

Université de Montréal

**Comparaison de la pression artérielle, des mécanismes régulateurs de la pression artérielle et des fonctions cognitives chez les femmes physiquement actives en pré- et post-ménopause.**

Par  
*Amélie Debray*

Département de médecine, Faculté de médecine, Université de Montréal

Et

Faculté des Sciences du Sport, Université de Poitiers

Thèse de doctorat effectuée en cotutelle présentée en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae doctor* (Ph. D) en Sciences Biomédicales, option Sciences du Vieillissement.

ET

Pour l'obtention du Grade de docteur en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Décembre 2021

© Amélie Debray, 2021

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Et

École Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Cette thèse intitulée :

**Comparaison de la pression artérielle, des mécanismes régulateurs de la pression artérielle et des fonctions cognitives chez les femmes physiquement actives en pré- et post-ménopause.**

Présentée et soutenue à l'Université de Poitiers par :  
Amélie Debray

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Nathalie Boisseau, présidente-rapporteur (Université Clermont-Auvergne, France)

Agnès Vinet-Jullian, rapporteur (Université d'Avignon, France)

Laurent Bosquet, directeur de recherche (Université de Poitiers, France)

Louis Bherer directeur de recherche (Université de Montréal, Canada)

Carina Enea, co-directeur de recherche (Université de Poitiers, France)

Daniel Gagnon, co-directeur de recherche (Université de Montréal, Canada)

Patrice Brassard, examinateur externe (Université Laval, Canada)

Pascale Mauriège, examinateur externe (Université Laval, Canada)

# Résumé

---

De nombreuses études se sont intéressées aux effets délétères de la ménopause dans l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de troubles cognitifs. La chute des concentrations en hormones sexuelles liée à la ménopause impacte la pression artérielle, premier acteur responsable dans l'augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires et des troubles cognitifs. Dans la population masculine, l'activité physique et ses effets notamment hypotenseurs apparaissent comme une stratégie non pharmacologique hautement efficace dans le maintien de la santé cardiovasculaire et cognitive. En revanche, les effets bénéfiques d'un mode de vie physiquement actif sur la pression artérielle, la santé vasculaire et la santé cognitive ne sont pas encore globalement admis chez les femmes post-ménopausées.

Par conséquent, l'objectif de cette thèse était d'étudier l'impact de la ménopause sur la pression artérielle, les facteurs qui la régulent et les fonctions cognitives chez des femmes physiquement actives. A partir de la littérature existante, nous avons formulé l'hypothèse générale que la pression artérielle et les fonctions cognitives seraient préservées chez femmes post-ménopausées (stade +1 de la classification STRAW+10) physiquement actives ( $\geq 150$  min/sem d'activité physique à intensité modérée ou  $\geq 75$  min/sem d'activité physique à intensité vigoureuse) par rapport à des femmes pré-ménopausées (stade -3 de la classification STRAW+10) physiquement actives. Nous avons également formulé l'hypothèse que les marqueurs de santé vasculaires seraient préservés chez ces femmes post-ménopausées physiquement actives par rapport au groupe de femmes pré-ménopausées physiquement actives. Une revue de littérature et deux études transversales ont été réalisées pour vérifier ces hypothèses.

Notre revue de littérature a mis en évidence :

- L'effet de la privation d'hormones sexuelles sur les mécanismes physiologiques impliqués dans l'augmentation de la pression artérielle à la ménopause.
- L'effet bénéfique de l'activité physique dans la prévention et le traitement de l'hypertension chez les femmes ménopausées.
- Les limites actuelles de la littérature scientifique quant aux effets bénéfiques de l'activité physique sur les mécanismes physiologiques régulant la pression artérielle.

Nos études expérimentales ont permis de conclure que :

- Les femmes post-ménopausées physiquement actives ont des valeurs moyennes de pressions artérielles (systolique et diastolique) et des marqueurs vasculaires (rigidité artérielle, fonction endothéliale, sensibilité du baroréflexe) préservés par rapport aux femmes pré-ménopausées physiquement actives.
- Ces mêmes femmes post-ménopausées physiquement actives performant aussi bien que leurs homologues pré-ménopausées aux tests cognitifs évaluant la vitesse de traitement et les fonctions exécutives notamment pour les composantes inhibition et alternance. En revanche, elles performant moins bien que le groupe pré-ménopausées pour les tests évaluant la mémoire de travail.

Cette thèse montre donc que d'être physiquement actif a des effets positifs sur la pression artérielle et les fonctions vasculaires des femmes en début de ménopause. Cependant cela ne permet pas de limiter totalement la baisse de la performance cognitive, notamment dans les domaines cognitifs évaluant les fonctions exécutives (mémoire de travail). Nous concluons que d'être physiquement actif permet de compenser certaines conséquences vasculaires, mais pas certaines conséquences cognitives associées à la transition ménopausique.

**Mots clés :** rigidité artérielle, fonction endothéliale, baroréflexe, performance cognitive, activité physique, mémoire de travail, inhibition, alternance, santé des femmes

# Abstract

---

Numerous studies have focused on the deleterious effects of menopause that result in a greater risk of cardiovascular diseases and cognitive disorders. The fall in sex hormone concentrations associated with menopause increases blood pressure, which is the main factor involved in the increased prevalence of cardiovascular diseases and cognitive disorders. In males, the hypotensive effects of physical activity are a highly effective non-pharmacological strategy for maintaining cardiovascular and cognitive health. In contrast, the beneficial effects of a physically active lifestyle on blood pressure, vascular health, and cognitive health are not yet generally accepted in post-menopausal females.

Therefore, the aim of this thesis was to study the effect of menopause on blood pressure, its regulating factors and cognitive function in physically active females. Based on the existing literature, we formulated the general hypothesis that blood pressure and cognitive functions would be preserved in physically active ( $\geq 150$  min/week of moderate intensity physical activity or  $\geq 75$  min/week of vigorous intensity physical activity) post-menopausal females (stage +1 of the STRAW+10 classification) compared with physically active pre-menopausal females (stage -3 of the STRAW+10 classification). We also hypothesized that markers of vascular health would be preserved in the physically active post-menopausal group compared with the physically active pre-menopausal group. A literature review and 2 cross-sectional studies were performed to test these hypotheses.

Our literature review highlighted:

- The effect of sex hormone deprivation on the physiological mechanisms involved in increased blood pressure during menopause.

- The beneficial effect of physical activity in the prevention and treatment of hypertension in post-menopausal females.
- The current knowledge gaps of the scientific literature regarding the beneficial effects of physical activity on the physiological mechanisms regulating blood pressure.

Our experimental studies concluded that:

- Physically active post-menopausal females have preserved mean values of systolic and diastolic blood pressures and physiological mechanisms involved in blood pressure regulation (arterial stiffness, endothelial function, baroreflex sensitivity) compared with physically active pre-menopausal females.
- Physically active post-menopausal females perform as well as their pre- menopausal counterparts in cognitive tests evaluating processing speed and executive functions, particularly for the inhibition and alternation components. However, they performed worse than the pre-menopausal group on tests assessing working memory.

