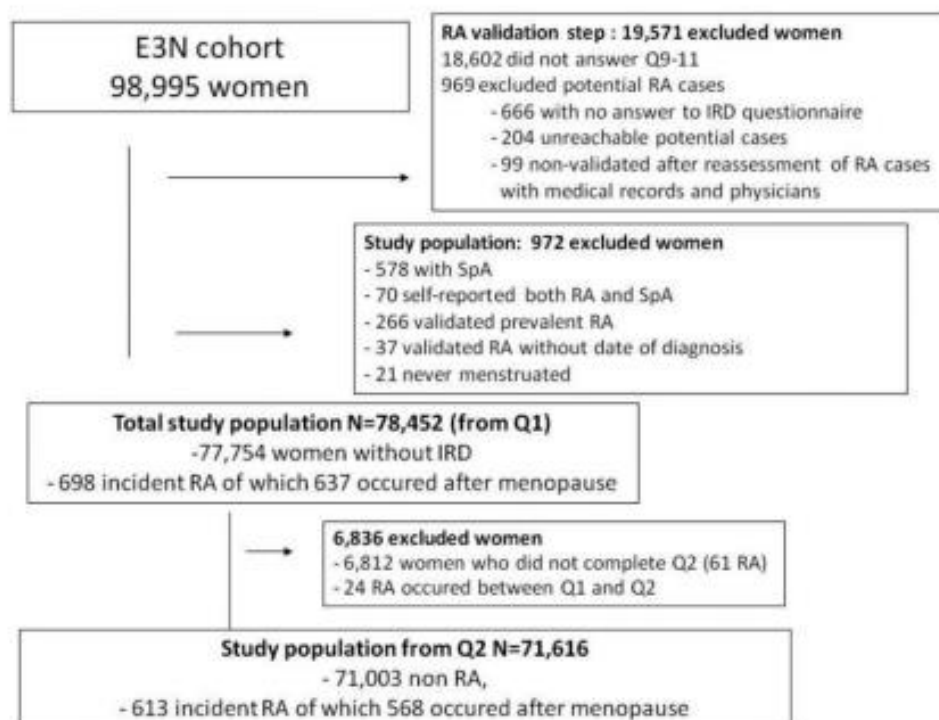
The overall population included 78 452 women, with 698 incident cases of RA, 61 before and 637 after menopause, during a total follow-up of 1 865 213 woman-years (Fig. 1). The main characteristics of the population and RA cases are summarized in supplementary Table S2, available at *Rheumatology* online. The mean (s.d.) age at RA diagnosis was 63.7 (9.0) years. ACPA/RF status was available for 229 (32.8%) cases: 209 (91.2%) were seropositive and 20 (8.7%) seronegative. The mean follow-up duration from RA onset to the last questionnaire available was 10.1 ± 6.6 years. Treatments received for incident RA were available in 505 women (72.3%). Among them, 429 (85%) received MTX, 88 (17.4%) a TNF α inhibitor and 39 (7.7%) other biological treatments (abatacept, tocilizumab or rituximab).

Endogenous hormonal exposure and risk of RA

The only endogenous female hormonal exposures associated with risk of incident RA in age-adjusted models (Table 1) were early age at menopause (≤ 45 vs >53 years; HR = 1.43; 95% CI 1.1, 1.9) and early age at first pregnancy (<22 vs ≥ 27 years; HR = 1.30; 95% CI 1.0, 1.6). In age-adjusted models, other reproductive factors such as parity, breastfeeding, type of menopause and history of benign gynaecological diseases were not associated with incident RA (Table 1 and supplementary Table S3, available at *Rheumatology* online).

In the multi-adjusted model (model 2), early age at menopause was associated with increased risk of incident RA (≤ 45 vs ≥ 53 years: HR = 1.40; 95% CI 1.0, 1.9) (Table 2). In stratified analyses, the association was of

Fig. 1 Study population in E3N cohort



E3N: Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale; Q1: baseline questionnaire (1990); Q2: second questionnaire (1992); IRD: inflammatory rheumatic diseases.

similar magnitude in ever and never smokers, although the association was statistically significant only in ever smokers (HR = 1.54; 95% CI 1.0, 2.3), but not among never smokers (HR = 1.31; 95% CI 0.8, 2.2), probably due to reduced power in the latter group (model 1, Table 3). The test for interaction with smoking was not statistically significant ($P = 0.332$; model 1, Table 2).

In the multi-adjusted model 2, early age at first pregnancy (<22 vs ≥ 27 years) was associated with an increased risk of RA (HR = 1.34; 95% CI 1.0, 1.7) (Table 2). In stratified analyses in the multi-adjusted model, nulliparity was inversely associated with risk of RA only among women never exposed to smoking (HR = 0.44; 95% CI 0.2, 0.8) (Table 3), although the test for interaction with smoking was not statistically significant ($P = 0.423$; model 2, Table 2).

For age at menarche, sensitivity analyses including prevalent RA cases that occurred after menarche were run for 961 RA cases. Age at menarche was borderline associated with risk of RA (<13 vs ≥ 15 years; HR = 1.20; 95% CI 0.9, 1.5).

Exogenous female hormonal exposure and risk of RA

We found no evidence of an association between use and duration of use of oral contraceptives, hormonal treatment for infertility and MHT, whatever the type, and risk of incident RA (Table 1 and supplementary Table S3, available at *Rheumatology* online).

In age-adjusted models, risk of incident RA was marginally associated with oral contraceptive use duration ≥ 6 years vs never use (HR = 0.90; 95% CI 0.7, 1.2) and with MHT use (HR = 1.13; 95% CI 0.9, 1.4) (Table 1). Both variables were subsequently included in the fully adjusted model 2 as potential confounding factors.

Among exogenous hormonal exposures, only duration of perimenopausal progestogen use was inversely associated with risk of RA, across all adjusted models (>24 months vs never used; HR = 0.77; 95% CI 0.6, 0.9; multi-adjusted model 2, Table 2). The association remained statistically significant among ever smokers (>24 months vs never used; HR = 0.80; 95% CI 0.6, 0.9), but not among never smokers (>24 months vs never

Female hormonal exposures and Rheumatoid arthritis in a cohort of women

TABLE 1 Hazard ratios (95% confidence intervals) for the risk RA by endogenous and exogenous hormonal exposures

	RA cases	Non-cases	Age-adjusted HR (95% CI)	P-values
Pregnancy, <i>N</i> = 698 RA				
Ever	647	70 817	1	0.127
Never	51	6937	0.80 (0.6, 1.1)	
Age at menarche (years)				
Continuous			0.95 (0.9, 1.0)	0.080
<13	330	34 892	1.30 (0.9, 1.7)	
13–15	313	35 636	1.20 (0.9, 1.6)	
≥15	55	7226	1	0.055*
Age at first pregnancy (years)				
Continuous			0.98 (0.96, 1.00)	0.095
<22	163	14 965	1.26 (1.01, 1.60)	
22–27	137	16 349	0.94 (0.75, 1.18)	
24–27	185	21 154	1.0 (0.80, 1.22)	
≥27	162	18 349	1	0.040*
Never pregnant	51	6937	–	
Number of living births				
Continuous			0.95 (0.90, 1.02)	0.178
≤1	209	21 771	1	
1–2	305	34 033	0.95 (0.8, 1.1)	
2–3	136	16 359	0.85 (0.7, 1.0)	
>3	48	5591	0.81 (0.6, 1.1)	0.080*
Breastfeeding among women with at least one pregnancy, <i>N</i> = 647 RA				
Never	248	28 607	1	0.525
Ever	389	42 668	1.05 (0.9, 1.2)	
Total duration of breastfeeding among women with at least one pregnancy (in months)				
Continuous			1.0 (0.99, 1.02)	0.720
0	248	28 607	1	
0–1	82	7572	1.30 (0.9, 1.6)	
1–5	186	21 183	1.0 (0.8, 1.2)	
>5	121	13 913	1.0 (0.8, 1.2)	0.860*
Type of menopause, <i>N</i> = 637 RA				
Artificial	67	7556	1.0 (0.8, 1.3)	0.981
Natural	553	66 831	1	
Unknown	17	3367	0.80 (0.5, 1.4)	
Age at menopause among menopause women (years), <i>N</i> = 637 RA				
Continuous			1.0 (0.9, 1.0)	0.030
≤45	68	6014	1.43 (1.1, 1.9)	
45–53	444	53 214	1.20 (0.9, 1.4)	
≥53	125	18 526	1	0.016*
Oral contraception use				
Never	275 ^b	27 583	1	0.603
Ever	406 ^b	47 814	0.96 (0.8, 1.1)	
Oral contraception duration ^a (years), <i>N</i> = 613 RA				
Continuous			0.99 (0.99, 1.0)	0.656
0	255 ^b	26 997	1	
0–6	112 ^b	13 882	1.0 (0.8, 1.2)	
≥6	112 ^b	14 324	0.90 (0.7, 1.2)	0.092*
Premenopause progestogen use ^a , <i>N</i> = 613 RA				
No	329	34 896	1	0.1152
Yes	284	36 107	0.87 (0.7, 1.0)	
Duration of premenopause progestogen use ^a (months), <i>N</i> = 613 RA				
Continuous			1.0 (1.0, 1.0)	0.126
0	329	34 896	1	
0–12	75	10 132	0.80 (0.6, 1.0)	
12–24	48	5466	1.0 (0.7, 1.3)	
>24	114	16 385	0.80 (0.6, 0.9)	0.041*

(continued)

TABLE 1 Continued

	RA cases	Non-cases	Age-adjusted HR (95% CI)	P-values
MHT use among post-menopausal women, N = 568 RA ^c				
Ever	413 ^b	47 973	1.13 (0.9, 1.4)	0.1914
Never	144 ^b	20 848	1	
Duration of MHT ^a use among post-menopausal woman (years), N = 568 RA ^c				
Continuous			1.0 (0.99, 1.02)	0.515
0	155 ^b	23 030	1	
0-4	95 ^b	12 374	1.12 (0.9, 1.4)	
4-8	133 ^b	14 850	1.10 (0.8, 1.4)	
>8	160 ^b	18 286	1.10 (0.8, 1.4)	0.540*
Hormonal treatments for infertility				
Never	680	74 844	1	
Ever	18	2910	0.80 (0.5, 1.3)	0.345

Cox proportional hazards regression models with age as the time scale and stratification according to year of birth. **P*_{trend}: bold values indicate *P* < 0.20. ^aFrom 1992 questionnaire (Q2). ^bNumber of RA cases by categories in 2014 questionnaire (Q11). ^cfrom 1992 questionnaire (Q2) and among postmenopausal women. HR, hazard ratio; MHT: menopausal hormonal treatment.

used; HR = 0.80; 95% CI 0.5, 1.1). However, HRs were in the same range, suggesting a lack of power in this last population (Table 3). The test for interaction with smoking was not statistically significant (*P* = 0.730; model 2 in Table 2).

Discussion

In this large prospective cohort, early age at first pregnancy (<22 years) and early menopause (≤45 years) were associated with an increased risk of RA, whereas long-term (>24 months) treatment with progestogen in perimenopause was associated with a decreased risk (Fig. 2). We found no association with RA for MHT or oral contraceptive use, age at menarche, history of benign gynaecological disease or breastfeeding.

The association between early age at menopause and risk of RA has been consistently described in the literature. In the Nurses' Health Studies (NHS) (pooled NHS I and II), early age at menopause (≤44 years) was associated with an increased risk of seronegative RA (HR = 2.4; 95% CI 1.5, 4.0) [11]. These results were reproduced in other cohorts and case-control studies, except in the Iowa Women's Health Study (IWHS) [10–12, 21, 22]. Of note, except in the IWHS, multivariable adjusted models did not include MHT use as a potential confounder; nevertheless, MHT use duration ≥8 years has been found associated with seropositive RA in pooled NHS results [10, 11]. In the present study, early menopause remained associated with incident RA after adjustment for MHT use. Thus, contrary to the IWHS, our results did not suggest any effect modification by MHT-use duration of the association between risk of incident RA and early age at menopause.

Also, in our study, the association between age at menopause and risk of incident RA was principally observed in women exposed to smoking. Even though ACPA and/or RF status were not available for most of our cohort, considering the strong association between smoking exposure and the presence of ACPA [1], women exposed to smoking were likely mostly ACPA/RF positive. Thus, our results contrast with the NHS results [11, 12]. Nevertheless, in a cohort of women at risk for RA (first-degree relatives of patients with RA), post-menopausal status, especially early post-menopausal period (within <6 years after menopause) was associated with ACPA positivity. This result suggests that the acute decline in ovarian function might contribute to the development of autoimmunity and potentially increase the risk of RA [22].

For other endogenous hormonal factors, results are conflicting. We observed a trend for an increased risk of RA with early age at menarche (before 13 years, in the age-adjusted model), which is consistent with data from the NHS (early menarche ≤10 vs 12 years; HR = 1.6; 95% CI 1.1, 2.4) [8]. By contrast, two case-control studies reported a decreased risk of RA with early menarche [12, 19]. For age at first pregnancy, our results are consistent with some previous studies [15, 18] but not the NHS or IWHS, which did not find any association with risk of RA [8, 10].

In our cohort, exogenous hormonal exposure during reproductive life was not associated with risk of RA. These results agree with those from a meta-analysis of 28 observational studies showing a protective effect of oral contraception use (ever vs never) in pooled case-control studies (odds ratio = 0.70; 95% CI 0.5, 0.9) but not in cohort studies (odds ratio = 1.0; 95% CI 0.9, 1.1), with no dose-response effect between duration of oral contraception use and risk of RA [5].

TABLE 2 Cox proportional hazards analysis of hormonal factors associated with risk of RA in the two adjusted models with *P* for interaction with smoking exposure

	RA cases	Non-cases	Model 1		Model 2	
			HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age at menopause (years), N = 637 RA/77 754 non-cases						
≤45	68	6014	1.44 (1.1, 1.9)		1.40 (1.0, 1.9)	
45–53	444	53 214	1.21 (0.9, 1.5)		1.20 (0.9, 1.4)	
≥53	125	18 526	1		1	
P _{trend}				0.013		0.039
P _{interaction} with smoking				0.332		0.222
Age at first pregnancy (years), N = 698 RA/77 754 non-cases						
<22	163	14 965	1.21 (1.0, 1.5)		1.34 (1.0, 1.7)	
22–27	322	37 503	0.96 (0.8, 1.1)		1.01 (0.8, 1.2)	
≥27	162	18 349	1		1	
Never pregnant	51	6937	0.83 (0.6, 1.1)		0.80 (0.5, 1.1)	
P _{trend}				0.107		0.028
P _{interaction} with smoking				0.472		0.423
Duration of premenopause use of progestogens (months), N = 613 RA/71 003 non-cases						
0	329	34 896	1		1	
0–24	123	15 598	0.90 (0.7, 1.1)		0.84 (0.7, 1.0)	
>24	114	16 385	0.80 (0.6, 0.9)		0.77 (0.6, 0.9)	
Missing	47	4124	–		–	
P _{trend}				0.044		0.004
P _{interaction} with smoking				0.213		0.730

All models were stratified by year of birth. Model 1 adjusted for age, smoking (past/current/never), passive smoking during childhood (ever/never), educational level (<high-school, up to 2 years of university, ≥3 years of university), BMI (<18, 18–25, 25–30, >30 kg/m²). Model 2 (multi-adjusted among postmenopausal women): model 1 adjusted for age at menarche (<13, 13–15, ≥15 years), age at menopause (≤45, 45–53, ≥53 years), age at the first pregnancy (<22, 22–27, ≥27 years), type of menopause (natural/artificial), number of living births (≤1, 2, ≥3), duration of premenopausal use of progestogen (0, 0–24, >24 months), MHT use (ever/never), duration of oral contraception use (0, 0–6, ≥6 years). Bold values indicate *P* < 0.05. HR: hazard ratio; MHT: menopausal hormonal treatment.