Taken together this thesis shows that being physically active has positive effects on blood pressure and vascular function in early post-menopausal females. However, a physically active lifestyle does not completely limit the decline in cognitive performance, especially in cognitive domain assessing executive functions (working memory). We conclude that being physically active compensates for some vascular consequences, but not all cognitive consequences associated with the menopausal transition.

**Keywords:** arterial stiffness, endothelial function, baroreflex, cognitive performance, physical activity, working memory, inhibition, alternation, women's health, primary prevention

# Table des matières

---

Résumé .....	i
Abstract .....	iii
Liste des figures .....	viii
Liste des tableaux .....	xi
Liste des abbréviations.....	xii
Remerciements .....	xiv
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE I. REVUE DE LITTÉRATURE</b> .....	<b>5</b>
<b>I. La Ménopause</b> .....	<b>6</b>
<b>I.1. Chronologie de la ménopause</b> .....	<b>6</b>
I.1.1. La vie reproductive (pré-ménopause) .....	7
I.1.2. La péri-ménopause .....	9
I.1.3. La ménopause et la post-ménopause.....	9
<b>I.2. Symptomatologie de la ménopause</b> .....	<b>11</b>
I.2.1. Symptômes à court terme.....	11
I.2.2. Les principaux symptômes à long terme .....	11
<b>I.3. En résumé</b> .....	<b>14</b>
<b>II. Conséquences cardiovasculaires</b> .....	<b>15</b>
<b>II.1. Élévation de la pression artérielle</b> .....	<b>15</b>
<b>II.2. Ménopause, stress oxydatif et inflammation</b> .....	<b>18</b>
II.2.1. Ménopause et stress oxydatif.....	19
II.2.2. Inflammation .....	19
II.2.3. En résumé .....	21
<b>II.3. Ménopause et vieillissement vasculaire</b> .....	<b>21</b>
II.3.1. Ménopause et fonction endothéliale .....	21
II.3.2. Augmentation de la rigidité artérielle .....	28
<b>II.4. Ménopause et déséquilibre du système nerveux autonome</b> .....	<b>32</b>
II.4.1. Généralités et définition.....	32
II.4.2. En résumé .....	38
<b>II.5. Le système rénine angiotensine aldostérone</b> .....	<b>38</b>
II.5.1. Généralités et définition.....	38
II.5.2. Effets de la ménopause .....	40
II.5.3. En résumé .....	41
<b>II.6. Hormonothérapie et fonction cardiovasculaire</b> .....	<b>41</b>
<b>II.7. Résumé des conséquences cardiovasculaires de la ménopause</b> .....	<b>43</b>
<b>III. Conséquences cognitives de la ménopause</b> .....	<b>44</b>
<b>III.1. Généralités et définitions</b> .....	<b>44</b>

III.1.1. Les fonctions cognitives.....	44
III.1.2. La mémoire épisodique .....	45
III.1.3. La vitesse de traitement.....	46
III.1.4. Les fonctions exécutives .....	46
III.1.5. L'organisation cérébrale des fonctions exécutives.....	48
III.1.6. En résumé .....	49
<b>III.2. Les hypothèses de la baisse de la performance cognitive.....</b>	<b>49</b>
III.2.1. L'hypothèse hormonale.....	49
III.2.2. L'hypothèse vasculaire.....	54
<b>III.3. Hormonothérapie et fonctions cognitives .....</b>	<b>58</b>
<b><i>IV. Activité physique et ménopause .....</i></b>	<b><i>59</i></b>
<b>IV.1. Activité physique et pression artérielle de repos.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.2. Activité physique, stress oxydatif et inflammation .....</b>	<b>61</b>
IV.2.1. Activité physique et stress oxydatif .....	61
IV.2.2. Activité physique et inflammation.....	61
IV.2.3. En résumé.....	62
<b>IV.3. Activité physique et remodelage vasculaire.....</b>	<b>63</b>
IV.3.1. Activité physique et fonction endothéliale.....	63
IV.3.2. Exercice physique et rigidité artérielle.....	65
<b>IV.4. Activité physique et baroréflexe .....</b>	<b>68</b>
<b>IV.5. Activité physique et SRAA.....</b>	<b>68</b>
<b>IV.6. Activité physique et cognition .....</b>	<b>69</b>
<b><i>V. Résumé général de la revue de littérature .....</i></b>	<b><i>73</i></b>
<b><i>PARTIE II. CADRE EXPERIMENTAL .....</i></b>	<b><i>74</i></b>
<b><i>I. OBJECTIFS SCIENTIFIQUES ET HYPOTHESES.....</i></b>	<b><i>76</i></b>
<b><i>II. METHODOLOGIE GENERALE .....</i></b>	<b><i>78</i></b>
<b>II.1. Approbation du comité d'éthique.....</b>	<b>78</b>
<b>II.2. Caractéristiques de la population .....</b>	<b>78</b>
<b>II.3. Protocole général.....</b>	<b>79</b>
<b>II.4. Mesures .....</b>	<b>80</b>
II.4.1. Mesure principale .....	80
II.4.2. Mesures cardiovasculaires .....	81
II.4.3. Les symptômes de la ménopause.....	86
II.4.4. Fonctions cognitives .....	86
<b><i>III. CONTRIBUTIONS PERSONNELLES .....</i></b>	<b><i>92</i></b>
<b>III.1. REVUE NARATIVE.....</b>	<b>92</b>
<b>III.2. Etude Expérimentale 1 .....</b>	<b>133</b>
<b>III.3. ETUDE Expérimentale 2 .....</b>	<b>145</b>
<b><i>PARTIE III. DISCUSSION GENERALE.....</i></b>	<b><i>174</i></b>
<b><i>I. Ménopause, activité physique et pression artérielle.....</i></b>	<b><i>176</i></b>

<i>II. Ménopause, activité physique et mécanismes régulateurs.....</i>	<i>179</i>
<b>II.1. Rigidité artérielle.....</b>	<b>179</b>
<b>II.2. Fonction endothéliale .....</b>	<b>180</b>
<b>II.3. Baroréflexe.....</b>	<b>180</b>
<i>III. Ménopause, activité physique et fonctions cognitives.....</i>	<i>182</i>
<b>III.1. Fonctions exécutives .....</b>	<b>182</b>
<b>III.2. Les symptômes de la ménopause .....</b>	<b>183</b>
<b>III.3. Mémoire épisodique .....</b>	<b>184</b>
<b>III.4. Vitesse de traitement .....</b>	<b>184</b>
<i>IV. Limites.....</i>	<i>186</i>
<i>V. Implications cliniques et perspectives.....</i>	<i>188</i>
<b>Partie IV. CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>189</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>192</b>

# Liste des figures

---

<b>Figure 1 :</b> Mécanismes selon lesquels la ménopause favorise le développement des maladies cardiovasculaire et des trouble cognitifs. ....	4
<b>Figure 2 :</b> Le système de classification du vieillissement reproductif féminin STRAW+10, adapté de (Harlow et al., 2012) et repris par (El Khoudary et al., 2020) .....	7
<b>Figure 3 :</b> L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.....	8
<b>Figure 4 :</b> Mécanismes selon lesquels la ménopause induit l'augmentation de la pression artérielle et des MCV. ....	18
<b>Figure 5 :</b> Différences sexuelles dans le déclin de la fonction endothéliale lié à l'âge. ....	22
<b>Figure 6 :</b> Représentation des médiateurs contribuant à la réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) et au dysfonctionnement endothélial lors de la ménopause. ....	25
<b>Figure 7 :</b> Mécanismes d'action des œstrogènes ( $17\beta$ -œstradiol) conduisant à la synthèse de monoxyde d'azote (NO) (Gliemann et al., 2020).....	26
<b>Figure 8 :</b> Représentation des médiateurs contribuant à l'augmentation de la rigidité artérielle à la ménopause .....	31
<b>Figure 9 :</b> Schéma général de la régulation de la pression artérielle par la boucle du baroréflexe, adapté de (Marieb & Hoehn, 2013).....	33
<b>Figure 10 :</b> Rôle de l'activité nerveuse sympathique musculaire (ANSM) dans le maintien des résistances vasculaires (R) et de la pression artérielle au repos (PAM).....	36
<b>Figure 11 :</b> Représentation des composantes cardiaque et sympathique du baroréflexe artérielle.....	37
<b>Figure 12 :</b> Représentation du système rénine angiotensine aldostérone « classique ». <i>ECA</i> , <i>enzyme de conversion de l'angiotensine</i> ; <i>ADH</i> , <i>hormone antidiurétique</i> .....	39

<b>Figure 13</b> : Effets de la carence en œstrogènes sur les mécanismes de régulation de la pression artérielle.....	43
<b>Figure 14</b> : Représentation schématique du modèle de la mémoire (adapté d’Atkinson et Shiffrin, 1968).....	45
<b>Figure 15</b> : Représentation des lobes cérébraux et des fonctions cognitives principales associées chez un sujets sain. ....	48
<b>Figure 16</b> : Mécanismes d’action conduisant à la baisse des performances cognitives lors de la ménopause et à l’inverse, effets des œstrogènes selon l’hypothèse hormonale.....	53
<b>Figure 17</b> : Schématisation des événements cellulaires et moléculaires reliant la pénétration de la pression pulsée dans la microcirculation cérébrale et le développement du déclin cognitif	57
<b>Figure 18</b> : Effets de l’activité physique sur la fonction endothéliale selon « l’exercise timing hypothesis ».....	64
<b>Figure 19</b> : Effets de l'activité physique sur la rigidité artérielle chez les femmes post-ménopausées.....	67
<b>Figure 20</b> : Effets potentiels bénéfiques de l’exercice sur la cognition selon les mécanismes vasculaires et hormonaux. ....	72
<b>Figure 21</b> : Représentation du protocole .....	80
<b>Figure 22</b> : Mesure ambulatoire de la pression artérielle (issue de Techmed 2019).....	81
<b>Figure 23</b> : Mesure de la dilatation médiée par le flux de l’artère brachiale. ....	82
<b>Figure 24</b> : Image du système SphygmoCor® (MDS Cardio 2019).....	83
<b>Figure 25</b> : Image du système Finapres®.....	84
<b>Figure 26</b> : Protocole du test modifié de Balke.....	85
<b>Figure 27</b> : Représentation de l’accéléromètre.....	85
<b>Figure 28</b> : Le questionnaire « Menopause Rating Scale ».....	86
<b>Figure 29</b> : Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	87

<b>Figure 30</b> : Le Trail Making Test parties A (à gauche) et B (à droite). .....	87
<b>Figure 31</b> : Le Stroop informatisé. ....	88
<b>Figure 32</b> : Le N-BACK Neuropeak. ....	89
<b>Figure 33</b> : Le Digit Symbole Substitution Test .....	90
<b>Figure 34</b> : Le Test EMPAN. ....	91
<b>Figure 35</b> : Questionnaires d'anxiété (à gauche) et de dépression (à droite).....	91

# Liste des tableaux

---

<b>Tableau 1 :</b> Tableau référence des concentrations hormonales plasmatiques chez la femme selon les phases du cycle menstruel et lors de la ménopause.....	10
<b>Tableau 2 :</b> Tableau récapitulatif des effets des œstrogènes, de la ménopause et de l'activité physique sur les marqueurs cardiovasculaires et cognitifs chez la femme. ....	73
<b>Tableau 3 :</b> Caractéristiques des participantes .....	79

# Liste des abbréviations

---

<b>AGEs</b>	Produits finaux de la glycation avancés
<b>AMH</b>	Hormone anti müllérienne
<b>ANSM</b>	Activité nerveuse musculaire sympathique
<b>DHEA</b>	Dehydroépiandrosterone
<b>DSST</b>	Digit symbole substitution test
<b>DT2</b>	Diabète de type 2
<b>ECA</b>	Enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>ELITE</b>	Early versus Late intervention Trial with Estradiol
<b>ERO</b>	Espèce réactive de l'oxygène
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FMD</b>	Flow mediated dilation (dilatation médiée par le flux)
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone (Hormone folliculo-stimulante)
<b>GnRH</b>	Hormone gonado libérine
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMC</b>	Indice de masse musculaire
<b>KEEPS</b>	Kronos Early Estrogen Prevention Study
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone (Hormone lutéinisante)
<b>MCV</b>	Maladies cardiovasculaires
<b>METs</b>	Équivalent métabolique
<b>MMPs</b>	Metalloprotéinases
<b>MoCA</b>	Montreal Cognitive Assessment
<b>NADPH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>PAD</b>	Pression artérielle diastolique
<b>PAM</b>	Pression artérielle moyenne
<b>PAS</b>	Pression artérielle systolique
<b>PP</b>	Pression pulsée
<b>R</b>	Résistances vasculaires
<b>RAVLT</b>	Rey Auditory-Verbal Learning Test (test des 15 mots de Rey)
<b>SBRc</b>	Sensibilité du baroréflexe cardiaque

<b>SHBG</b>	Sex hormone binding protein
<b>SNA</b>	Système nerveux autonome
<b>SRAA</b>	Système rénine angiotensine aldostérone
<b>STRAW</b>	Stage of Reproductive Aging Workshop
<b>SWAN</b>	Accros the Nation
<b>THS</b>	Traitement hormonal de substitution
<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor
<b>VOPcf</b>	Vélocité de l'onde de pouls carotido-fémorale
<b>WHI</b>	Women's Health Initiative Study

# Remerciements

---

Mes premiers remerciements d'adresseront à mes quatre directeurs de recherche. Je remercie chaleureusement la Dre. Carina Enéa et les professeurs Laurent Bosquet, Daniel Gagnon et Louis Bherer. Merci de votre confiance et de votre soutien depuis le début de ce projet. Ce fut enrichissant de grandir à vos côtés. Merci de votre écoute, de vos conseils précieux et surtout de votre disponibilité. Je vous en serai toujours très reconnaissante.