Female hormones are suspected to have an immunomodulatory effect, the decrease in oestrogen and progesterone levels after menopause being incriminated in the increased RA incidence [4]. Thus, MHT use might reduce this increased risk. The literature contains discrepancies between results of prospective cohorts [8, 10, 13], all showing an increased risk of RA with MHT use, and case-control studies mainly finding decreased risks [11, 16, 19]. Discrepancies observed for the association between oral contraception and MHT use and risk of RA are explained in part by methodological issues. Retrospective case-control studies are subject to recall bias, sometimes poor consideration of confounders and assessment of use as ever/never, whereas the assessment of duration and doses in prospective cohort designs is a more interesting and less biased approach.

For the first time, we report an inverse association between oral progestogen use in perimenopause and RA risk. In France, progestogens are mainly prescribed for gynaecological disorders arising in the perimenopausal period such as breast pain, benign uterine or ovarian

conditions and irregular menstruation, and more recently as a contraceptive. In our study population, the studied progestogens were all prescribed in the perimenopausal period. This result supported the immunosuppressive effect of progestogens on immune system [32].

Numerous studies have assessed the association between RA and reproductive factors but usually individually. Each lifetime reproductive event is associated with oestrogen levels that are high (early menarche, late menopause, parity, MHT and oral contraception use) or low (post-partum period, early menopause, late menarche, anti-oestrogen agent treatment). In the literature, these reproductive factors have been positively, inversely or not associated with RA. Bias and methodological issues (including adjustment on smoking) may explain part of these controversies. Thus, assessing cumulative hormonal exposures and lifetime reproductive events may be a good means to investigate the overall female hormonal exposures. Nevertheless, the impact of female hormones on autoimmunity remains complex because it appears to depend on the type of hormones, the timing

TABLE 3 Cox proportional-hazards analysis of hormonal factors associated with the risk of RA by smoking exposure

	Women exposed to smoking ^a (N = 41 816)			Women never exposed to smoking ^a (N = 36 634)		
	RA cases/ non-cases	Model 1 [HR (95% CI)]	Model 2 [HR (95% CI)]	RA cases/ non-cases	Model 1 [HR (95% CI)]	Model 2 [HR (95% CI)]
Age at meno- pause (years)						
Total	368/41 408			269/36 346		
≤45	41/3183	1.54 (1.0, 2.3)	1.45 (0.9, 2.2)	27/2831	1.31 (0.8, 2.1)	1.30 (0.8, 2.1)
45–53	251/28 672	1.16 (0.9, 1.5)	1.12 (0.8, 1.5)	191/24 542	1.25 (0.9, 1.7)	1.23 (0.9, 1.7)
≥53	74/9553	1	1	51/8973	1	1
P _{trend}		0.040	0.080		0.182	0.324
Age at first preg- nancy (years)						
Total	408/41 408			288/36 346		
<22	93/8005	1.23 (0.9, 1.7)	1.35 (0.9, 1.8)	69/6960	1.20 (0.9, 1.6)	1.30 (0.9, 1.9)
22–27	184/19 383	1.00 (0.8, 1.3)	1.06 (0.8, 1.4)	137/18 120	0.90 (0.7, 1.2)	0.95 (0.7, 1.3)
≥27	94/10 199	1	1	68/8150	1	1
Never pregnant	37/3821	1.03 (0.7, 1.5)	1.04 (0.7, 1.6)	14/3116	0.55 (0.3, 0.9)	0.44 (0.2, 0.8)
Duration of pre- menopausal use of progestogen (months)						
Total	364/38 287			247/32 716		
0	185/18 246	1	1	143/16 650	1	1
0–24	72/8708	0.85 (0.6, 1.1)	0.80 (0.6, 1.1)	50/6890	0.96 (0.7, 1.3)	0.92 (0.6, 1.3)
>24	70/9078	0.80 (0.6, 1.0)	0.80 (0.6, 0.9)	44/7307	0.80 (0.6, 1.1)	0.80 (0.5, 1.1)
Missing	37/2255	–	–	10/1869	–	–
P _{trend}		0.128	0.012		0.210	0.153

^aSmoking exposure: women exposed during childhood and/or ever smokers. No smoking exposure: women not exposed to smoking during childhood and never smokers. All models were stratified by year of birth. Bold values indicate $P < 0.05$. Model 1: age at menopause (≤45, 45–53, ≥53 years) or age at first pregnancy (<22, 22–27, ≥27 years) or duration of premenopausal use of progestogen (0, 0–24, >24 months) adjusted for age, smoking status in smoking-exposed population (non-smoker, current smoker, former smoker), passive smoking in childhood, educational level (<high school, up to 2 years of university, ≥3 years university) and BMI (<18, 18–25, 25–30, >30 kg/m²). Model 2 (multi-adjusted among postmenopausal women): model 1 adjusted for age at menarche (<13, 13–15, ≥15 years), age at menopause (≤45, 45–53, ≥53 years), age at first pregnancy (<22, 22–27, ≥27 years), type of menopause (natural/artificial), number of living births (≤1, 2, ≥3), any duration of premenopausal use of progestogen (0, 0–24, >24 months), MHT use (ever/never) and duration of oral contraception use (0, 0–6, ≥6 years). HR: hazard ratio; MHT: menopausal hormonal treatment.

of exposure in women's lives, co-exposure to other risk factors such as smoking, RA subsets and perhaps genetic factors [16, 17].

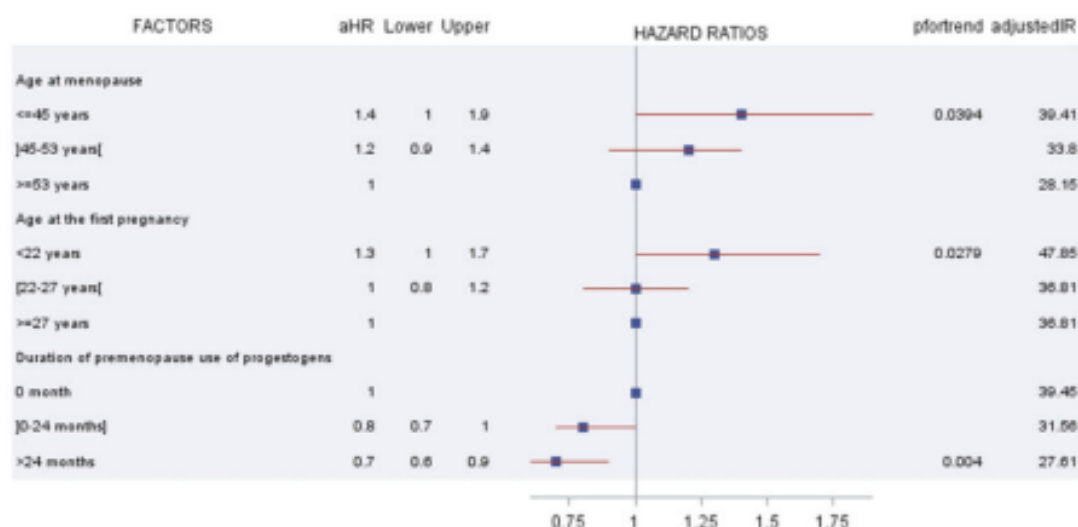
Our study has some limitations. First, RA diagnoses were self-reported, but the multi-source validation process was rigorous and robust including the use of RA medication. Also, RA medication uses in our cohort were in line with those reported in the national early RA cohort ESPOIR [33–35]. The E3N cohort included only women aged 40–65 years at recruitment in 1990, and we considered only incident RA occurring after menopause. Thus, our study was restricted to late-onset RA (mean age at diagnosis = 63.7 years), but reflecting the potential impact of overall life hormonal exposure. Also, we were unable to analyse data by serologic status, which was unknown for most of the cohort, but we considered the smoking status, which is highly associated with ACPA positivity. Strengths include the large cohort

size, rather large number of cases, long follow-up period and good response rates to questionnaires. The rates of missing data were generally low, except for duration of oral contraceptive use (25%), and did not differ between cases and non-cases. Missing values are indicated in the [supplementary Table S2](#), available at [Rheumatology](#) online. Also, with our prospective design, data for endogenous and exogenous hormonal factors as well as other exposures were collected rigorously and repeatedly before RA onset, and thus were not subject to recall/memory bias and could be analysed as time-dependent variables. In addition, data on many environmental factors, including those known to be associated with risk of RA, were regularly collected, so they could be considered in multivariable-adjusted models.

To conclude, we report independent associations between early age at first pregnancy and early menopause and increased risk of RA. For the first time, we report a

Female hormonal exposures and Rheumatoid arthritis in a cohort of women

Fig. 2 Risk of incident RA associated with age at menopause and first pregnancy and duration of premenopause use of progestogen (multi-adjusted model 2)



Data are adjusted hazard ratios (aHR, fully adjusted model 2) with bars representing 95% CIs, and P_{trend} (ptrend). Model 2 adjusted for adjusted for age, smoking (past/current/never), passive smoking during childhood (ever/never), educational level (<high school, up to 2 years of university, ≥3 years of university), BMI (<18, 18–25, 25–30, >30 kg/m²), age at menarche (<13, 13–15, ≥15 years), age at menopause (≤45, 45–53, ≥53 years), age at first pregnancy (<22, 22–27, ≥27 years), type of menopause (natural/artificial), number of living births (≤1, 2, ≥3), duration of premenopausal use of progestogen (0, 0–24, >24 months), MHT use (ever/never) and duration of oral contraception use (0, 0–6, ≥6 years). This model was used to calculate adjusted incident rates of RA (adjustedIR) for each category of exposure per 100 000 woman-years.

decreased risk of RA with duration of oral progestogen use in premenopause. Thus, because various hormonal factors are associated with risk of RA, further investigations are needed to assess the impact of lifetime duration and level of female hormonal exposure on risk of RA.

Acknowledgements

The authors are indebted to all participants for their continued participation. The authors thank Pascale Gerboun-Rerolle and Maxime Valdenaire for their help with data management. All authors contributed to the manuscript. C.S., Y.N., X.M., M.-C.B.-R. and R.S. were responsible for conception and design. C.S., G.G., A.G., J.G., M.-C.B.-R. and R.S. were responsible for data collection and analysis. All authors were responsible for the interpretation of data. C.S. and R.S. wrote the first version of the manuscript. All authors critically revised and approved the final version of the manuscript.

Funding: The present work was performed with data from the Inserm E3N cohort and support from the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), Gustave Roussy and the Ligue contre le Cancer for setting up and maintaining the cohort. It was conducted with a research grant from FOREUM Foundation for Research in Rheumatology. The cohort was supported

by a state grant (ANR-10-COHO-0006) from the Agence Nationale de la Recherche within the Investissement d'Avenir program. The RA cases in the E3N cohort were validated with the help of an unrestricted grant from the Société Française de Rhumatologie.

Disclosure statement: None of the authors has declared any conflicts of interest.

Data availability statement

Data are available on demand by e-mailing the corresponding author.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Rheumatology* online.

References

- 1 Klæreskog L, Stolt P, Lundberg K et al.; the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38–46.

- 2 Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2008;65:366-71.
- 3 Goemaere S, Ackerman C, Goethals K et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol* 1990;17:1620-2.
- 4 Alpizar-Rodriguez D, Pluchino N, Canny G et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1254-63.
- 5 Chen Q, Jin Z, Xiang C et al. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis* 2014;17:725-37.
- 6 Ren L, Guo P, Sun QM et al. Number of parity and the risk of rheumatoid arthritis in women: a dose-response meta-analysis of observational studies. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1428-40.
- 7 Chen H, Wang J, Zhou W, Yin H, Wang M. Breastfeeding and risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2015;42:1563-9.
- 8 Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3458-67.
- 9 Brennan P, Bankhead C, Silman A et al. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:817-23.
- 10 Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA et al. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:72-82.
- 11 Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C et al. Association between menopausal factors and the risk of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: results from the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1676-84.
- 12 Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:378-81.
- 13 Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L et al. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1845-52.
- 14 Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L et al. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2015;30:449-57.
- 15 Orellana C, Wedrén S, Källberg H et al. EIRA Study Group. Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:752-5.
- 16 Salliot C, Bombardier C, Saraux A et al. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLA-DRB1 01 and/or 04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1683-6.
- 17 Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E et al. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010;39:454-60.
- 18 Jørgensen KT, Pedersen BV, Jacobsen S et al. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann Rheum Dis* 2010;69:358-63.
- 19 Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R133.
- 20 Camacho EM, Harrison M, Farragher TM et al. Parity, time since last live birth and long-term functional outcome: a study of women participating in the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:642-5.
- 21 Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause* 2013;20:930-5.
- 22 Alpizar-Rodriguez D, Mueller RB, Möller B et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1579-85.
- 23 Clavel-Chapelon F, van Lier MJ, Giubout C et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. *Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. Eur J Cancer Prev* 1997;6:473-8.
- 24 Nguyen Y, Salliot C, Gusto G et al. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open* 2019;9:e033536.
- 25 Seror R, Henry J, Gusto G et al. Passive smoking in childhood increases the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1154-62.
- 26 Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S et al. Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors: a large French prospective study. *Am J Epidemiol* 2011;173:1192-202.
- 27 Fournier A, Berrino F, Riboli E et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54.
- 28 Fabre A, Fournier A, Mesrine S et al. Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2723-8.
- 29 Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I et al. Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. *Int J Cancer* 2018;143:2390-9.

Female hormonal exposures and Rheumatoid arthritis in a cohort of women

-
- 30 Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y et al. Fertility drugs and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev* 2020;29: 182–5.
 - 31 Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47: 515–23.
 - 32 Cutolo M, Sulli A, Capellino S et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004;13: 635–8.
 - 33 Gaujoux-Viala C, Rinceval N, Dougados M et al. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2054–60.
 - 34 Combe B, Rinceval N. Early lessons from the recent-onset rheumatoid arthritis cohort ESPOIR. *Joint Bone Spine* 2015;82:13–7.
 - 35 Kedra J, Granger B, Emilie S et al. Time to initiation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the French cohort ESPOIR. *Joint Bone Spine* 2021;88: 105060.

Supplement-Rheumatology

Table S1: Specific RA medications collected from IRD questionnaire and/or the MGEN database for medication reimbursements

Self reported by IRD questionnaire	MGEN database for medication reimbursements (since 2004)
Methotrexate	Methotrexate
Leflunomid	Leflunomid
Azathioprine	Etanercept
Gold salts, aurothiopropionalsulfonate	Adalimumab
Ciclosporine	Certolizumab
D-penicillamine	Golimumab
Tiopronine	Abatacept (subcutaneous)
Anakinra	Tocilizumab (subcutaneous)
Infliximab	
Etanercept	
Adalimumab	
Certolizumab	
Golimumab	
Abatacept	
Tocilizumab	
Rituximab	

Table S2: Characteristics of the overall study population and RA cases, at 1990 questionnaire (N=78,452) or 1992 questionnaire (N=71,616)

COVARIATES		All (N=78,452)	Incident RA (N=698)
Age at baseline (in years)	Mean (SD)	49.0 (6.4)	49.0 (6.2)
Year of birth	Before 1930	4,877 (6.2)	39 (55.9)
	1930-1935	9,421 (12.0)	14 (2)
	1935-1940	15,025 (19.1)	146 (21)
	1940-1945	19,600 (25.0)	191 (27.4)
	After 1945	29,528 (37.7)	208 (29.8)
Body mass index (in kg/m ²)	Mean (SD)	22.4 (3.0)	22.85 (3.3)
Body mass index (in kg/m ²)	< 18	1,723 (2.2)	13 (1.9)
	[18-25[	64,250 (81.9)	550 (78.8)
	[25-30]	10,462 (13.3)	111 (15.9)
	> 30	2,017 (2.6)	24 (3.4)
Smoking status	Never	42,394 (54.0)	350 (50.2)
	Ever	36,058 (46.0)	348 (49.8)
Passive smoker during childhood	No	67,833 (86.5)	584 (83.7)
	Yes	10,619 (13.6)	114 (16.3)
Educational level	< High School	11,693 (15.0)	125 (17.9)
	Up to 2 level university	39,639 (50.5)	351 (50.3)
	≥ 3 level university	27,120 (34.6)	222 (31.8)
ENDOGENOUS HORMONAL EXPOSURES			
Parity	No	9,057 (11.5)	76 (10.9)
	Yes	69,395 (88.5)	622 (89.1)
Never pregnant	No	71,464 (91.1)	647 (92.7)
	Yes	6,988 (8.9)	51 (7.3)
Number of pregnancies	Mean (SD)	2.5 (1.5)	2.6 (1.5)
Multiple pregnancies	Never	77,145 (98.3)	690 (98.9)
	Ever	1,307 (1.7)	8 (1.1)
Number of miscarriages	Mean (SD)	0.2 (0.6)	0.3 (0.6)
Age at the first pregnancy among ever pregnant (in years, N=71,464)			
	Mean (SD)	24.6 (4.0)	24.4(4.1)
Age at the last pregnancy among aver pregnant (in years, N=64,460)			
	Means (SD)	30.4 (5.2)	30.5 (5.4)
	Missing	7,004	119
Number of children born alive	Mean (SD)	2.0 (1.1)	1.9 (1.1)

Table S2 (Continued)		All (N=78,452)	Incident RA (N=698)
Breast feeding	Never	28,855 (36.8)	248 (35.6)
	Ever	43,057 (54.9)	389 (55.7)
	Missing	6,540 (8.3)	61 (8.7)
Age at the first breast feeding (in years, N=43,057)			
	Mean (SD)	25.3 (4.2)	25.1 (4.2)
	Missing	6,540 (8.3)	61 (8.7)
Cumulative duration of breast feeding (in months, N=71,912)			
	Mean (SD)	3.2 (4.9)	3.3 (5.0)
	Missing	6,540 (8.3)	61 (8.7)
Age at menarche (in years)			
	Mean (SD)	12.8 (1.4)	12.7 (1.4)
Age at menstrual cycle regularity (in years)			
	Mean (SD)	14.8 (3.0)	14.8 (3.0)
Menopausal status at baseline	No	48,092 (61.3)	393 (1)
	Yes	30,360 (38.7)	305 (1)
Age at menopause among menopausal women at baseline (in years) (N=30,360)			
	Mean (SD)	48.9 (4.6)	48.2 (5.0)
Type of menopause among menopausal women at baseline (N=30,360)			
	Natural	25,326 (83.4)	256 (84.0)
	Artificial	4,800 (15.8)	48 (15.7)
	Unknown	234 (0.8)	1 (0.3)
EXOGENOUS HORMONAL EXPOSURES			
Oral contraception	Never	34,252 (43.7)	332 (47.6)
	Ever	44,200 (56.3)	366 (52.4)
Duration of oral contraception (years, N=71,616)			
	Mean (SD)	3.7 (5.4)	3.3 (5.2)
	Missing	17,706 (24.7)	147 (24.0)
Progestagens use before menopause (N=71,616)			
	Never	35,225 (49.2)	329 (53.7)
	Ever	36,391 (50.8)	284 (46.3)
Duration of progestagens (in months) (N=71,616)			
	Mean (SD)	19.6 (36.2)	16.7 (35.0)
	Missing	4,171 (5.8)	47 (7.6)
Hormonal treatment of infertility	No	75,523 (96.3)	679 (97.3)
	Yes	2,929 (3.7)	19 (2.7)
Cumulative duration of MHT (years, N=71,616)		0.6 (1.8)	0.7 (2.0)
	Mean (SD)	0.6 (1.8)	0.7 (2.0)
	Missing	2,488 (3.5)	25 (4.4)

RA: rheumatoid arthritis, N (%) for qualitative variables, means (SD: standard deviation) for continuous variables.

TABLE S3: Hazard ratios with 95% confidence intervals (HRs, 95%CI) for RA by exposures

	RA-cases (n=698)	Non-cases (N=77,754)	HRs (95%CI)	p-values
Smoking status				
Never	345 ^δ	41,388	1	
Current	68 ^δ	6,151	1.40 (1.1-1.8)	0.006
Past	285 ^δ	30,215	1.17 (1.0-1.4)	0.05
Passive smoking during childhood				
No	584	67,249	1	
Yes	114	10,505	1.26 (1.0-1.5)	0.021
Educational level				
<high school	125	11,568	1.20 (0.9-1.4)	
≤2 years University	351	39,288	1	0.063*
≥3 years University	222	26,898	0.96 (0.8-1.1)	
Body Mass Index (in kg/m²)				
>18	17 ^δ	1,840	0.76 (0.4-1.4)	
18-25	431 ^δ	50,258	1	0.026*
25-30	177 ^δ	19,698	1.10 (0.9-1.3)	
>30	73 ^δ	5,958	1.35 (1.0-1.8)	
Age at menstrual regularity (in years)				
Cont.			1.01 (0.9-1.0)	0.52
≤14	511	57,924	1	
>14	187	19,830	1.1 (0.9-1.3)	0.375
Age at the last pregnancy (in years)				
Cont.			1.00 (0.98-1.01)	0.904
<27	133	15,154	1	
[27-30[	147	14,373	1.14 (0.90-1.44)	
[30-34[	150	17,243	0.98 (0.77-1.23)	0.569*
≥34	149	17,111	0.98 (0.77-1.24)	
Never pregnant	51	6,937	-	
Total number of pregnancies				
Cont.			1.02 (0.97-1.1)	0.482
≤1	142	16448	1	
[2-3]	408	44631	1.07 (0.88-1.30)	0.974*
>3	148	16675	0.99 (0.79-1.26)	
History of multiple pregnancies				
Cont.			0.68 (0.3-1.3)	0.277
Never	690	76,455	1	
Ever	8	1,299	0.68 (0.3-1.4)	0.287
Number of miscarriages				
Cont.			1.04 (0.9-1.2)	0.488
0	550	62,606	1	
1	113	11,427	1.13 (0.9-1.4)	0.314*
>1	35	3,721	1.07 (0.7-1.5)	
Age at the first breastfeeding among women who ever breastfeed, N=389 RA				
Cont.			1.0 (1.0-1.0)	0.839
<22	79	7,210	1.20 (0.9-1.5)	
[22-25[	110	13,861	0.82 (0.6-1.1)	0.859*
[25-27[	75	7,830	1.02 (0.8-1.4)	
≥27	125	13,767	1	
No breastfeeding	248	28,607	-	

TABLE S3 (continued)

	RA-cases (n=698)	Non-cases (N=77,754)	HRs (95%CI)	p-values
History of Endometriosis				
Self reported ^k				
Never	637	71,718	1	0.262
Ever	61	6,036	1.16 (0.9-1.5)	
Treated or/and confirmed by biopsy ^β				
Never	558	65,445	1	0.230
Ever	52	5,251	1.19 (0.9-1.60)	
With surgery ^α				
Never	558	65,445	1	0.275
Ever	43	4,349	1.19 (0.9-1.6)	
History of uterine fibroma				
Self reported ^k				
Never	465	52,853	1	0.586
Ever	233	24,901	1.04 (0.9-1.2)	
Treated or/and confirmed by biopsy ^β				
Never	403	48,072	1	0.406
Ever	188	20,429	1.08 (0.9-1.3)	
With surgery ^α				
Never	403	48,072	1	0.891
Ever	133	15,129	1.01 (0.8-1.2)	
History of ovarian Cyst				
Self reported ^k				
Never	568	64,180	1	0.312
Ever	130	13,574	1.10 (0.9-1.3)	
Treated or/and confirmed by biopsy ^β				
Never	498	58,504	1	0.221
Ever	109	11,359	1.14 (0.9-1.4)	
With surgery ^α				
Never	498	58,504	1	0.703
Ever	81	9,022	1.05 (0.8-1.3)	

TABLE S3 (Continued)

	RA-cases (N=698)	Non-cases (N=77,754)	HR (95% CI)	p-values
MHT use among postmenopausal women, N=568 RA ^π				
Never	144 ^δ	20,848	1	
Past	328 ^δ	36,474	1.10 (0.9-1.3)	0.848
Current	66 ^δ	8,540	1.14 (0.9-1.4)	0.273
Type of MHT use, N=568 RA ^π				
Estrogens only				
Never	420 ^δ	53,000	1	
Ever	123 ^δ	13,636	1.26 (0.8-1.9)	0.340
Estrogen + progesterone				
Never	322 ^δ	39,734	1	
Ever	223 ^δ	27,641	0.98 (0.8-1.2)	0.867
Estrogen + other progestagen				
Never	302 ^δ	38,926	1	
Ever	249 ^δ	28,655	1.10 (0.9-1.3)	0.464
Other				
Never	448 ^δ	56,941	1	
Ever	95 ^δ	9,451	1.14 (0.8-1.5)	0.401

RA: Rheumatoid Arthritis. Cox proportional-hazards regression models with age as the time scale and stratification according to year of birth. **ptrend*

For each benign gynaecological disease, we separately considered those confirmed by surgery or laparoscopy (^α, from 1992 questionnaire Q2), confirmed by at least one treatment or diagnosis examination (^β, from 1992 questionnaire Q2), and only self-reported (*, from 1990 questionnaire Q1) gynaecological diseases.

MHT: Menopausal hormonal treatment, cont.: continuous.^δ Number of RA by categories at 2014 questionnaire.

^π from 1992 questionnaire and among postmenopausal women. ^δ Number of RA by categories at 2014 questionnaire (Q11).

**Annexe 20. Article 3 publié dans Joint Bone Spine-
Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women:
results from the French E3N cohort**

TITLE: Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women: results from the French E3N cohort.

Carine Salliot, MD MSc^{1,2,6}, Yann Nguyen, MD MSc^{1,3}, Amandine Gelot^{1,4}, Xavier Mariette, MD PhD^{5,6}, Marie-Christine Boutron-Ruault, MD PhD^{1,4}, Raphaële Seror, MD PhD^{5,6}

Affiliations:

¹Center for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), Institut pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM) U1018, Université Paris-Saclay, F-94805, Villejuif, France

²Rheumatology Department, Centre Hospitalier Régional d'Orleans, F-4067, Orleans, France

³Department of Internal Medicine, AP-HP. Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, F-92200, Clichy, France

⁴Gustave Roussy Institute, F-94805, Villejuif, France

⁵Rheumatology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), AP-HP. Université Paris-Saclay – Hôpital Bicêtre, F-94270, Le Kremlin Bicêtre, Paris, France

⁶Center of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), Institut pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM) U1184, Université Paris-Saclay, F-94270, Le Kremlin Bicêtre, Paris, France

Correspondence and reprint requests to:

Dr Marie-Christine Boutron-Ruault, Inserm U1018, Health across Generations Team, EMT, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94708 Villejuif, France

Tel +33 1 42 11 64 66, Fax: +33 1 42 11 40 00.

Email: marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr

Word count: 2766 words

Keywords: rheumatoid arthritis, prospective cohort, lifetime estrogen exposure

Highlights:

- The female ratio and a postmenopausal peak of incidence suggest a possible role of hormonal factors in RA physiopathology.
- Reproductive span, total ovulatory years, and lifetime duration of hormonal exposure combining both endogenous and exogenous exposures were not associated with RA in postmenopausal women.
- However, high lifelong estrogen exposure was inversely associated with the risk of RA in postmenopausal women.

Funding support

The present work was performed using data from the Inserm E3N cohort and support from the MGEN, Gustave Roussy, and the *Ligue contre le Cancer* for setting up and maintaining the cohort. The cohort was supported by a state grant ANR-10-COHO-0006 from the *Agence Nationale de la Recherche within the Investissement d'Avenir* program. In addition, the validation of RA cases in the E3N cohort was conducted thanks to the help of an unrestricted grant from the *Société Française de Rhumatologie*. The rheumatology program was conducted thanks to a research grant from FOREUM Foundation for Research in Rheumatology.

Disclosure of interest

None of the authors declared any competing interest in link with the present study.

ABSTRACT

Objective: To assess the relationships between lifetime female hormonal exposures and the risk of incident RA in post-menopausal women.

Methods: E3N is an ongoing French prospective cohort of 98,995 women since 1990 aged 40-65 years at enrolment. Data on reproductive/hormonal factors and treatments were regularly recorded. Exposures were defined as follows:

- Reproductive span (in years) = duration from menarche to menopause
- Total ovulatory years = Reproductive span – (number of full-term pregnancies x 0.75 + number of miscarriages x 0.25 + total duration of breast feeding + total duration of oral contraception)
- Lifetime duration of hormonal exposure (in years) = Reproductive span + total duration of menopausal hormonal therapy
- Composite Estrogen Score (CES, range = 0–6): 1 point for each item: early menarche, high parity, history of hysterectomy, use of oral contraception, use of menopausal hormonal therapy and late menopause.

Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for the risk of incident RA were estimated using Cox proportional hazards regression models with age as the time scale.

Results: Among the 78,391 postmenopausal cohort women, 637 validated incident RA cases occurred. Lifetime durations of hormonal exposures were not associated with incident RA in postmenopausal women. High (CES=4-6) *versus* low (CES=0-1) estrogen exposure was inversely associated with the risk of RA: HR 0.37; 95% CI 0.2–0.8.

Conclusion: In the E3N cohort, high lifetime estrogen exposure, that summarizes cumulative endogenous and exogenous exposures, was associated with a decreased risk of RA in postmenopausal women.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory rheumatic autoimmune disease, and a complex multifactorial disease involving both genetic and environmental factors [1]. To date, smoking has been reproducibly reported as associated with an increased risk of anti-citrullinated peptide (ACPA) antibodies positive RA with a gene-environment interaction with the HLA-DRB1 shared epitope [2].

The involvement of female hormones in the pathogenesis of RA is supported by numerous observations, before and after menopause. The risk of RA is twice higher in women aged 55–59 years compared with women aged 25–44 years. There is a peak of RA incidence after menopause, suggesting an immunomodulatory effect of natural female hormones. Nevertheless, taken individually, reproductive factors such as age at menopause, age at menarche, parity, breastfeeding, and hormonal treatments such as menopausal hormone therapy [MHT] and oral contraceptives [OC] have been inconstantly associated with RA risk [3-12].

Thus, we hypothesized that the relation between female hormonal exposures and RA could depend on cumulative lifetime hormonal exposures, including level, type, and timing of exposure in women's lives, rather than on individual factors.

Our objectives were to assess associations between lifetime female hormonal exposures and the risk of RA in postmenopausal women involved in the E3N cohort.

METHODS

The E3N study and identification of RA cases

The E3N study (*Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation Nationale*) is a French prospective cohort study including 98,995 French women covered by a national health insurance plan for personnel of the French Education System and their families. Women born between 1925 and 1950 were recruited in 1990, and completed biennial mailed questionnaires to update their health-related information, lifestyle characteristics, and newly diagnosed diseases. E3N is also the French component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [13].

To date 12 questionnaires were mailed (from 1990 to 2018). Since 2004, a linkage with the drug-reimbursement claim database from medical insurance records (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale [MGEN]) has been available. The average response rate per follow-up questionnaire is 83%, and overall, the total proportion of patients lost to follow-up since 1990 is < 3%. All women gave their written informed consent at recruitment, and approvals were obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794).

The identification of RA cases among the cohort participants was previously described [14].

First, 2,692 potential RA cases were identified through three of the follow-up questionnaires, (the 2008, 2011, and 2014 questionnaires, in which women were asked if they had RA), or in any follow-up questionnaire if they reported a hospital admission for RA. Women who did not complete any of the three questionnaires that collected data on potential RA were excluded.