Je remercie les professeurs. Agnès Vinet-Jullian et Nathalie Boisseau d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie également les professeurs. Pascale Mauriège et Patrice Brassard de faire partie de ce jury. Merci de votre intérêt pour ce projet. J'en suis très honorée.

Je remercie tous les enseignants-chercheurs du laboratoire **MOVE**. Merci de vos conseils et d'avoir contribué au bon déroulement de cette thèse, depuis l'accueil des premiers jours jusqu'à la soutenance finale. Merci également au personnel de la faculté des Sciences du Sport de votre bonne humeur et de votre aide lors de mes requêtes.

Je remercie la Région Nouvelle-Aquitaine, le programme HABISAN, la fondation Mirella & Lino Saputo, la société québécoise d'hypertension artérielle et l'université de Montréal pour leurs aides financières. Merci également à l'École doctorale Sciences Biologiques et Santé de Poitiers et à la Faculté des Eudes supérieures de l'université de Montréal pour la qualité des enseignements proposés et le bon déroulement de cette cotutelle.

Je remercie les équipes doctorantes/post-doctorantes de MOVE et du centre **EPIC** (et plus particulièrement les membres du labo Gagnon). Merci de votre bonne humeur. Une expérience enrichissante à vos côtés. Merci également à tous les étudiants qui ont contribué à ce projet.

Merci à toutes les participantes sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci également à tous les collaborateurs de ce projet : les laboratoires Bio 86 et de biochimie de l'institut de cardiologie de Montréal, les infirmières du secteur médical du centre EPIC ainsi que l'ensemble des cardiologues. Je remercie également spécialement Julie Lalongé et Christine Gagnon pour votre aide précieuse dans ma formation. Un réel plaisir de collaborer avec vous.

Enfin, merci à mes amis, à mes parents, à mon frère et à toute ma famille de votre soutien et de votre amour. Merci particulièrement à toi Aurélien. Votre présence m'est essentielle.

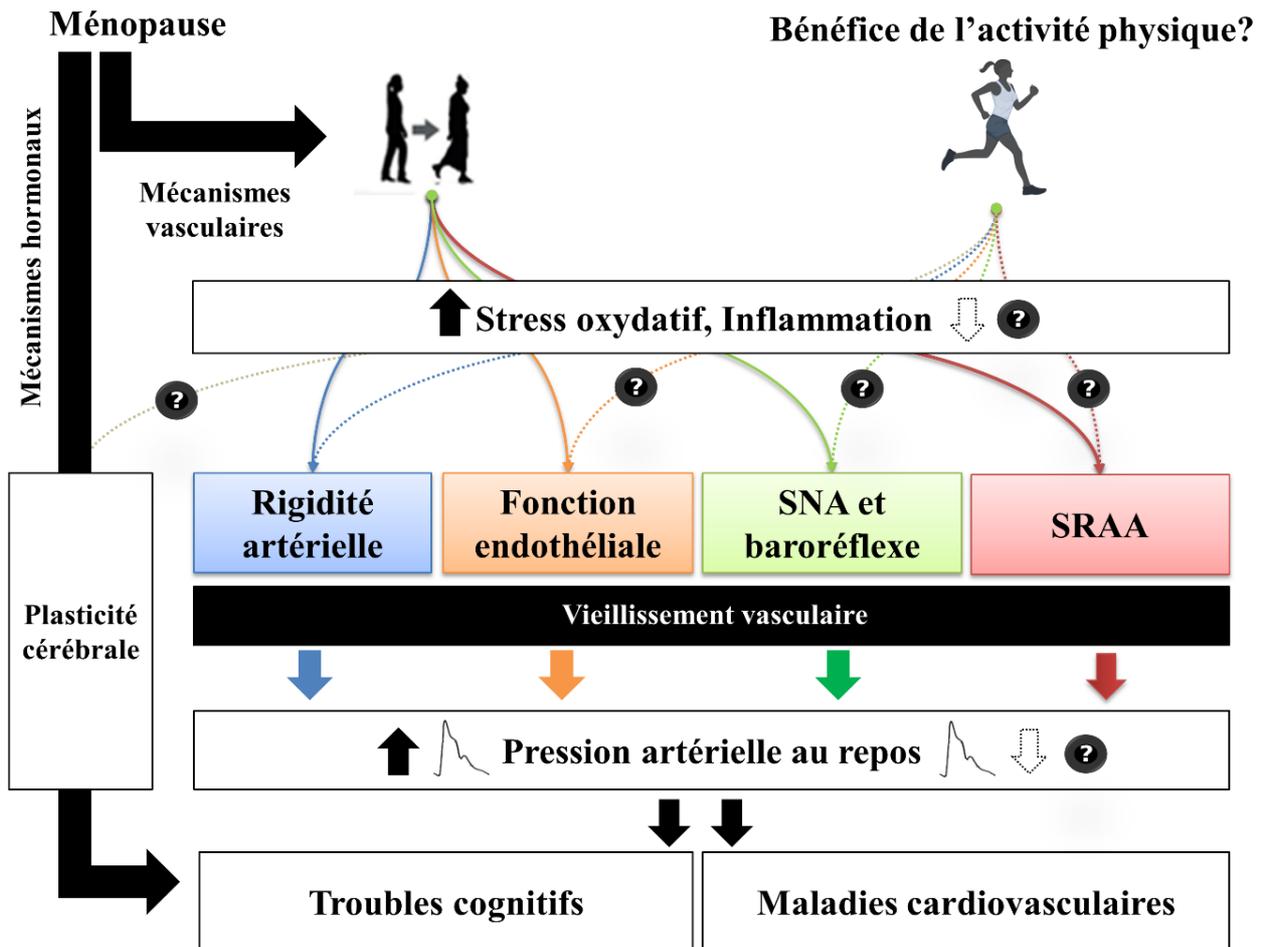
# **INTRODUCTION**

La ménopause représente une étape importante de la vie d'une femme durant laquelle la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) augmente de façon considérable (Virani et al., 2021), faisant des maladies cardiovasculaires (MCV) la première cause de mortalité chez les femmes (El Khoudary et al., 2020). Parmi les MCV, les pathologies cérébrovasculaires sont prédominantes chez les femmes de plus de 55 ans, ce qui suggère une plus grande sensibilité du cerveau féminin aux altérations vasculaires. Ainsi, de plus en plus d'études mettent en évidence que la chute des concentrations en hormones sexuelles liée à la ménopause impacte la cognition, comme en témoignent les troubles de la mémoire (Greendale et al., 2009), plus fréquents à cette période (Aronow, 2017).