In 2017, a specific questionnaire for inflammatory rheumatic disease (IRD) validation was sent to all women with potential RA (N=2,692) [14].

Women were considered RA cases if they confirmed having RA in this specific questionnaire and fulfilled any of the following criteria: 1) RA was confirmed by a physician, 2) they self-reported taking or having taken any disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or biological therapies considered specific to RA (Table 1), 3) they self-reported having positive auto-antibodies, such as rheumatoid factor (RF) or ACPA, or 4) met at least 4 of 6 1987-American College of Rheumatology criteria (X-ray criterion was excluded). In addition, women who did not answer the specific IRD questionnaire were considered to have validated RA if they had self-reported having RA and had reimbursements of any medication considered specific to RA in the MGEN database for medication reimbursements (available since 2004), as used in a previous study [15]. To assess the accuracy of these algorithms, chart review on a subset of 305 women (who sent with IRD questionnaire medical reports from hospitalisation and/or from outpatient medical visits, laboratory findings and/or bone X-rays) were independently reviewed by two trained rheumatologists blinded to confirmed cases or not according to the RA identification algorithm. When combining self-reported RA with the IRD questionnaire algorithm (any of the four definitions), positive predictive value (PPV) was 72%, sensitivity 94% and specificity 83%, with a kappa coefficient of 0.7. If women self-reported RA and had at least one reimbursement of any RA specific medication, PPV was 90%, sensitivity 71%, specificity 87% and kappa coefficient of 0.7 [14].

Study population

For the present study, we excluded E3N women who had self-reported IRD other than RA (mainly spondyloarthritis and psoriatic arthritis) and who had never menstruated. Additionally, RA cases were also excluded if they were prevalent at baseline, occurred before menopause or had no available date of diagnosis.

Assessment of exposures

Information on reproductive factors and hormonal exposures were available from 11 questionnaires between 1990 and 2014. This included age at menarche, age at menopause, number of full-term pregnancies and miscarriages, duration of breastfeeding, and history of hysterectomy were available and previously described [16]. Cumulative durations of oral contraception (OC) and menopausal hormone therapy (MHT) were collected since the 1992 questionnaire, and updated in each subsequent questionnaire. MHT included estrogen (oral or transdermal) alone or with concomitant progestogen [17, 18]. At the time where women of the E3N cohort were taking OC, they included estrogens with or without progestogens [19, 20].

Age, body weight, height and smoking status (never/current/past) were collected at baseline and in each subsequent questionnaire. Educational level and passive smoking during childhood (ever/never) were collected once in the 1990 or 1992 questionnaire. Educational level was categorized with the highest educational degree : < high school, up to 2 years of university and ≥ 3 years of university. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height² in meters, and was categorized in 4 levels: < 18, [18-25[, [25-30] and > 30 kg/m². For potential confounders, but not for hormonal exposures of interest, missing values were imputed to the median (continuous variables) or to the modal category (categorical variables) if occurring in <5% of observations. Else a missing category was created [21].

Assessment of lifetime hormonal exposures and covariates

To account for the overall lifetime exposure to female hormones among postmenopausal women, we calculated the following exposures:

- Reproductive span defined as the number of years between the age at menopause and the age at menarche [22].

- Total Ovulatory Years (TOY in years) summarized time of estrogen exposure before menopause in a single measure and was calculated as reproductive span – (number of full-term pregnancies x 0.75) - (number of miscarriages x 0.25) - (total duration of breast feeding) - (total duration of oral contraception) [23, 24].
- Lifetime duration of Hormonal Exposure (LHE in years) summarized time of estrogen exposure before and after menopause, and was calculated as reproductive span + total MHT duration [25].
- Composite Estrogen Score (CES) summarized the cumulative lifetime estrogen exposure. It included factors which influence exposure to endogenous and exogenous estrogens throughout life, and reflected reproductive events for which there is variability between women. It ranged from 0 to 6, and was calculated as the sum of the following variables: early menarche (≤ 10 years), high parity (> 3 pregnancies), history of hysterectomy (mostly for uterine fibroma, and other tumor dependent on estrogen exposure), ever use of oral contraception, ever use of MHT, and late menopause (≥ 53 years) [26, 27]. For CES categories, we considered cut points as suggested by Gatto *et al.*: low (0–1), medium (2–3), and high (4–6) scores [27]. Since, CES was derived from North American population, to evaluate if it can be used in our population, we compared the prevalence of each CES component between E3N and North-American women cohorts, at the same period [5, 19, 20, 26, 27]. These prevalence were very similar (supplemental table S1).

Statistical analyses

Baseline patients' characteristics were presented as means (standard deviation [SD]) for continuous variables and n (%) for categorical variables.

Woman-years for each category of composite exposures were estimated from age at menopause to the occurrence of RA, death, or the last completed questionnaire (up to the 2014 questionnaire), whichever occurred first. Lifetime exposures (i.e. reproductive span, Lifetime duration of Hormonal Exposure [LHE] and Total Ovulatory Years [TOY]) were categorized according to their quartiles.

Cox proportional-hazards regression models with age as the time scale and stratification according to year of birth were used to determine factors associated with risk of post-menopausal RA. Year of birth was categorized as: “before 1930”, “1930-1935”, “1935-1940”, “1940-1945”, and “after 1945”. Cox regression models were first age-adjusted (as the time-scale), then additionally adjusted for potential confounders (multi-adjusted model) such as: active smoking, passive smoking during childhood, BMI, educational level, and reproductive factors associated with the risk of RA in E3N cohort. Indeed in a previous E3N study related to reproductive factors and risk of RA in E3N cohort, we found that early menopause (≤ 45 years vs. ≥ 53 years) and early age at the first pregnancy (< 22 years vs. ≥ 27 years) increased significantly the risk of RA. A duration of premenopause progestogen > 24 months was inversely associated with the risk of RA compared with women who never received oral progestogen before menopause [12]. Age, smoking status, BMI, LHE and CES were considered as time-dependent variables in Cox regression models. When relevant, we performed tests for linear trend using an ordinal score for each exposure.

In addition since smoking is a major risk factor for RA, we investigated a potential effect modification by smoking on the association between hormonal exposure and RA risk and subsequently by performing stratified analyses according to smoking exposure including passive smoking during childhood (ever or never).

All statistical analyses were carried out using SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Cox regression models were considered statistically significant

if 95% Confidence Intervals of Hazard Ratios did not include value 1. All statistical tests and corresponding p-values were 2-sided. P-values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Study population characteristics

The overall population included 78,452 women, with 698 incident cases of RA, 61 before and 637 after menopause (Figure 1). The study population included 78,391 postmenopausal women with a total of 1,864,915 woman-years from 1990 (Q1) to 2014 (Q11) questionnaires including 637 incident RA cases. Main characteristics of the overall population and RA cases are summarized in Table 1. Among incident RA cases, mean age at RA diagnosis was 65.2 (standard deviation [SD] =8.0) years and 183 (28.7%) confirmed having ACPA and/or rheumatoid factors (antibody status was unknown for 67% of the women).

Lifetime duration of female hormonal exposure and risk of RA. There was no association between reproductive span, TOY, LHE, and risk of incident RA, even after multivariate adjustment (Table 2).

Cumulative lifetime estrogen exposure and risk of RA. High estrogen exposure (CES 4–6) was inversely associated with the risk of RA in postmenopausal women in age-adjusted and multivariable-adjusted Cox regression models: multivariable HR 0.37; 95% CI 0.2–0.8, $p=0.016$ compared with low exposure (CES 0–1) (Table 3 and Figure 2). Interestingly, each compartment of CES was not significantly associated with post menopausal RA: high parity (age adjusted HR=0.82; 95% CI 0.6-1.1, $p=0.2232$ for >3 pregnancies versus ≤ 3 pregnancies), late menopause (age adjusted HR=0.82; 95% CI 0.7-1.0, $p=0.0524$ for ≥ 53 years versus <53 years), early menarche (age adjusted HR=1.34; 95% CI 0.9-2.0, $p=0.1710$ for ≤ 10 years versus >10 years), history of hysterectomy (age adjusted HR=1.10; 95% CI 0.9-1.3, $p=0.4163$ for yes versus no), OC (age adjusted HR=0.96; 95% CI 0.8-1.1, $p=0.6036$ for

ever versus never, and MHT (age adjusted HR=1.13; 95% CI 0.9-1.4, $p=0.1914$ for ever versus never).

When stratifying on smoking status (ever versus never), associations between CES categories and risk of postmenopausal RA were of the same magnitude, although no longer statistically significant because of lesser statistical power (Table 4).

DISCUSSION

Our findings from this large prospective cohort suggest for the first time that high lifetime estrogen exposure, but not duration of endogenous and exogenous hormonal exposure, is associated with a decreased risk of postmenopausal RA.

Regarding duration of exposures, our results are consistent with the literature. In Women's Health Study and in SCREEN-RA (a cohort of women "at risk" of RA), number of ovulatory years and reproductive span were not associated either with RA risk, whatever the ACPA status [7, 22]. CES is a composite score that summarizes the intensity of estrogen exposure and seem to have a stronger influence on RA onset than duration of hormonal exposure. Some factors included in this score (late age at menopause, early age at menarche, and parity) have been found inversely associated with the risk of RA in the literature [3-5, 8, 13]. While, hormonal treatments (MHT and OC) have been inconsistently associated with RA [3, 4, 11]. In the E3N cohort, late menopause, and early menarche were borderline associated with RA, while high parity, hormonal treatments and hysterectomy were not associated [12]. Then none of these reproductive events and hormonal treatments was clearly and reproducibly associated with RA in the literature. Thus none seems to have a higher impact on RA risk than another. And our result supports the hypothesis that cumulative high exposure to estrogen could play a stronger role in RA pathogenesis than reproductive factors taken individually.

Initially validated in North American women, CES score could be transposed to a population of French women since prevalence of each CES component in E3N cohort and North-American women cohorts, runs in the same period, are very similar (supplemental table S1) [5, 19, 20, 26, 27]. Regarding composition of hormonal therapies, we took into account only that included estrogens with or without progestogens [19, 20]. We acknowledge that the association between CES and RA rely on a quite small number of incident cases in the high CES category. Nevertheless, the analyses have the strengths of using CES as a time dependent variable. In addition, HRs are consistent with narrow 95% confidence intervals that are stables across the models, including the multi-adjusted one. Moreover this relationship between CES and RA risk did not seem to be progressive, and did not suggest a dose-response (Table 3).

Interestingly, in a recent publication, a high CES was also inversely associated with the risk of primary Sjögren syndrome [26]. RA and primary Sjögren syndrome share a marked female predominance, with a peak on incidence around menopause and the participation of B-lymphocytes in their pathophysiology. Moreover aromatase-deficient mice spontaneously develop a Sjögren-like lymphoproliferative autoimmune disease, through the inhibition of the conversion of androgens to estrogens [28]. Selective estrogen receptor modulators SERM, and aromatase inhibitors prescribed in women with breast cancer have been associated with increased RA risk [29]. Caprioli *et al.* reported a 60% increased risk of RA in breast cancer women treated with aromatase-inhibitors compared to women who received Tamoxifen [30]. Those results suggest that low circulating estrogen levels could facilitate RA onset by increasing pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α . Nevertheless, the lifetime influence of estrogens on the risk of RA seems to be complex: estrogens could have both stimulatory and inhibitory effects on the immune system according to serum concentrations and to the life period (reproductive, premenopausal, or postmenopausal) [3].

Our study has some limitations. RA diagnosis were self-reported, but the multi-source validation process was rigorous and robust [14]. The CES score used here, developed in North American populations, might be not perfectly transposable to our population. But, we showed that the prevalence of each of its component was very similar in E3N and North-American women cohorts, suggesting it was appropriate to use it in our population (supplemental table S1) [5, 19, 20, 26, 27]. We were unable to analyse data by serologic status, which was unknown for most of the cohort but we considered the smoking status, which is highly associated with ACPA positivity [2]. Strengths include the large cohort size, rather large number of cases, long follow-up period, and good response rates to questionnaires. E3N cohort, including especially women in middle and late adulthood (aged 40 to 65 years at recruitment) was particularly suitable for risk assessment of late-onset RA in post menopausal women. Also, with our prospective design, data for endogenous and exogenous hormonal factors as well as other exposures were collected rigorously and repeatedly before RA onset and thus were not subject to recall/memory bias and could be analysed as time-dependent variables with low rates of missing data.

For the first time, our results suggest that high lifetime estrogen exposure is associated with decreased risk of postmenopausal RA. Further studies using the same approach of a score that combines the various aspects of the reproductive life are needed to confirm our findings.

Acknowledgements

The authors are indebted to all participants for their continued participation. The authors would like to thank Pascale Gerbouin-Rerolle and Maxime Valdenaire for their help on data management.

Contributors

All authors contributed to the manuscript CS, YN, XM, MCBR, and RS were responsible for conception and design. CS, AG, MCBR, and RS were responsible for data collection and analysis. All authors were responsible for the interpretation of data. CS and RS wrote the first version of the manuscript. All authors critically revised and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval information

This study was approved by the French authorities (“Comité Consultatif sur le Traitement de l’information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé” and “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés”). An informed consent was obtained from all patients.

Data sharing statement

Data are available on demand by emailing the corresponding author.

RÉF.ERENCES

1. Boissier MC, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. Origins of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2020;87:301-306.
2. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54:38-46.
3. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1254-1263.
4. Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault MC, et al. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med*. 2020 26;9:3109.
5. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3458–67.
6. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, et al. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1676-1684.
7. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:72–82.
8. Ren L, Guo P, Sun QM, et al. Number of parity and the risk of rheumatoid arthritis in women: A dose-response meta-analysis of observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:1428-1440.
9. Chen H, Wang J, Zhou W *et al.*. Breastfeeding and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015;42:1563-1569.

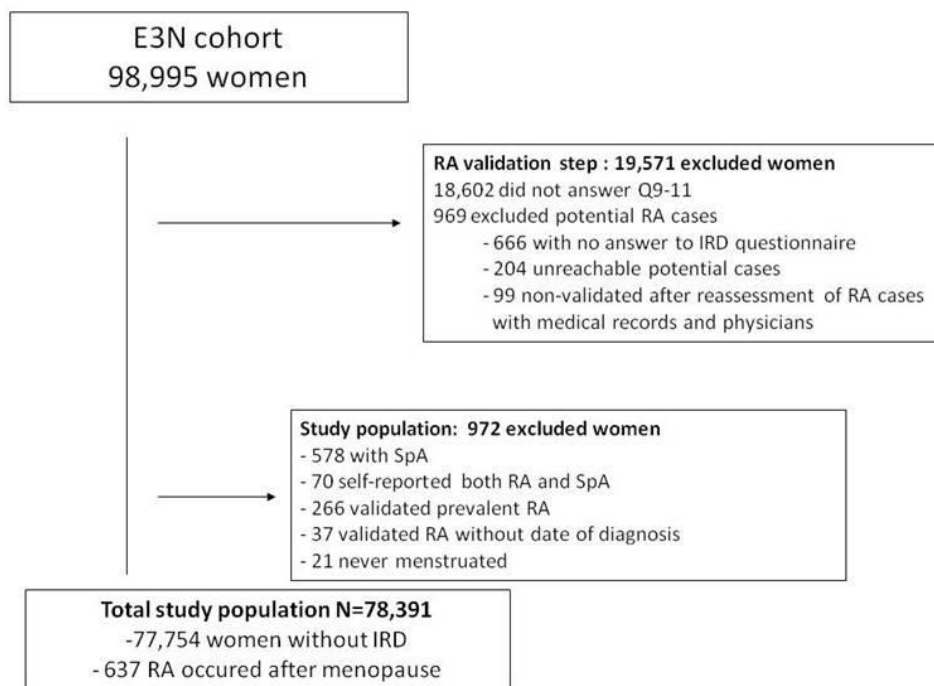
10. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;**71**:378-81.
11. Chen Q, Jin Z, Xiang C, et al. Absence of protective effect of oral contraceptive use on the development of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis*. 2014;**17**:725-37.
12. Salliot C, Nguyen Y, Gusto G, et al. Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021.
13. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 1997;**6**:473–8.
14. Nguyen Y, Salliot C, Gusto G, et al. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open*. 2019;**9**:e033536.
15. Seror R, Henry J, Gusto G, et al. Passive Smoking In Childhood Increases The Risk Of Developing Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;**58**:1154-1162.
16. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, et al. Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors: a large French prospective study. *Am J Epidemiol*. 2011;**173**:1192-202.
17. Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, et al. Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2018;**143**:2390-2399.
18. Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005;**114**:448-54.
19. Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy, IARC working group scientific publications, 1999, volume 72 (monograph).
20. De Guibert-Lantoine C., Leridon Henri. La contraception en France : un bilan après 30 ans de libéralisation. In: *Population*, 53^e année, n°4, 1998. pp. 785-811.

21. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1999;47:515-23.
22. Alpizar-Rodriguez D, Mueller RB, Möller B et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1579-1585.
23. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2002;155:339-45.
24. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010 ;172:1384-93.
25. Park HK, Ilango S, Charriez CM, et al. ENGENE-PSP Study. Lifetime exposure to estrogen and progressive supranuclear palsy: Environmental and Genetic PSP study. *Mov Disord*. 2018;33:468-472
26. McCoy SS, Sampene E, Baer AN. Sjögren's Syndrome is Associated With Reduced Lifetime Sex Hormone Exposure: A Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:1315-1322.
27. Gatto NM, Deapen D, Stoyanoff S et al. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1149-56.
28. Shim GJ, Warner M, Kim HJ, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*;101:12628-33
29. Chen JY, Ballou SP. The effect of antiestrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J Rheumatol*. 2015;42:55-59.

30. Caprioli M, Carrara G, Sakellariou G et al. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: results from a large population-based study of the Italian Society for Rheumatology. RMD Open. 2017 ;3:e000523.

Figure 1: Study population in E3N cohort

Figure 1: Study population in E3N cohort



RA: rheumatoid Arthritis ; IRD : inflammatory rheumatic disease

Table 1: Baseline characteristics among E3N postmenopausal women (N=78,391)

		All (N=78,391)	Incident RA (N=637)
Potential confounding factors			
Age at baseline (years)	Means (SD)	49.0 (6.4)	50.4 (6.1)
Year of birth, n (%)	Before 1930	4,877 (6.2)	39 (6.1)
	1930–1935	9,421 (11.8)	114 (17.9)
	1935–1940	15,023 (19.2)	144 (22.6)
	1940–1945	19,586 (25.0)	177 (27.8)
	After 1945	29,484 (37.6)	163 (25.6)
Body mass index (kg/m ²), n (%)	< 18	1,723 (2.2)	13 (2.0)
	[18–25[	64,202 (81.9)	502 (78.8)
	[25–30]	10,450 (13.3)	99 (15.5)
	> 30	2016 (2.6)	23 (3.6)
Smoking status, n (%)	Current	11,108 (14.2)	108 (16.9)
	Past	24,911 (31.8)	201 (31.5)
	Never	42,372 (54.0)	328 (51.5)
Passive smoking during childhood, n (%)	No	67,786 (86.5)	537 (84.3)
	Yes	10,605 (13.5)	100 (15.7)
Educational level, n (%)	< High School	11,686 (14.9)	118 (18.5)
	Up to 2 level university	39,607 (50.5)	319 (50.1)
	≥ 3 level university	27,098 (34.6)	200 (31.4)
Lifetime hormonal exposures			
Reproductive span (in years)	means (SD)	37.7 (4.0)	37.2 (4.3)
	<36 (Q1)	19,321 (24.6)	181 (28.4)
	[36–38 (Q2)]	21,322 (27.2)	179 (28.1)
	]38–40 (Q3)]	18,591 (23.7)	143 (22.4)
	>40 (Q4)	19,157 (24.4)	134 (21.0)
TOY (in years)	means (SD)	33.2 (6.3)	33.2 (6.1)
	≤30 (Q1)	18,764 (23.6)	155 (24.3)
	]30–35 (Q2)]	22,750 (29.0)	201 (31.5)
	]35–38 (Q3)]	20,670 (26.4)	154 (24.2)
	>38 (Q4)	16,207 (20.7)	127 (20.0)

Table 1 (continued): Baseline characteristics among E3N postmenopausal women (N=78,391)

		All (N=78,391)	Incident RA (N=637)
Lifetime hormonal exposures			
LHE (in years)	Means (SD)	38.2 (4.0)	37.9 (4.4)
	≤39 (Q1)	46,429 (59.2)	400 (62.8)
	]39–42 (Q2]	21,809 (27.8)	158 (24.8)
	]42–46 (Q3]	9,110 (11.6)	65 (10.2)
	>46 (Q4)	1,043 (1.3)	14 (2.2)
Estrogen exposure levels			
	Low CES (0–1)	61,262 (78.1)	505 (79.3)
	Moderate CES (2–3)	17,073 (21.8)	131 (20.6)
	High CES (4–6)	56 (0.1)	1 (0.1)

Continuous variables are in means ($\pm$ standard deviation, SD), qualitative variables are in number of women with %.

Reproductive Span=age at menopause – age at menarche

TOY (Total Ovulatory years) = (age at menopause – age at menarche) – (number of full term pregnancies $\times$ 0.75) – (number of miscarriages $\times$ 0.25) – total duration of breast feeding – total duration of oral contraception.

LHE (Lifetime duration of Hormonal Exposures in years) = (age at menopause – age at menarche) + total duration of menopausal hormonal therapy

CES (Composite Estrogen Score): one point was assigned for each of the following variables:

- early menarche (≤ 10 years),
- high parity (>3 pregnancies),
- history of hysterectomy
- use of oral contraception (ever)
- use of MHT (ever),
- late menopause (≥ 53 years)

LHE and CES are time-dependent variables.

Q1: first quartile, Q2: second quartile, Q3: third quartile, Q4: 4th quartile

Table 2: Hazard ratios (95% confidence intervals) for rheumatoid arthritis (RA) among 78,391 postmenopausal women by reproductive span, Total Ovulatory Years (TOY) and Lifetime duration of Hormonal Exposure (LHE) for 2 adjusted models (with stratification for year of birth)

	RA cases	Non-cases	Hazard Ratios (95% Confidence intervals)	
			Age-adjusted	Multi-adjusted
Reproductive span (in years)				
<36	181	19,140	1.14 (0.9-1.4)	1.12 (0.9-1.4)
[36-38]	179	21,143	1.10 (0.8-1.3)	1.10 (0.9-1.4)
[38-40]	143	18,448	1.05 (0.8-1.3)	1.06 (0.8-1.3)
>40	134	19,023	1	1
TOY (Total of ovulatory years, in years)				
≤30	155	18,609	1.04 (0.8-1.3)	1.108 (0.9-1.3)
[30-35]	201	22,549	1.05 (0.8-1.3)	1.07 (0.8-1.3)
[35-38]	154	20,516	0.91 (0.7-1.1)	0.95 (0.7-1.2)
>38	127	16,080	1	1
LHE (Lifetime duration of Hormonal Exposures, in years)				
≤39	236	21,559	1.0 (0.8-1.3)	0.94 (0.7-1.2)
[39-42]	138	16,780	0.91 (0.7-1.2)	0.90 (0.7-1.1)
[42-46]	138	19,674	0.93 (0.7-1.2)	0.90 (0.7-1.2)
>46	125	19,741	1	1

Reproductive Span=age at menopause – age at menarche, TOY (Total Ovulatory years) = (age at menopause – age at menarche) – [(number of full term pregnancies x0.75) +(number of miscarriages x 0.25)+ total duration of breast feeding + total duration of oral contraception], LHE (Lifetime duration of Hormonal Exposures) = (age at menopause age at menarche) + total duration of menopausal hormonal therapy.

Multi-adjusted model adjusted for age (as the time scale), active smoking (past/current/never), passive smoking during childhood (ever/never), educational level (<high school, up to 2 years of University ≥3 years of university), BMI (<18; 18–25; 25–30; >30 kg/m²), duration of contraceptive pills (0,]0–6[, ≥6 years ; except for TOY), menopausal hormonal treatment (ever/never, except for LHE), duration of premenopausal progestogen (0;]0-24]; >24 months), age at the first pregnancy (<22, [22-27[, ≥27 years), type of menopause (natural/artificial) and number of living births (≤1, 2, ≥3 ; except for TOY), stratified by birth generation (< 1930, [1930 ; 1935[, [1935 ; 1940[, [1940 ; 1945[, ≥ 1945).

Table 3: Hazard ratios (95% confidence intervals) for rheumatoid arthritis (RA) among 78,391 postmenopausal women by Composite Estrogen Score (CES) for 2 adjusted models (with stratification for year of birth)

		RA cases	Non-cases	Hazard Ratios (95% Confidence intervals)	
				Age-adjusted model	Multi-adjusted model
Estrogen exposure levels					
Low				1	1
[CES 0–1]	245	23,649			
Medium				0.98 (0.8–1.2)	0.97 (0.8–1.1)
[CES 2–3]	385	51,745			
High				0.38 (0.2–0.8)	0.37 (0.2–0.8)
[CES 4–6]	7	2,360			

HRs (95% CI): Hazard ratios (95% Confidence Intervals). Multi-adjusted model adjusted for age (as the time scale), active smoking (past/current/never), passive smoking during childhood (ever/never), educational level (<high-school, up to 2 years of University, ≥ 3 years of university), BMI (<18; 18–25; 25–30; >30 kg/m²), duration of premenopausal progestogen (0;]0-24]; >24 months), age at the first pregnancy (<22, [22-27[, ≥ 27 years) and type of menopause (natural/artificial), stratified by birth generation (< 1930, [1930 ; 1935[, [1935 ; 1940[, [1940 ; 1945[, ≥ 1945). *p for trend* were >0.05 .

Figure 2: Risk of incident rheumatoid arthritis (RA) associated with levels of Composite Estrogen Score (CES), multi-adjusted model

Figure 2: Risk of incident rheumatoid arthritis (RA) associated with levels of Composite Estrogen Score (CES), multi-adjusted model



CES : Composite Estrogen Score. Data are adjusted hazard ratios (aHR, fully adjusted Model) with bars representing 95% confidence intervals (CIs).

Multi-adjusted model was adjusted for age (as time scale), active smoking (past/current/never), passive smoking during childhood (ever/never), educational level (<high-school, up to 2 years of University, ≥ 3 years of university), BMI (<18; 18–25; 25–30; >30 kg/m²), duration of premenopausal progestogen (0;]0-24]; >24 months), age at the first pregnancy (<22, [22-27[, ≥ 27 years), type of menopause (natural/artificial), and stratified by birth generation (< 1930, [1930 ; 1935[, [1935 ; 1940[, [1940 ; 1945[, ≥ 1945).

Table 4: Hazard ratios (95% confidence intervals) for post-menopausal rheumatoid arthritis (RA) by Composite Estrogen Score levels with stratification according to tobacco exposure.

Women exposed to smoking* (N=41,774)				Women never exposed to smoking* (N=36,615)		
Hazard Ratios (95% Confidence intervals) p-values						
	RA/ non- cases	Age-adjusted model	Multi- adjusted model	RA/ non- cases	Age-adjusted model	Multi- adjusted model
Estrogen exposure levels						
Total	366/ 41,408			269/ 36,346		
Low [0-1]	129/ 11,357	1	1	115/ 12,292	1	1
Medium [2-3]	232/ 28,781	0.98 (0.8-1.2)	0.98 (0.8-1.2)	152/ 22,964	0.96 (0.7-1.2)	0.96 (0.7-1.2)
High [4-6]	5/ 1,270	0.44 (0.2-1.2)	0.43 (0.2-1.2)	2/ 1,090	0.33 (0.1-1.3)	0.32 (0.1-1.3)

*Smoking exposure: women exposed to smoking during childhood and/or ever smokers. No smoking exposure: women never exposed to smoking during childhood and never smokers.

All models were stratified by birth generation (< 1930, [1930 ; 1935[, [1935 ; 1940[, [1940 ; 1945[, ≥ 1945).

Multi-adjusted model adjusted for age (as the time scale), educational level (<high-school, up to 2 years of University, ≥3 years of university), BMI (<18; 18–25; 25–30; >30 kg/m²), duration of premenopausal progestogen (0; [0-24]; >24 months), age at the first pregnancy (<22, [22-27[, ≥27 years), type of menopause (natural/artificial), active smoking (past/current/never) and passive smoking during childhood (ever/never),(excepted for women never exposed to smoking). *p for trend* were >0.05.

Supplément-Joint Bone Spine

Table S1: Comparisons of prevalence of each component of the composite Estrogen Score between French and North-America populations (period 1976-2010)

	E3N cohort and data from national surveys [1, 2]	North-American cohorts [3-5]
Early menarche <10 years	3%	4.6%
History of hysterectomy	19.4%	19.6%
High parity >3 pregnancies	21%	25%
Late menopause ≥ 53 years	23.8%	18.7%
Oral contraception, ever**	27%	25%
Hormonal treatment of menopause, ever**	4-8%	10%

**in the 1990s and from 45-65 years for MHT

Références:

1. Hormonal Contraception and Post-menopausal Hormonal Therapy, IARC 1999, volume 72 ;
2. De Guibert-Lantoine C., Leridon Henri. La contraception en France : un bilan après 30 ans de libéralisation. In: Population, 53^e année, n°4, 1998. pp. 785-811
3. McCoy SS, Sampene E, Baer AN. Sjögren's Syndrome is Associated With Reduced Lifetime Sex Hormone Exposure: A Case-Control Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72:1315-1322.
4. Gatto NM, Deapen D, Stoyanoff S et al. Lifetime exposure to estrogens and Parkinson's disease in California teachers. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:1149-56.
5. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. Arthritis Rheum 2004;50:3458-67.

**Annexe 21. Article 4 publié dans Nutrients-
Anthropometric measures and risk of Rheumatoid Arthritis in the French E3N cohort study**

Anthropometric measures and risk of Rheumatoid Arthritis in the French E3N cohort study

Carine Salliot¹, Yann Nguyen², Xavier Mariette³, Marie-Christine Boutron-Ruault^{4*} and Raphaële Seror⁵

- ¹ Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; Rheumatology Department, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France; Centre of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Saclay, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France ;
 - ² Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; Department of Internal Medicine, AP-HP. Nord, Hôpital Beaujon, Université de Paris, Clichy, France;
 - ³ Rheumatology Department, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris-Saclay – Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France; Centre of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France;
 - ⁴ Centre for Research in Epidemiology and Population Health, (CESP), INSERM U1018, Université Paris-Saclay, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;
 - ⁵ Rheumatology Department, AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris-Saclay – Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France; Centre of Immunology of Viral Infections and Auto-immune Diseases (IMVA), INSERM U1184, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France;
- * Correspondence: marie-christine.boutron@gustaveroussy.fr; Tel.: +33(0) 1 42 11 64 66

Citation: Salliot, C.; Nguyen, Y.; Mariette, X.; Boutron-Ruault, M.-C.; Seror, R. Anthropometric measures and risk of Rheumatoid Arthritis in the French E3N cohort study. *Nutrients* **2022**, *13*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>
Academic Editor(s):

Received: date

Accepted: date

Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: We aimed to assess the relationships between anthropometric measures and risk of rheumatoid arthritis (RA). The E3N cohort included 98,995 women (aged 40–65 years at the recruitment), who completed mailed questionnaires on reproductive factors, lifestyle, and health-related information, including anthropometric measures, every 2–3 years. Cox proportional hazards regression models with age as the time scale and adjusted on known RA risk factors were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals for the risk of incident RA in overall population ($n=78,452$) and after stratification on smoking exposure. Incident RA diagnosis was validated in 698 women. Abdominal obesity (waist circumference >88 cm) was associated with RA [HR=1.2 (1.0–1.5)], independently of BMI. Whereas, obesity, defined as BMI ≥ 30 kg/m², was marginally associated with RA [HR=1.26 (0.9–1.5), $p_{trend}=0.0559$]. Taking lean body shape (BS) as Réf.ence, medium BS at puberty [HR=1.3 (1.0–1.7)] and medium-large BS at perimenopausal period [HR=1.5 (1.1–1.9)] were associated with the risk of RA, among never smoker women independently of BMI. Regarding BS trajectory, taking constantly lean BS as Réf.ence, constantly large BS from puberty to perimenopause was associated with RA among non-smokers [HR=2.10 (1.2–3.6)], independently of BMI.