La plupart des effets protecteurs des hormones sexuelles féminines (essentiellement les œstrogènes) ont été attribués à leurs actions sur le système vasculaire, notamment la régulation des systèmes vasodilatateurs et vasoconstricteurs, la croissance vasculaire, la réduction de la réactivité plaquettaire et de l'inflammation vasculaire et le baroréflexe (Miller & Duckles, 2008). Par ailleurs, les effets bénéfiques des œstrogènes s'observent également sur les tissus neuronaux, notamment au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal (Brinton, 2009). Ces régions sont impliquées dans le maintien de la mémoire et des fonctions exécutives (Greendale et al., 2020) et seraient plus particulièrement affectées lors de la ménopause (Luetters et al., 2007). Ainsi, les modifications hormonales après la ménopause pourraient indépendamment accélérer le vieillissement vasculaire (Moreau et al., 2020; Moreau, Hildreth, et al., 2012; Seals et al., 2006). Si les mécanismes physiopathologiques impliqués sont mal connus, l'augmentation de la rigidité artérielle, la dysfonction endothéliale, l'hyperactivité du système rénine angiotensine ou encore l'altération du système nerveux autonome sont des mécanismes importants impliqués dans l'augmentation de la pression artérielle (Figure 1).

Face à ce constat, l'activité physique et ses effets notamment hypotenseurs, apparaissent comme une stratégie non-pharmacologique de premier choix dans la prévention, mais aussi dans le traitement de ces pathologies. L'activité physique active des voies de signalisation également déclenchées par les œstrogènes et pourrait donc être un moyen efficace de réduire les effets délétères de la perte d'œstrogènes à la ménopause (Gliemann & Hellsten, 2019). Cependant, si les effets bénéfiques de l'activité physique sur la santé vasculaire sont bien démontrés chez les hommes et les femmes pré-ménopausées, quel que soit leur âge, ces résultats sont loin de faire l'unanimité chez les femmes post-ménopausées. Plusieurs études récentes démontrent le rôle majeur des hormones sexuelles dans le fonctionnement du système cardiovasculaire. De plus, des différences intersexes importantes existent dans les mécanismes de régulation de la pression artérielle, conduisant à des réponses physiologiques à l'exercice différentes chez les femmes, de celles observées chez les hommes (Serviente & Witkowski, 2019). La cause de ces divergences n'est pas claire et les bénéfices de l'activité physique sur la pression artérielle chez les femmes ménopausées restent à être déterminés.

Ainsi, le premier chapitre de ce manuscrit présentera le cadre théorique de ce travail de thèse. Le deuxième chapitre présentera les expérimentations mises en œuvre pour tester nos hypothèses. Les résultats obtenus seront également présentés. Le troisième chapitre détaillera la discussion des résultats. Enfin, les limites expérimentales, les perspectives de recherche et la conclusion générale de cette thèse seront présentées.



**Figure 1: Mécanismes selon lesquels la ménopause favorise le développement des maladies cardiovasculaire et des trouble cognitifs.** La ménopause s'accompagne d'une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation qui contribuent à l'accélération du vieillissement vasculaire (mécanismes vasculaires) et à la détérioration de la pression artérielle. La ménopause serait également susceptible de diminuer la plasticité cérébrale (mécanismes hormonaux). Ensemble ces mécanismes induisent l'augmentation de la pression artérielle et du risque de maladies cardiovasculaires et de troubles cognitifs. L'activité physique est susceptible d'agir sur chacun de ces mécanismes et de favoriser l'effet inverse. Ses effets bénéfiques ont déjà été observés sur la rigidité artérielle. Cependant, il n'existe aucun consensus actuel de l'effet de l'activité physique sur les autres mécanismes régulateurs de la pression artérielle ni sur la plasticité cérébrale chez les femmes post-ménopausées. *SNA*, système nerveux autonome ; *SRAA*, système rénine-angiotensine-aldostérone

**PARTIE I.**  
**REVUE DE LITTERATURE**

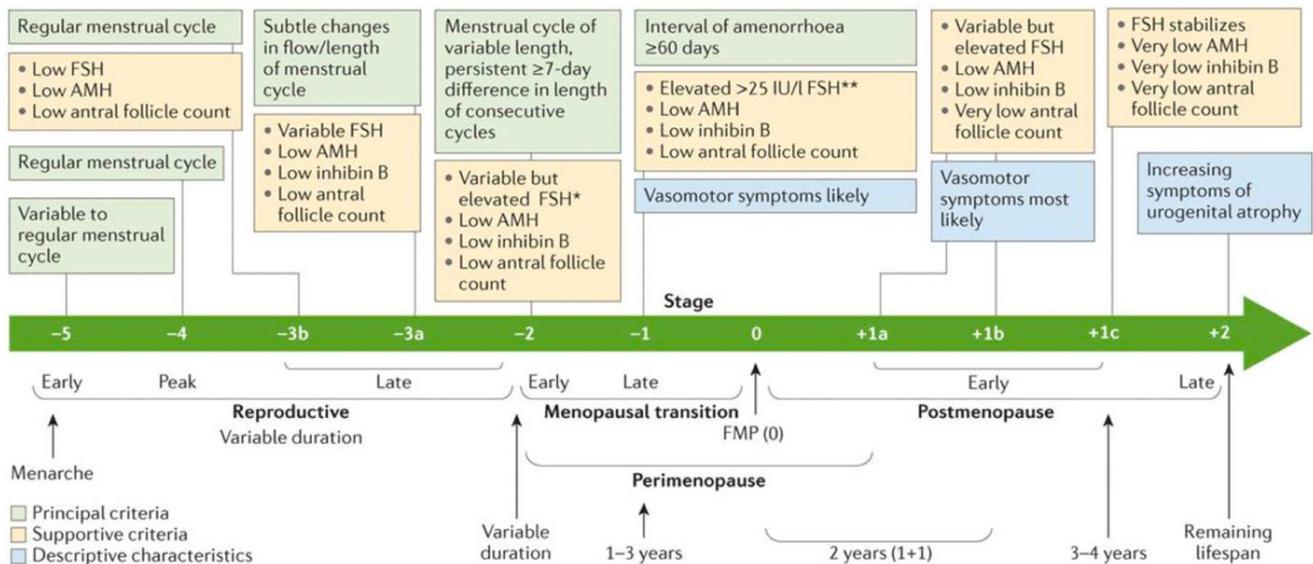
## **I. LA MENOPAUSE**

La ménopause est un processus physiologique et progressif complexe. Elle est caractérisée par des changements physiologiques et psychologiques importants, dont la sévérité peut varier selon les femmes. Cette première partie vise à revoir les termes qui définissent ce processus, à comprendre les mécanismes physiologiques impliqués dans la ménopause puis nous aborderons ses symptômes principaux et ses conséquences.