Keywords: rheumatoid arthritis; prospective cohort; risk factor; anthropometric measures; body shape trajectories

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory rheumatic disease. Its prevalence is estimated of 0.5%. Both environmental and genetic factors are involved in its pathophysiology. They interact in the pathogenesis by triggering autoimmunity [1]. Some alleles of HLA-DRB1 (so called shared epitope) are associated with the development of a subset of RA characterized by presence of ACPA (auto-antibodies directed against the citrullinated peptide) [2]. These autoantibodies could be detected years before RA onset (so called preclinical stage). This suggests that the autoimmune process starts several years before the first symptoms of the disease. Active smoking has been reproducibly and strongly associated with an increased risk of ACPA-positive RA, especially in individuals carrying the shared epitope [1, 2].

Fat tissue is well-known to secrete some pro-inflammatory cytokines. An excess of fat tissue is accompanied by a chronic inflammation state and may increase the risk of chronic inflammatory diseases [3]. Indeed, some case-control and cohort studies suggested that overweight and/or obesity could be associated with risk of RA, mainly in women and seronegative RA [4-8]. Crowson *et al.* estimated that worldwide increasing prevalence of obesity may explain 52% of last decades increase in RA incidence [9]. Moreover, some data suggested that overweight/obesity may be associated with occurrence of RA, independently of smoking [6]. In all these studies, body mass index (BMI) has been the preferred measure of body fat, although it does not reflect fat distribution and visceral fat. Other anthropometric measurements such as waist and hip circumferences, bioimpedance-derived body fat percentage have been rarely assessed as risk factors of RA [10]. Another measure that could be of interest since providing both information on body fat and its distribution, is body shapes or silhouette. In addition, changes in these anthropometric measures throughout life have never been assessed in relation to the risk of RA, but could be of interest to better understand the associations between fat tissue distribution changes and the risk of subsequent RA. For these reasons, it seems pertinent to investigate the impact of anthropometric measure variations throughout life on the risk of RA, by assessing the impact of body shape trajectories, from childhood to perimenopause. Some of the body shape trajectories have been shown to be associated with an increased risk of type 2 diabetes, depression and breast cancer in the E3N French women cohort [11-13].

Our objectives were to assess the association between anthropometric measures, including body shapes and their lifetime trajectories, and the risk of incident RA in the E3N prospective cohort of French women.

2. Materials and Methods

2.1. The E3N study

E3N ("Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation Nationale") is a French prospective cohort study including 98,995 healthy French women. They were born between 1925 and 1950 and affiliated to a national health insurance plan for workers of the French education system and their families [14]. Since recruitment in 1990, all participants completed biannual mailed questionnaires (to date 12 questionnaires were completed) to update their lifestyle characteristics, health-related information, and newly diagnosed diseases. Since 2004, a linkage with the drug-reimbursement claim database from medical insurance records (Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale [MGEN]) has been available. The average response rate per follow-up questionnaire is 83%; and the proportion of women lost to follow-up since recruitment is very low (< 3%). All participants gave their written informed consent at recruitment. Approvals were obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794).

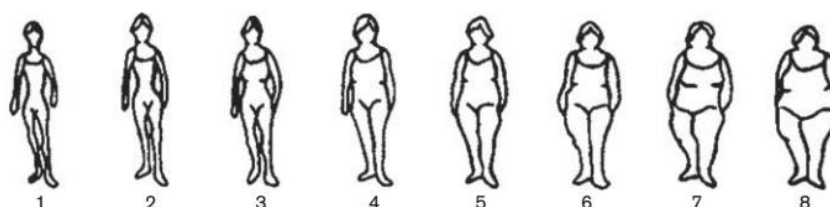
2.2. Validation of RA cases and study population

The validation of RA cases among E3N women was previously described [15]. Briefly, in 2017, a specific questionnaire for inflammatory rheumatic disease (IRD) validation was sent to all women who self-reported having a RA (N=2,692), in three of the follow-up questionnaires (2008, 2011, and 2014), or in any questionnaire if they reported a hospital admission for RA. Women were considered RA cases if they confirmed having RA in the specific questionnaire and fulfilled any of the following criteria: 1) RA confirmed by a physician; 2) they self-confirmed taking or having taken any RA specific disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or biological treatments; 3) they self-confirmed having RA with either rheumatoid factor (RF) or ACPA; or 4) RA met at least 4 of the 7 criteria of the 1987-American College of Rheumatology criteria classification. In addition, women who did not answer the specific IRD questionnaire were considered to have validated RA if they self-reported having RA and had reimbursements of any RA specific medication (DMARDs or biologics) using the MGEN medication reimbursements database [16]. For the present study, we excluded women who had other IRD or prevalent RA (i.e. already present at baseline) or without date of RA diagnosis, and who had never been menstruated.

2.3. Assessment of anthropometric measurements

In each follow-up questionnaire, participants were asked to report their weight. Height was collected in 1990, 1995 and regularly updated since 2000 were collected. BMI was calculated at baseline and each follow-up questionnaire until Q11 as $\text{weight (kg)}/[\text{height (m)}]^2$, and was expressed in kg/m^2 . According to WHO (World Health Organization), BMI was categorized as following: <18.5 kg/m^2 (underweight), $[18.5-25[(\text{normal})$, $[25-30[(\text{overweight})$ and ≥ 30 kg/m^2 (obesity). Self-reported hip and waist circumferences, measured according to precise instructions, were collected in the 1995 (Q4), 2002 (Q7), 2005 (Q8), 2011 (Q10) and 2014 (Q11) questionnaires. Hip circumference was defined as the largest circumference below the umbilicus, while waist circumference was defined as the smallest circumference between the base of the ribs and the largest point of the iliac crest [17]. These measures were categorized in quartiles. Waist-to-hip ratio (WHR) was computed as waist circumference/hip circumference. Abdominal obesity was assessed according to two different WHO definitions available for women: a waist circumference >88 cm or a WHR >0.85 in women [18].

Age-related body shapes and body shapes trajectories throughout life. In the first questionnaire and using the eight Sørensen body shapes, women reported which drawing best described their body shape at around the age of 8 years, at puberty, at ages 20-25, 35-40 and at recruitment (ie. at perimenopausal period) (Figure 1) [19]. These eight body shapes represented extreme thinness to obesity and were previously validated in E3N cohort [11-13, 17, 20]. For each of these age-related body shapes, we created three categories (lean, medium, and large) using a different classification according to the period of life (Table of the figure 1).



Body Shape by ages	Lean	Medium	Large
8 years	1	2	≥ 3
puberty	≤ 2	3	≥ 4
20-25 years	≤ 2	3	≥ 4
35-40 years	≤ 2	3	≥ 4
Recruitment	≤ 3	4	≥ 5

Figure 1. Classification of body shape at different ages, using Sørensen's pictograms [19]

2.4. Covariates

Educational level (< high school, up to 2 years of university, and ≥ 3 years of university), passive smoking (during childhood and/or adulthood, ever/never), physical activity (in metabolic equivalents of task, hours/week), age at menarche, number of full-term pregnancies were collected at the first or second questionnaire. Active smoking status (past, current, and never smoker), and age at menopause were collected at baseline and regularly updated. The relationship of all these covariates with the risk of RA was previously described [16, 21].

2.5. Statistical analyses

Baseline women characteristics are presented as mean (standard deviation [SD]) and in quartiles for continuous variables and n (%) for categorical variables. Woman-years for each category of exposure were estimated from the recruitment to the occurrence of RA, death, or the last completed questionnaire (up to the 2014 questionnaire) whichever occurred first.

Body shape trajectories were constructed using Nagin's approach to group-based trajectory modeling [22, 23]. This method is an application of finite mixture modeling and enabled us to define clusters of women with a similar evolution of body shape over time. Trajectories were evaluated using the censored normal model of the SAS Proc Traj. The optimal number of groups and shapes of trajectories was selected to best fit the data, as evaluated by a change in the Bayesian information criterion and the percentage of individuals included in each category. Six body-shape trajectories were finally estimated with a cubic function of age, and previously described in E3N cohort [11-13].

Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95%CI) were estimated using Cox proportional-hazards regression models with age as the time scale and stratification according to year of birth ("before 1930", "1930-1935", "1935-1940", "1940-1945", and "after 1945"). Cox regression models were first age-adjusted (model 1), then, adjusted for known risk factors of RA, i.e. active smoking, passive smoking, educational level, and BMI if applicable (model 2). Multi-adjusted models were additionally adjusted for ages at menarche, at menopause, number of full-term pregnancies [21], baseline physical activity and included anthropometric measures significantly associated with RA in models 1 and/or 2. Smoking, waist and hip circumferences, and BMI were time-dependent variables in the Cox regression models. When relevant, we performed tests for linear trend by using an ordinal score for each exposure. In addition, because smoking exposure is a major risk factor for seropositive RA, we stratified our analyses according to this exposure (passive smoking during childhood and/or active smoking during adulthood; ever vs. never).

Women with missing data for each anthropometric factor were excluded from Cox regressing models. For potential confounders, missing values, occurring in <5% of observations, were imputed to the median (continuous variables) or to the modal category (categorical variables), which has proven to be satisfactory (low risk of bias) in E3N cohort [24]. Otherwise a missing category was created.

All statistical analyses were performed using SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). All statistical tests and corresponding p-values were 2-sided. P-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Study population

78,452 women, having mean age of 49 years at recruitment, were included in the overall population, for a total follow-up of 1,865,213 women-years. 698 incident cases of RA occurred after recruitment (Figure 2). Table S1 shows the main characteristics of the population and RA cases.

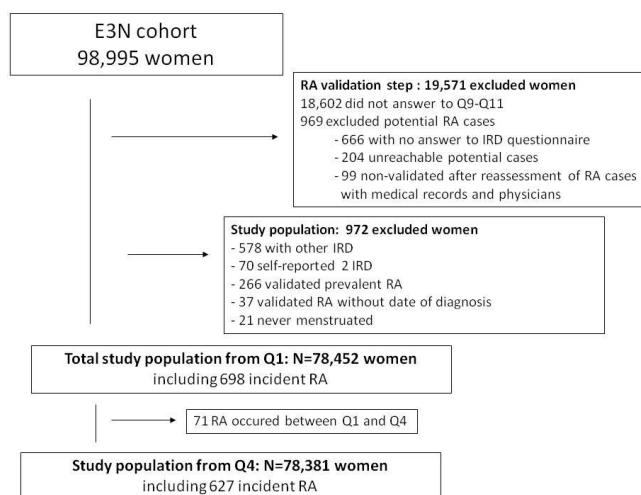


Figure 2. Study population in E3N cohort.

IRD: inflammatory rheumatic disease, RA: rheumatoid Arthritis.

3.2. RA characteristics

The mean age at RA diagnosis was 63.7 (± 9.0) years. ACPA/RF status was available for only 229 (32.8%) cases: 209 (91.2%) were seropositive and 20 (8.7%) seronegative. The mean follow-up from RA onset to the last questionnaire available was 10.1 $\pm$ 6.6 years. Treatments received for incident RA were available in 505 women (72.3%): 429 RA women received methotrexate (85%), 88 had a TNF α inhibitor (17.4%) and 39 (7.7%) other biologics (rituximab, abatacept, tocilizumab).

3.3. Associations between anthropometric measures and risk of RA

3.3.1. Obesity and abdominal obesity.

Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) was significantly associated with the risk of RA [HR=1.33 (1.0-1.8), *ptrend*=0.0263] in age adjusted model, taking normal BMI ([18.5-25[kg/m²] as Réf.ence (Table S2). This association remained after adjustment for smoking exposure [HR=1.30 (95%CI 1.0-1.7), *ptrend*=0.0445, Table S2] but was no longer significant in multi-adjusted models: as well as in the overall population [HR=1.26 (0.9-1.5), *ptrend*=0.0559], and in analyses stratified on smoking status. However, the magnitude of HR in ever smokers remained high [HR=1.35 (CI 0.9-1.9)], compared to never smokers [HR=1.15 (0.7-1.8)] (Table 1).

Abdominal obesity (waist circumference >88 cm) was significantly associated with RA in all models [HR=1.25 (1.0-1.5), *p-value*=0.0338 in multi-adjusted model] (Table S2 and table 1), independently of smoking status and BMI. The association was no longer statistically significant in stratified analyses due probably to lack of power, since HRs remained in the same range as in the overall population in ever smokers [HR= 1.32 (0.9–1.8), but was lower in never smokers [HR=1.12 (0.8–1.6)]. Abdominal obesity according to waist-to-hip circumference ratio definition was not associated with RA (Table S2).

Table 1. Hazard ratios (95% confidence intervals) for the risk of RA by BMI and abdominal obesity in multi-adjusted model (for the overall population, ever smokers and never smokers).

Body mass index (BMI in kg/m²)*									
	All population (N=78,452)			Ever smokers (N=41,816)			Never smokers (N=36,634)		
	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)
BMI<18.5	17	2,874	0.75 (0.5-1.2)	10	1,575	0.73 (0.4-1.4)	7	1,299	0.80 (0.4-1.7)
BMI=[18.5-25[	455	49,253	Réf.	266	26,091	Réf.	187	23,162	Réf.
BMI=[25-30[	171	19,690	1.10 (0.9-1.3)	97	10,448	1.10 (0.8-1.3)	74	9,242	1.10 (0.8-1.4)
BMI ≥ 30	55	5,937	1.26 (0.9-1.5)	35	3,294	1.35 (0.9-1.9)	20	2,643	1.15 (0.7-1.8)
<i>ptrend</i>			0.0559			0.0736			0.3487
Abdominal obesity (waist circumference >88 cm) *,†									
	All population (N=78,379)			Ever smokers (N=41,771)			Never smokers (N=36,608)		
	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)
No	300	34,976	Réf.	170	18,477	Réf.	128	16,530	Réf.
Yes	139	15,582	1.25 (1.0-1.5)	85	8,527	1.32 (0.9-1.8)	54	7,146	1.12 (0.8-1.6)
<i>p-value</i>			0.0338			0.0697			0.5367

HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; Réf.: Référence. Ever smokers: women exposed to tobacco during childhood and/or ever smokers; never smokers: women never exposed to tobacco during childhood and never smokers. * time-dependant variables.

†From 1994 questionnaire (Q4), updated at Q7, Q9, Q10, Q11, and according to the WHO recommended cutoff values for women: waist circumference was >88 cm (including 627 RA). Waist circumference was missing for 27,384 (34.9%).

Totals do not add up because missing values were deleted for age at the beginning of smoking among 2 women with RA (0.3%).

Multi adjusted model is stratified by year of birth and included age, smoking (past/current/never, excepted for women never exposed to smoking), passive smoking during childhood and/or adulthood (ever/never, excepted for women never exposed to smoking), educational level (<high-school, up to 2 years of university, ≥ 3 years of university), baseline physical activity in MET.h / week (in quartiles), age at menarche (<13, 13-15, ≥15 years), age at menopause (≤45, 45-53, ≥53 years), number of full-term pregnancies (≤1, 2, ≥3), body mass index from Q1 to Q11 (<18.5, [18.5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²), and abdominal obesity from Q4 to Q11 (waist circumference was >88 cm).

3.3.2. Body shapes and their trajectories.

BS at 8 years, 20-25 years and 35-40 years were not associated with the risk of RA (Table S2). Whereas, BS at puberty was associated with the risk of RA, independently of BMI and perimenopausal BS. Indeed medium BS at puberty was significantly associated with RA in all models (Tables S2 and 2), taking lean BS as Référence [HR=1.22 (1.0-1.5) in Table 2 multi-adjusted model]. In stratified analyses, this association was statistically significant only among never smokers [HR= 1.30 (1.0-1.7)], but not among ever smokers [HR=1.17 (0.9-1.5)] (Table 2). In age-adjusted model 1, there was also a significantly positive relationship between medium [HR=1.20 (1.0-1.4)], and large [HR= 1.32 (1.1-1.6)] perimenopausal BS and RA risk (*ptrend*=0.0055), taking lean BS as Référence (Table S2).

The association between large BS at perimenopause was independent of known risk factors for RA such as smoking [HR=1.30 (1.0-1.6), *ptrend*=0.0103 after adjustment on smoking status], but disappeared after adjustment for pre-diagnosis BMI [HR=1.26 (0.9-1.6), *ptrend*=0.0637] (model 2 in Table S2).

In multi-adjusted model including both BS at puberty and at perimenopause, medium BS at perimenopause was significantly associated with RA only among never smokers [HR=1.46 (1.1-1.9), lean BS as Référence]. Large BS was no longer associated with RA among never smokers probably

due to lack of power in this category, since HR remained in the same range and *ptrend* was statically significant (HR=1.45 (0.9-2.2), *ptrend*=0.0375) (Table 2).

Table 2. Hazard ratios (95% confidence intervals) for the risk of RA by Body shapes at puberty and at baseline in multi-adjusted model (for the overall population, ever smokers and never smokers).

All population (N=78,452)				Ever smokers (N=41,816)			Never smokers (N=36,634)		
	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)
Body shape at puberty									
Lean	332	40,485	Réf.	183	20,423	Réf.	148	20,062	Réf.
Medium	179	17,903	1.22 (1.0-1.5)	103	9,835	1.17 (0.9-1.5)	75	8,068	1.30 (1.0-1.7)
Large	147	15,984	1.10 (0.90-1.4)	92	9,511	1.10 (0.8-1.4)	55	6,473	1.14 (0.8-1.6)
ptrend			0.1760			0.3899			0.2358
Body shape at baseline (perimenopausal period)									
Lean	359	44,718	Réf.	220	23,804	Réf.	138	20,914	Réf.
Medium	200	20,041	1.15 (0.9-1.4)	103	10,489	0.94 (0.7-1.2)	96	9,552	1.46 (1.1-1.9)
Large	110	9,838	1.17 (0.8-1.5)	63	5,330	1.0 (0.7-1.4)	47	4,508	1.45 (0.9-2.2)
ptrend			0.1956			0.8268			0.0375

HRs: Hazard ratios; 95% CI: 95% confidence interval; Réf.: Réf.érence. Ever smokers: women exposed to tobacco during childhood and/or ever smokers; never smokers: women never exposed to tobacco during childhood and never smokers. Totals do not add up because missing values were deleted for age at the beginning of smoking among 2 women with RA (0.3%) and for body shape at puberty (n=3,422; 4.4%), and for body shape at baseline (n=3,186; 4.1%). Multi adjusted model is stratified by year of birth and included age, smoking (past/current/never, excepted for women never exposed to smoking), passive smoking during childhood and/or adulthood (ever/never, excepted for women never exposed to smoking), educational level (<high-school, up to 2 years of university, ≥ 3 years of university), baseline physical activity (in quartiles), age at menarche (<13, 13-15, ≥15 years), age at menopause (≤45, 45-53, ≥53 years), number of full-term pregnancies (≤1, 2, ≥3), baseline physical activity in MET.h / week (quartiles), both BS at puberty and BS at baseline, and body mass index from Q1 to Q11 (<18.5, [18.5-25[, [25-30[, ≥30 kg/m²).

To built BS trajectories, the study population included 77,552 women (687 incident RA), after exclusions of women with missing information on BS at all time points (n=900). Six body shape trajectories from puberty to perimenopausal period (i.e. baseline) were built and defined as: “constantly lean BS” (16.1%), “medium BS at puberty and sharp decrease in BS after puberty” (17.5%), “Large BS at puberty and decrease in BS after puberty” (25.7%), “constantly medium BS” (15.7%), “upper midrange BS” (19.3%), and “constantly large BS” (5.7%) (Table S1 and figure 3).

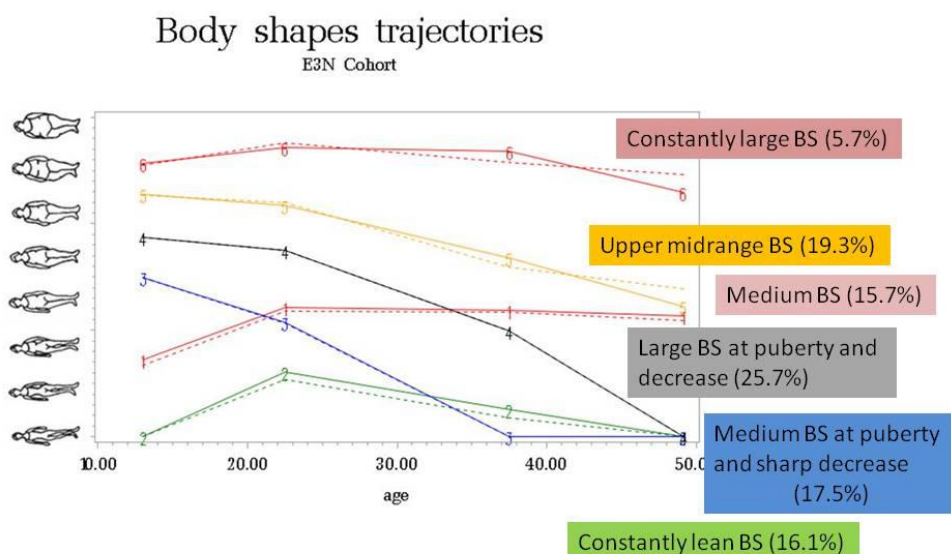


Figure 3. Trajectories of self-reported body shapes (BS) from puberty to baseline.

Taking “constantly lean” BS trajectory from puberty to perimenopausal period as Réf. erence, “constantly large” BS trajectory was significantly associated with the risk of incident RA, in age adjusted model [HR=1.42 (95% CI 1.0-2.0)] (Table S2). This association was independent of known risk factors for RA such as smoking [HR=1.40 (1.0-1.9)], but disappeared after adjustment for pre-diagnosis BMI [HR=1.31 (0.9-1.9), model 2 in Table S2], and in multi-adjusted model 3 [HR=1.29 (0.9-1.9), Table 3]. After stratification on smoking exposure, “constantly large” BS trajectory was significantly associated with RA, independently of BMI, but only among never smokers [HR=2.10 (1.2-3.6), *ptrend*=0.0248], taking “constantly lean” BS as Réf. erence (Table 3).

Table 3. Hazard ratios (95% confidence intervals) for the risk of RA by Body shapes trajectories in multi-adjusted model (for the overall population, ever smokers and never smokers).

	All population (N=77,552) ^a			Ever smokers (N=41,339)			Never smokers (N=36,221)		
	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)	RA	Non cases	HRs (95% CI)
Body shape trajectories from puberty to perimenopausal period									
Constantly lean	101	12,415	Réf.	59	6,182	Réf.	42	6,233	Réf.
Medium BS at puberty and sharp decrease	114	13,477	1.04 (0.8-1.4)	67	7,314	0.97 (0.7-1.4)	46	6,163	1.14 (0.7-1.7)
Large BS at puberty and decrease	152	19,780	1.0 (0.8-1.3)	98	10,868	1.0 (0.7-1.5)	54	8,912	0.92 (0.6-1.4)
Constantly medium	119	12,023	1.10 (0.8-1.4)	57	6,010	0.87 (0.6-1.3)	62	6,013	1.44 (0.9-2.2)
Upper midrange	150	14,826	1.18 (0.9-1.5)	91	8,103	1.07 (0.7-1.5)	58	6,723	1.33 (0.9-2.0)
Constantly large	51	4,344	1.29 (0.9-1.9)	26	2,464	0.9 (0.5-1.5)	25	1,880	2.10 (1.2-3.6)
<i>ptrend</i>			0.1243			0.9595			0.0248

HRs: hazard ratios; 95% CI: 95% confidence interval. Réf.: Réf. erence.

^a Population included 77,552 women and 687 incident RA, 900 women were excluded because of missing data on all age-related BS. Ever smokers: women exposed to tobacco during childhood and/or ever smokers; never smokers:

women never exposed to tobacco during childhood and never smokers. Two women were excluded from the stratified analyses because age at the beginning of smoking was missing. Multi adjusted model is stratified by year of birth and included age, smoking (past/current/never, excepted for women never exposed to smoking), passive smoking during childhood and/or adulthood (ever/never, excepted for women never exposed to smoking), educational level (<high-school, up to 2 years of university, ≥ 3 years of university), baseline physical activity (in quartiles), age at menarche (<13, 13–15, ≥ 15 years), age at menopause (≤ 45 , 45–53, ≥ 53 years), number of full-term pregnancies (≤ 1 , 2, ≥ 3), baseline physical activity in MET.h / week (quartiles), body mass index from Q1 to Q11 (<18.5, [18.5–25[, [25–30[, ≥ 30 kg/m²), and body shape trajectories.

4. Discussion

In this large prospective cohort of women, and for the first time, we found that anthropometric measures that reflect fat distribution variations throughout life were associated with an increased risk of incident RA, especially among participants never exposed to smoking and independently of BMI: medium BS at puberty, medium-large BS at perimenopausal period, and constantly large BS trajectory from puberty to perimenopausal period. Moreover, adulthood abdominal obesity was also associated with RA, independently to smoking exposure. Whereas obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) was not significantly associated with RA after multi-adjustments.

In numerous studies overweight or obesity has been found to be independently associated with an increased risk of RA, both in case controls [4–6] and cohort studies [7, 10, 25], excepted in the Iowa Women Health Study (no association) [8]. The positive association between obesity and RA was restricted to women or to seronegative RA in the majorities of studies [5, 10, 26]. Thus our results, restricted to women never exposed to smoking, are in line with these data, as smoking is highly associated with ACPA [1, 2]. However, in the Nurses' Health Study (NHS), elevated BMI and abdominal obesity were positively associated with seropositive RA, with a possible synergistic effect between elevated BMI and positive ACPA status on the risk of RA [7, 25, 27]. Moreover, in a cohort of pre-RA, the risk increased to 60% if smoking history and overweight were combined (2% in never smokers with normal weight) [28].

A high BMI at age 18 also increased the risk of developing RA in women followed in the NHS I and II cohorts (HR = 1.35 (1.11–1.64) compared to normal BMI = [18.5–25 [kg/m²). In these 2 cohorts the mean age of diagnosis of RA was 57.9 years in NHS I and 47.6 years in NHS II [7]. In this same study, the duration of exposure to obesity seemed to play a role, since 10 years of obesity was associated with a 37% increased risk of developing RA [7]. This corroborates our results suggesting the impact of long term fatty tissue excess early in life on the risk of subsequent RA.

In obesity, both immune cells and adipocytes infiltrate fat tissue. Adipocytes secrete high levels of some adipokines, responsible for a pro-inflammatory state [29]. As for example, leptin released by the fat tissue and thus increased in obese subjects, seems to be an important adipokine since having metabolic and immunological properties. Leptin is a mediator of both innate and acquired immune responses by its pro-inflammatory effects: proliferation of monocytes and activation of macrophages phagocytosis, production of pro-inflammatory cytokines (such as TNF α , IL-6...), stimulation of T and B cells proliferation, and inhibition of T-regulatory cells proliferation, mediator of immune tolerance [29, 30]. Interestingly, in RA patients, levels of some pro-inflammatory adipokines such as leptin, resistin, visfatin, are increased in serum, and synovial tissues [29, 31].

Another mechanism to consider is the imbalance of the gut microbiota (dysbiosis) in case of obesity, probably at least partly due to western diet rich in pro-inflammatory nutrients. Dysbiosis may alter the immunomodulatory role of the gut, with local and extra-intestinal effects on immune response [29]. Interestingly, Nguyen *et al.* found that chronic diarrhea (that may be due to dysbiosis) was associated with an increased risk of RA, among women included in E3N cohort [32].

Among women, changes in body shapes through ages were suggested to reflect pubertal growth and lifetime female hormonal changes from puberty to menopause, corresponding to the reproductive period [33]. Puberty is accompanied by a growth spurt, body composition changes, including the regional distribution of body fat. The hormonal regulation of the growth spurt and the changes in body composition depend on the release of gonadotropins, leptin, sex-steroids, and growth hormone.

Moreover estrogens levels and their receptors, as well as progestogen, play a role on the fat distribution during the reproductive period, the weight gain and the increased of visceral fat at menopause [33]. It well knows that obesity (especially abdominal obesity) reduces fertility and increases abortion risk in women, due to “low-grade inflammatory state”, functional hyperandrogenism and hyperinsulinaemia and these effects on ovarian steroidogenesis, blood concentrations and central regulations [34]. This inflammatory state, due to an excess of pro-inflammatory adipokines in obese subjects, may increase the risk of auto-immune diseases such as RA, especially in part due to a deregulation of sexual hormones in women [3, 9].

Our study has some limitations. In E3N cohort, measures of BS were self-reported, but the use of the eight Sørensen BS drawings was validated in a dedicated study [20]. In this study, the correlation between BMI and BS was 0.78. It was demonstrated that self-perception of the BS was “higher” among women who were overweight. Interestingly, women who had experienced such weight problems during adolescence had a more realistic appreciation of their current body image [20]. Our cohort included women aged 40 to 65 years at recruitment, and we considered only incident RA, thus results cannot be extrapolated to RA occurring earlier in life. Moreover, our results on anthropometric measures might not be generalizable to men, where abdominal distribution of fatty excess is the rule. Also, we were unable to analyze data by auto-antibodies status, which was unknown for most of the cohort, but we considered the smoking status, highly associated with ACPA status.

Strengths include the large cohort size, the rigorous and multi-source validation process for RA diagnoses, long follow-up period, and high response rates to questionnaires [14, 15]. The rates of missing data were generally low, and did not differ between cases and non-cases [15]. Also, with our prospective design, anthropometric measures as well as other covariates were collected rigorously and repeatedly before RA onset and thus were not subject to recall/memory bias. Moreover, some exposures could be analyzed as time-dependent variables. In addition, environmental factors, including those known to be associated with risk of RA, were considered in multivariable-adjusted models.

5. Conclusions

We report, for the first time, independent associations between RA and body shape throughout life. Medium body shape at puberty, medium-large body shape at perimenopause were associated with a moderate increased risk of RA. Also, constantly large body shape trajectory from puberty to perimenopause, among women never exposed to smoking was associated with a 2-fold increased risk of incident RA. Our results suggest role of fat tissue in the physiopathology of RA. They highlight that the fat distribution rather than overweight itself is associated with the risk of RA, especially when this “at-risk” fat distribution profile is maintained throughout life.