### **I.1. Chronologie de la ménopause**

Le vieillissement reproductif chez la femme est un processus naturel qui commence à l'issue de la puberté et qui s'inscrit dans un continuum. En 2001, un groupe de cliniciens et de chercheurs ont mis au point un système de classification du vieillissement reproductif féminin connu sous la classification STRAW « Stages of Reproductive Aging Workshop » (Soules et al., 2001). STRAW a fortement influencé la recherche chez la femme, incitant les études futures à évaluer les cinétiques de diminution des hormones ovariennes, des biomarqueurs du vieillissement ovarien, ainsi que la façon dont ces cinétiques varient en fonction des facteurs de risques, du mode de vie, des origines ethniques et des maladies. En 2011, une mise à jour du système de classification a été proposée, grâce notamment à une meilleure compréhension du vieillissement ovarien et de ses corrélats endocriniens et cliniques. Le système de classification STRAW+10 actuel comprend 3 catégories : la vie reproductive (pré-ménopause), la transition ménopausique (péri-ménopause) et la post-ménopause. Ces catégories sont elles-mêmes divisées en 10 sous-catégories (Figure 2) qui tiennent compte du stade d'avancée ainsi que de l'évolution des marqueurs endocriniens et hormonaux (Harlow et al., 2012). Le système de classification STRAW+10 est aujourd'hui considéré comme le système de référence de la

caractérisation du vieillissement reproductif féminin et est utilisé dans la majorité des études chez la femme.

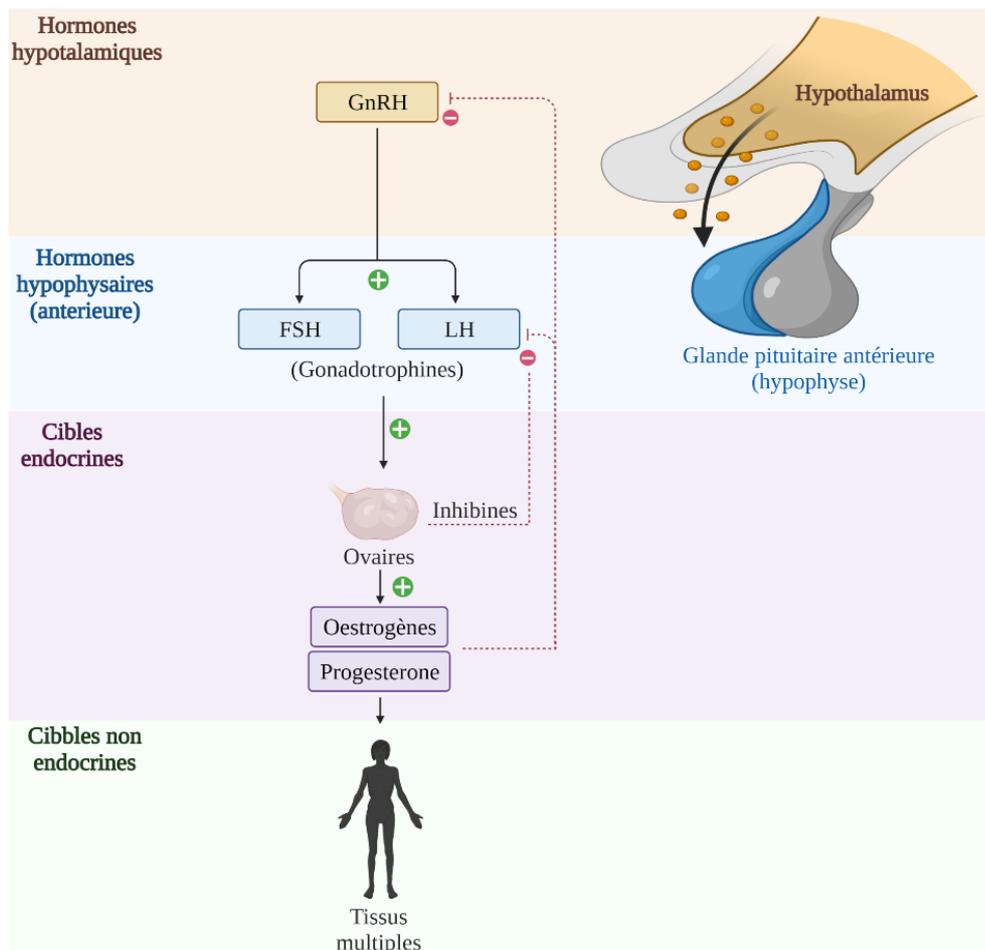


**Figure 2 : Le système de classification du vieillissement reproductif féminin STRAW+10, adapté de (Harlow et al., 2012) et repris par (El Khoudary et al., 2020).** La classification comprend les 3 grandes phases du vieillissement ovarien : la phase reproductive, transition ménopausique et post-ménopause. Ces trois phases regroupent 10 stades (-5 à +2), centrés sur la fin des menstruations (FMP, stade 0) et correspondant aux stades précoces, maximal et tardif, pour chacune des 3 phases. *AMH*, *Anti-müllerian Hormone* (indicateur de la réserve ovarienne); *FMP*, *final menstrual period*; *FSH*, *Follicle-stimulating Hormone*; *LH*, *Luteinizing Hormone*. \**Dosage FSH entre J2 et J5 du cycle*. \*\**Concentration approximative attendue, basée sur les tests utilisant la norme internationale de l'hypophyse*.

### I.1.1. La vie reproductive (pré-ménopause)

La vie reproductive englobe la totalité de la période durant laquelle la procréation est possible et où l'activité ovarienne est normale (World Health Organization, 1982), c'est-à-dire, à partir de la puberté et des premières menstruations (stade -5 STRAW+10) et jusqu'au stade reproductif tardif (stade -3a). En plus de libérer les ovocytes (Block, 1952), les ovaires ont aussi le rôle de synthétiser des hormones, notamment les œstrogènes (17 $\beta$ -œstradiol, œstriol, œstrone). Les œstrogènes sont synthétisés en grande majorité sous forme de 17  $\beta$ -œstradiol. Dans le plasma, la 17  $\beta$ -œstradiol est liée à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et à l'albumine, seule la fraction libre est biologiquement active. En plus des œstrogènes, les ovaires

synthétisent les androgènes, et les progestines (progestérone). La production de ces hormones est régulée par la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires (Hormone lutéinisante - LH et Hormone folliculostimulante - FSH) (Figure 3), qui agissent ensemble pour orchestrer le cycle menstruel selon un schéma cyclique (Sims & Heather, 2018). Ce cycle se répète jusqu'au stade reproductif tardif qui marque le moment où la fécondité commence à décliner et pendant laquelle une femme peut commencer à remarquer des changements subtils dans ses cycles menstruels (Stricker et al., 2006).



**Figure 3 : L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.** Le cycle menstruel chez la femme est régulé par un système de rétrocontrôles complexes positif et négatif. L'hypothalamus déclenche la production et la sécrétion des gonadolibérines (GnRH) qui vont stimuler l'hypophyse antérieure. Lorsque la GnRH est captée par l'hypophyse antérieure, cette dernière sécrète dans la circulation systémique les gonadotrophines LH et FSH, qui agissent sur les ovaires pour stimuler la synthèse d'œstrogènes et de progestérone. Les ovaires produisent également les inhibines a et b qui agissent en faveur de l'arrêt de la production des gonadotrophines (rétro-inhibition) et donc des hormones sexuelles. Les œstrogènes et la progestérone vont induire elles aussi une rétro-inhibition au niveau hypothalamique et pituitaire. *FSH, Follicle-stimulating Hormone; LH, Luteinizing Hormone; GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone*

### I.1.2. La péri-ménopause

Au stade précoce, la transition ménopausique est marquée cliniquement par une variabilité plus importante de la durée des cycles menstruels (différence de 7 jours ou plus dans la longueur des cycles) qui s'accroît au fil du temps (Harlow et al., 2012). Le capital folliculaire ovarien s'épuise progressivement et les concentrations d'hormones antimüllériennes et d'inhibines sont de plus en plus faibles. Les concentrations sanguines en FSH varient également fortement selon un modèle pulsatile de sécrétions et finissent par se stabiliser en fin de péri-ménopause (Harlow et al., 2012). Les concentrations en œstrogènes sont également très variables pendant cette période (Brinton et al., 2015). Elles peuvent être durablement faibles mais aussi anormalement élevées. Elles finissent finalement par se stabiliser à une faible concentration en fin de péri-ménopause (Brinton et al., 2015). La phase tardive de la transition ménopausique se produit 1 à 3 ans avant l'arrêt des menstruations et est marquée par une augmentation des intervalles menstruels de plus de 60 jours (Bacon, 2017). Cette étape marque également l'apparition des symptômes vasomoteurs (voir partie I.2.3) et peuvent durer plusieurs mois, voire des années (Harlow et al., 2012).

### I.1.3. La ménopause et la post-ménopause

Chez la femme, l'axe reproducteur hypothalamo-hypophysaire-ovarien (Figure 3), vieillit jusqu'à atteindre un état non fonctionnel appelé ménopause. Cet état non fonctionnel survient beaucoup plus tôt que les autres organes et à un moment où la femme est par ailleurs, en bonne santé. Etymologiquement, ménopause vient du grec méno- « menstrues » et -pause « cessation, fin ». Autrement dit, la ménopause correspond à l'arrêt définitif des menstruations et plus globalement de la fonction ovarienne qui fait suite à l'épuisement complet de la réserve en follicules (World Health Organization, 1982). L'âge moyen de la ménopause dans le monde est d'environ 51 ans (F. Thomas et al., 2001) mais il existe des variations importantes, avec des

valeurs de références comprises entre 42 et 58 ans (Soules et al., 2001). Cette amplitude souligne une variabilité inter-individuelle du nombre d'ovocytes mais également une variabilité du taux de perte d'ovocytes chez les femmes (Soules et al., 2001). La ménopause est dite « naturelle » lorsqu'elle résulte de l'arrêt du fonctionnement physiologique ovarien. Elle est reconnue dans ce cas après 12 mois consécutifs sans menstruations (World Health Organization, 1982). Dans d'autres cas, la ménopause peut être provoquée par ovariectomie bilatérale, accompagnée ou non d'une hystérectomie, par chimiothérapie (Meirow & Nugent, 2001; Petrek et al., 2006) ou encore par radiothérapie (Meirow & Nugent, 2001; Nelson, 2008). Les seuls œstrogènes (estrone) produits après la ménopause sont issus des glandes surrénales, plus précisément de l'aromatisation périphérique des androgènes surrénaux au niveau des tissus graisseux. Les glandes surrénales continuent également de produire des petites quantités de progestérone. Un tableau récapitulatif des concentrations hormonales est présenté ci-dessous (Tableau 1).

**Tableau 1 : Tableau référence des concentrations hormonales plasmatiques chez la femme selon les phases du cycle menstruel et lors de la ménopause.**

Hormones	Phase folliculaire	Phase lutéale	Ménopause
17-β œstradiol (pg/ml)	20-150	80-200	10-30
Estrone (pg/ml)	20-150	80-250	10-25
Progestérone (ng/ml)	< 0.8	10-25	< 0.2
FSH (UI/L)	2-15	2-15	20-130
LH (UI/L)	2-15	2-15	20-80
AMH (ng/ml)	2.45-6	2.45-6	Indéetectable (0.05)
Inhibine A (pg/ml)	< 10	45 à 80	Indéetectable
Inhibine B (pg/ml)	45 à 100	< 10	Indéetectable

Tableau adapté de à partir des données issues de (Groome et al., 1996; Prior, 1998; Su & Freeman, 2009). *AMH*, Antimüllerian Hormone; *FSH*, Follicle-stimulating; *LH*, Luteinizing Hormone.

## **I.2. Symptomatologie de la ménopause**

### **I.2.1. Symptômes à court terme**

Les symptômes vasomoteurs sont les symptômes les plus courants et affectent près de 80% des femmes (Bacon, 2017). Ils se traduisent par des brusques sensations de chaleur (bouffées de chaleur, sudations nocturnes) dans la partie supérieure du corps, suivies de transpiration et de frissons, parfois accompagnées d'anxiété et de palpitations cardiaques (Fritz & Speroff, 2011). Les mécanismes sous-jacents sont méconnus mais des modifications du centre thermorégulateur situé dans l'hypothalamus pourraient être responsables. Les symptômes d'atrophie urogénitale sont aussi plus notables (Bacon, 2017). Outre ces symptômes, l'insomnie, les migraines et la dysphorie prémenstruelle (labilité émotionnelle) peuvent également apparaître en fin de pré-ménopause. Cependant, ces symptômes sont très subjectifs et varient selon les femmes, ce qui rend leur quantification difficile. Toutes les femmes ne présentent pas ces symptômes et celles qui les ressentent, les ressentent dans différentes combinaisons et à différents niveaux d'intensité.