Author Contributions: Conceptualization, C.S. and R.S.; methodology, C.S. and R.S.; resources, C.S., Y.N., X.M., MC.BR. and R.S.; writing—original draft preparation, C.S.; writing—review and editing, C.S., Y.N., X.M., MC.BR. and R.S.; supervision, R.S.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The cohort was supported by a state grant ANR-10-COHO-0006 from the *Agence Nationale de la Recherche* within the *Investissement d’Avenir* program. This study was conducted thanks to a research grant from FOREUM Foundation for Research in Rheumatology. In addition, the validation study was conducted with the financial support from the *Société Française de Rhumatologie*.

Institutional Review Board Statement: Approval was obtained from the French National Commission for Data Protection and Individual Freedom (327346-V14) and the French Advisory Committee on Information Processing in Material Research in the Field of Health (13.794).

Informed Consent Statement: All participants signed an informed consent form at study entry

Data Availability Statement: Data are available upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors are indebted to all participants for their continued participation. The authors would like to thank Pascale Gerbouin-Rerolle, Maxime Valdenaire and Roselyn Rima Gomes for their help on data management. The present work was performed using data from the Inserm E3N cohort and support from the MGEN, Gustave Roussy, and the *Ligue contre le Cancer* for setting up and maintaining the cohort.

Conflicts of Interest The authors declare no conflict of interest.

Références

1. Klareskog L; Stolt P; Lundberg K; et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* **2006**, 54, 38-46.
2. Linn-Rasker SP; van der Helm-van Mil AH; van Gaalen FA; et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLADRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* **2006**, 65, 366–71.
3. Harpsøe MC; Basit S; Andersson M; et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol.* **2014**, 43, 843-55.
4. Symmons DP; Bankhead CR; Harrison BJ; et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* **1997**, 40, 1955-61.
5. Pedersen M; Jacobsen S; Klarlund M; et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* **2006**, 8, R133.
6. Wesley A; Bengtsson C; Elkan AC; et al.; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* **2013**, 65, 107-12.
7. Lu B; Hiraki LT; Sparks JA; et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* **2014**, 73, 1914-22.
8. Cerhan JR ; Saag KG ; Criswell L ; et al. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *J Rheumatol.* **2002**, 29, 246-54.
9. Crowson CS; Matteson EL; Davis JM 3rd; Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* **2013**, 65, 71-7.
10. Linauskas A; Overvad K; Symmons D; et al. Body Fat Percentage, Waist Circumference, and Obesity As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Danish Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* **2019**, 71, 777-786.
11. Fagherazzi G; Guillas G; Boutron-Ruault MC; et al. Body shape throughout life and the risk for breast cancer at adulthood in the French E3N cohort. *Eur J Cancer Prev.* **2013**, 22, 29-37.
12. Perquier F; Lasfargues A; Mesrine S; et al. Body-size throughout life and risk of depression in postmenopausal women: findings from the E3N cohort. *Obesity (Silver Spring).* **2014**, 22, 1926-34.
13. Fagherazzi G; Vilier A; Affret A; et al. The association of body shape trajectories over the life course with type 2 diabetes risk in adulthood: a group-based modeling approach. *Ann Epidemiol.* **2015**, 25, 785-7.
14. Clavel-Chapelon F ; van Liere MJ ; Giubout C ; et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* **1997**, 6, 473–8.
15. Nguyen Y ; Salliot C ; Gusto G ; et al. Improving accuracy of self-reported diagnoses of rheumatoid arthritis in the French prospective E3N-EPIC cohort: a validation study. *BMJ Open.* **2019**, 9:e033536.
16. Seror R; Henry J; Gusto G; et al. Passive Smoking In Childhood Increases The Risk Of Developing Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* **2019**, 58, 1154-1162.
17. Kvaskoff M; Bijon A; Mesrine S; et al. Anthropometric features and cutaneous melanoma risk: a prospective cohort study in French women. *Cancer Epidemiol.* **2014**, 38, 357-63.
18. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation: Geneva, 8–11 December 2008. Geneva: World Health Organization; **2011**.
19. Sorensen TI; Stunkard AJ; Teasdale TW; Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes* **1983**, 7, 115e22.

20. Tehard B; van Liere MJ; Com NC; Clavel-Chapelon F. Anthropometric measurements and body silhouette of women: validity and perception. *J Am Diet Assoc* **2002**,102,1779e84.
21. Salliot C; Nguyen Y; Gusto G; et al. Female hormonal exposures and risk of rheumatoid arthritis in the French E3N-EPIC cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. **2021**, 60, 4790-4800.
22. Nagin D. Analyzing developmental trajectories: a semiparametric, group based approach. *Psychol Methods* **1999**, 4, 139e57.
23. Jones B; Nagin D. Advances in group-based trajectory modeling and an SAS procedure for estimating them. *Sociol Methods Res* **2007**, 35, 542.
24. Garcia-Acosta S; Clavel-Chapelon F. Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. **1999**, 47, 515-23.
25. Marchand NE ; Sparks JA ; Tedeschi SK ; et al. Abdominal Obesity in Comparison with General Obesity and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis in Women. *J Rheumatol*. **2021**, 48, 165-173.
26. Lahiri M; Luben RN; Morgan C; et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register--the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis*. **2014**, 73, 219-26.
27. Tedeschi SK; Cui J; Arkema EV; et al. Elevated BMI and antibodies to citrullinated proteins interact to increase rheumatoid arthritis risk and shorten time to diagnosis: A nested case-control study of women in the Nurses' Health Studies. *Semin Arthritis Rheum*. **2017**, 46, 692-698.
28. de Hair MJ; Landewé RB; van de Sande MG; et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. **2013**, 72, 1654-8.
29. Versini M; Jeandel PY; Rosenthal E; Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. **2014**, 13, 981-1000.
30. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, Mera A, Lago F, Gómez R, Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol*. **2017** ;13:100-109.
31. Francisco V; Ruiz-Fernández C; Pino J; et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. **2019**, 165, 196-206.
32. Nguyen Y, Mariette X, Salliot C, Gusto G, Boutron-Ruault MC, Seror R. Chronic diarrhoea and risk of rheumatoid arthritis: findings from the French E3N-EPIC Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)*. **2020**;59:3767-3775.
33. Rogol AD; Roemmich JN; Clark PA. Growth at puberty. *J Adolesc Health* **2002**, 31(6 Suppl.), 192-200.
34. Pasquali R; Pelusi C; Genghini S; et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. **2003**, 9, 359-72.

SD: standard deviation, BS: body shape, MET.h / week: metabolic equivalents of task, hours per week.

^a Population included 77,552 women and 687 incident RA, 900 women were excluded because of missing data on all age-related BS. ^{*}Time dependent variables from Q1 to Q11. [°] From 1994 questionnaire (Q4) included 78,381 women with 627 RA, in quartiles. [†]From 1994 questionnaire (Q4) and according to World Health Organization (WHO) recommended cutoff value: waist circumference >88 cm for women. [§]From 1994 questionnaire (Q4), according to the WHO cutoff value for abdominal obesity: waist-to-hip ratio >0.85 for women.

Table S1: Baseline characteristics of study population

		All (N=78,452)	Incident RA (N=698)
Age at baseline (in years)	Mean ($\pm$ SD)	49.0 ($\pm$ 6.4)	49.0 ($\pm$ 6.2)
Year of birth	Before 1930	4,877 (6.2)	39 (55.9)
	1930-1935	9,421 (12.0)	14 (2)
	1935-1940	15,025 (19.1)	146 (21)
	1940-1945	19,600 (25.0)	191 (27.4)
	After 1945	29,528 (37.7)	208 (29.8)
Smoking status*	Current	11,120 (14.2)	120 (17.2)
	Never	42,394 (54.0)	350 (50.1)
	Past	24,938 (31.8)	228 (32.7)
Passive smoker during childhood and/or adulthood			
	No	32,216 (41.1)	256 (36.7)
	Yes	46,236 (58.9)	442 (63.3)
Physical activity (MET.h / week)	Mean (SD)	42.9 ($\pm$ 20.9)	43.2 ($\pm$ 21.1)
Educational level	< High School	11,693 (15.0)	125 (17.9)
	Up to 2 level university	39,639 (50.5)	351 (50.3)
	$\geq$ 3 level university	27,120 (34.6)	222 (31.8)
REPRODUCTIVE FACTORS			
Age at menarche	Mean ($\pm$ SD)	12.8 ($\pm$ 1.4)	12.7 ($\pm$ 1.4)
Number of full-term pregnancies	Mean ($\pm$ SD)	2.0 ($\pm$ 1.1)	1.9 ($\pm$ 1.1)
Menopausal status at baseline	No	48,092 (61.3)	393 (1)
	Yes	30,360 (38.7)	305 (1)
Age at menopause among menopausal women at baseline (in years) (N=30,360)			
	Mean ($\pm$ SD)	48.9 ($\pm$ 4.6)	48.2 ($\pm$ 5.0)
ANTHROPOMETRIC MEASURES		All (N=78,452)	Incident RA (N=698)
Body shape at 8 years	Lean	40,023 (51.0)	364 (52.1)
	Medium	15,578 (19.8)	126 (18.0)
	Large	18,234 (23.2)	156 (22.3)
	Missing	4,617 (5.9)	52 (7.4)
Body shape at puberty	Lean	40,817 (52.0)	332 (47.5)
	Medium	18,082 (23.0)	179 (25.6)
	Large	16,131 (20.6)	147 (21.0)
	Missing	3,422 (4.4)	40 (5.7)
Body shape at 20-25 years	Lean	39,663 (50.5)	345 (49.4)
	Medium	25,615 (32.6)	215 (30.8)
	Large	10,650 (13.6)	108 (15.5)
	Missing	2,524 (3.2)	30 (4.3)

ANTHROPOMETRIC MEASURES		All (N=78,452)	Incident RA (N=698)
Body shape at 35-40 years	Lean	24,570 (31.3)	184 (26.4)
	Medium	32,289 (41.2)	266 (38.1)
	Large	18,958 (24.2)	215 (30.8)
	Missing	2,635 (3.3)	33 (4.7)
Body Shape at baseline	Lean	45,077 (57.5)	359 (51.4)
	Medium	20,241 (25.8)	200 (28.6)
	Large	9,948 (12.7)	110 (15.7)
	Missing	3,186 (4.1)	29 (4.1)
Trajectories of body shape over the life course (from puberty to perimenopause) ^α			
	Constantly lean BS	12,516 (16.1)	101 (14.7)
	Medium BS at puberty/sharp decrease in BS after puberty	13,591 (17.5)	114 (16.6)
	Large BS at puberty/decrease in BS after puberty	19,932 (25.7)	152 (22.1)
	Constantly medium BS	12,142 (15.7)	119 (17.3)
	Upper midrange BS	14,976 (19.3)	150 (21.8)
	Constantly large BS	4,395 (5.7)	51 (7.4)
Baseline Body mass index (kg/m ²)*	< 18.5	3,280 (4.2)	27 (3.8)
	[18.5-25[	62,693 (79.9)	540 (77.3)
	[25-30[	10,455 (13.3)	111 (15.9)
	≥ 30	2,024 (2.6)	24 (3.4)
Waist circumference (cm) ^δ	<70	13,048 (16.6)	108 (16.9)
	[70-75]	19,317 (24.6)	130 (20.4)
	]75-80]	11,996 (15.3)	90 (14.1)
	>80	14,028 (17.9)	123 (19.3)
	Missing	19,992 (25.5)	176 (27.6)
Hip circumference (cm) ^δ	<91	13,049 (16.6)	128 (20.1)
	[91-96]	17,942 (22.9)	98 (15.4)
	]96-101]	13,116 (16.7)	98 (15.4)
	>101	14,205 (18.1)	125 (19.6)
	Missing	20,070 (25.6)	178 (27.9)
Abdominal obesity according to waist circumference [†]			
	No	53,330 (68.0)	405 (63.6)
	Yes	5,059 (6.4)	46 (7.2)
	Missing	19,992 (25.5)	176 (27.6)
Abdominal obesity according to the waist-to-hip circumference ratio ^β			
	No	51,592 (65.8)	395 (62.0)
	Yes	6,606 (8.4)	53 (8.3)
	Missing	20,183 (25.7)	179 (28.1)

Titre : Etude des associations entre expositions hormonales féminines, mesures anthropométriques et le risque de polyarthrite rhumatoïde dans la cohorte E3N

Mots clés : polyarthrite rhumatoïde, épidémiologie, facteur de risque, hormones, anthropométrie

Résumé : La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale de physiopathologie complexe, où l'interaction entre agents environnementaux et facteurs génétiques est susceptible de déclencher l'auto-immunité. A ce jour, seul le tabac, chez des patients génétiquement prédisposés, a été rapporté comme associé de façon reproductible au risque de PR. Bien que l'implication des hormones féminines soit vraisemblable, au vu des taux d'incidence plus élevés chez la femme que chez l'homme, les données de la littérature sont discordantes. Différentes études rapportent aussi une association entre excès pondéral et risque de PR le plus souvent séronégative et chez la femme. Dans ces études, seul l'indice de masse corporelle est utilisé, bien qu'il ne représente pas la répartition du tissu adipeux qui semble être un élément plus important que l'excès de masse grasse lui-même. Les objectifs de ce projet doctoral étaient d'étudier les associations entre les expositions hormonales, les mesures anthropométriques et le risque de PR dans la cohorte prospective française E3N comptant 98 995 femmes dont 698 PR incidentes.

Nos résultats suggèrent qu'un haut niveau d'expositions cumulées aux hormones féminines endogènes et exogènes tout au long de la vie des femmes est inversement associé au risque de survenue d'une PR après la ménopause. Une trajectoire de silhouette constamment large de la puberté jusqu'à la péri-ménopause est associée à une augmentation de risque de PR chez les femmes non exposées au tabac.

Ce projet a ainsi permis d'affiner les connaissances sur les impacts des expositions hormonales féminines cumulées et de la répartition du tissu adipeux sur le risque de PR. Nos résultats soutiennent aussi l'hypothèse selon laquelle les expositions, survenant tôt dans la vie, cumulées et persistantes sont impliquées dans la physiopathologie de la PR. Ces nouvelles données sur la distribution du tissu adipeux à des périodes charnières de la vie reproductive des femmes (puberté et ménopause) mettent en lumière les relations complexes entre fonctions adipocytaires, hormones sexuelles et réponses immunitaires.

Title : Study of associations between female hormonal exposures, anthropometric measures and risk of rheumatoid arthritis in E3N cohort

Keywords : rheumatoid arthritis, epidemiology, risk factor, hormonal exposures, anthropometric measures

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a rheumatic disease with a complex pathophysiology. Both environmental and genetic factors are thought to interact in the pathogenesis by triggering autoimmunity. To date, only smoking has been reproducibly reported as a risk factor for RA, particularly in genetically prone patients. Although the implication of female hormones in the pathogenesis of RA is supported by an incidence rate higher in women than in men, published data remain controversial. Several studies report that overweight/obesity is associated with RA especially seronegative and in women. In all these studies, body mass index has been the preferred measure of body fat, although it does not reflect fat distribution and visceral fat. The objectives of this doctoral project were to assess the associations between endogenous and exogenous hormonal exposures, anthropometric measures and risk of RA in the E3N

French prospective cohort of 98,995 women included 698 incident RA. Our results suggest that a high level of cumulative exposures to endogenous and exogenous female hormones throughout life is associated with a decreased risk of RA in post-menopausal women. A body shape trajectory constantly large from puberty to peri-menopause is associated with an increased risk of RA in women never exposed to smoking.

This project has thus highlighted other exposures associated with the risk of RA. Our results support the hypothesis that cumulative exposures, occurring early in life and persistent, are involved in the pathophysiology of RA. These new data on the distribution of adipose tissue at the pivotal periods of women's reproductive life (puberty and menopause) emphasize the complex relationships between adipocyte functions, sex hormones and immune responses.