### **I.2.2. Les principaux symptômes à long terme**

#### *I.2.2.1. Composition corporelle et profil lipidique*

La ménopause est associée à de profondes modifications de la composition corporelle, en faveur d'une augmentation de la masse grasse et d'une redistribution de celle-ci (Isacco et al., 2021). Il est ainsi connu que les femmes passent d'un profil « gynoïde », illustré par une accumulation de la masse grasse principalement au niveau des hanches et des cuisses, vers un profil « androïde », c'est à dire une redistribution au niveau abdominal, initialement retrouvée chez les hommes (Isacco et al., 2021). Ainsi, des études ont montré une masse grasse plus importante dans la partie supérieure du corps chez des femmes post-ménopausées comparativement aux femmes pré-ménopausées (Ley et al., 1992). Cette accumulation

s'observe plusieurs années suivant la ménopause (Guthrie et al., 1999). Cette redistribution est associée à une dyslipidémie et à des perturbations de l'homéostasie glucidique qui prédisposent les femmes ménopausées à un risque plus élevé de syndrome métabolique, de diabète de type 2 (DT2) ou encore de MCV (Kim et al., 2007; Kim et al., 2019). Si la relation directe est incertaine, cette augmentation et cette redistribution de la masse grasse semblent être liées, du moins en partie, à la carence en œstrogènes. En effet, les œstrogènes seraient capables de limiter l'augmentation de la masse grasse intra abdominale en diminuant la lipogenèse et augmentant la lipolyse (Monteiro et al., 2014). Par ailleurs la DHEA (hormone androgénique produite par les ovaires), devenant la première source de production d'estrone, favoriserait l'inversion du rapport œstrogènes/androgènes dans les tissus périphériques. Ce changement dans le rapport œstrogènes/androgènes, cumulé à un mode de vie plus sédentaire favoriserait le développement de la masse grasse. Les données issues d'études observationnelles ou d'essais randomisés contrôlés ont suggéré que l'utilisation quotidienne de l'hormonothérapie pourrait contrecarrer les effets de la ménopause sur la redistribution de la masse grasse (Kim et al., 2019). Cependant son utilisation pour la prévention des maladies chroniques fait encore état d'incertitudes et les résultats doivent être généralisés à des femmes ménopausées plus jeunes, en bonne santé et d'origines ethniques diverses.

#### *1.2.2.2. Ostéoporose*

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la densité osseuse et est associée à des altérations de la micro-architecture de l'os qui fragilisent l'os et sont donc responsables d'un risque plus élevé de fracture. Après la ménopause, l'incidence de l'ostéoporose est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Kling et al., 2014). La carence oestrogénique favoriserait la déminéralisation osseuse par modification de l'activité du remodelage osseux (Ward & Deneris, 2018). Celle-ci se

manifesterait par l'accélération de l'activité de résorption osseuse ostéoclastique, la diminution de l'activité ostéoblastique ainsi que par une diminution de l'absorption intestinale de calcium (Ward & Deneris, 2018). Il en résulte ainsi une augmentation du risque de fracture du poignet, du col du fémur et de fracture-tassement vertébral (Ward & Deneris, 2018).

### *1.2.2.3. Sarcopénie*

La sarcopénie se caractérise par une perte de la masse musculaire, de la force et de l'endurance qui survient avec l'âge (Greenlund, 2003). Des données montrent que la diminution de la concentration en œstrogènes lors de la ménopause pourrait jouer un rôle dans la perte de masse musculaire comme en témoigne notamment, la corrélation positive entre la masse maigre et les niveaux d'œstrogènes (van Geel et al., 2009). La carence en œstrogènes aurait ainsi un effet sur le métabolisme protéique (Dionne et al., 2000) favorisant un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines musculaires, à l'origine de la sarcopénie (Maltais et al., 2009; Messier et al., 2011). Par ailleurs, la carence en œstrogènes compromettrait aussi le maintien des cellules souches musculaires (i.e. les cellules satellites) et nuirait à l'auto-renouvellement et à la différenciation en fibres musculaires. Des études animales ont ainsi montré que la perte d'œstrogènes chez les souris femelles entraînait une diminution des cellules souches du muscle squelettique. En revanche, en utilisant des mutants spécifiques des cellules souches musculaires, il a été démontré que les récepteurs aux œstrogènes (ER $\alpha$ ) étaient nécessaires au maintien des cellules satellites, à l'auto-renouvellement et à la protection contre l'apoptose des cellules, favorisant ainsi une régénération musculaire optimale. Par ailleurs, des biopsies musculaires chez les femmes en péri-ménopause et post-ménopause semblent aussi confirmer ces résultats (Collins et al., 2019). Ces résultats démontrent ainsi un rôle important des œstrogènes dans le maintien des cellules satellites et la régénération musculaire chez les femmes.

### I.3. En résumé

#### La ménopause

- ❖ La ménopause est définie comme l'arrêt définitif (>12 mois) des menstruations suivant l'arrêt du fonctionnement ovarien lié à l'épuisement complet du capital folliculaire.
- ❖ La ménopause est marquée par un déclin naturel des concentrations en œstrogènes et une augmentation des concentrations de FSH.
- ❖ La ménopause favorise le développement de symptômes à court terme (symptômes vasomoteurs) et à plus long terme (augmentation et redistribution de la masse grasse viscérale, diminution de la masse et de la densité osseuse, diminution de la masse et de la force musculaire, etc.).
- ❖ Certains de ces symptômes exposent les femmes post-ménopausées à un risque cardiovasculaire et cognitif plus important.

*NB : Bien qu'elles ne soient pas détaillées dans ce manuscrit, la testostérone et l'absence progressive de progestérone influent également sur de nombreuses adaptations centrales et périphériques chez la femme. Il serait ainsi réducteur de limiter uniquement la ménopause à une carence en œstrogènes même si les effets de la progestérone sont généralement limités (Miner et al., 2011). Cette thèse est donc particulièrement portée sur les effets de la carence en œstrogènes, et en particulier en 17- $\beta$  estradiol. Les revues suivantes présentent une description plus précise des effets de la progestérone (Graham & Clarke, 1997; Piette, 2018; P. Thomas & Pang, 2013).*

## II. CONSEQUENCES CARDIOVASCULAIRES

Si le taux de mortalité dû aux MCV a considérablement baissé depuis 40 ans, elles restent la première cause de mortalité dans le monde et un problème majeur de santé publique chez les femmes (Virani et al., 2021). Les changements métaboliques qui s'opèrent à la ménopause sont en partie responsables de l'augmentation du risque cardiovasculaire, cependant, la carence chronique en œstrogènes impacterait également le système vasculaire (Barrett-Connor, 2013; El Khoudary, 2017).

Cette deuxième partie présentera les mécanismes physiologiques impliqués dans l'augmentation de la pression artérielle lors de la ménopause. Les effets des œstrogènes sur ces mécanismes seront détaillés et par conséquent, nous aborderons les effets délétères de la carence en œstrogènes et leurs conséquences dans l'augmentation de la pression artérielle du risque cardiovasculaire.

### II.1. Élévation de la pression artérielle

Les observations issues d'études de cohortes sur les trajectoires de la pression artérielle au cours de la vie ont montré une augmentation des valeurs de pression artérielle avec l'âge, tant chez les femmes que chez les hommes (Ji et al., 2020). Toutefois, des différences entre les sexes sont notables. Comparativement aux hommes du même âge, les valeurs de pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) sont plus faibles chez les femmes jusqu'à environ 50 ans, période qui coïncide avec le début de la ménopause. Cette différence intersexe s'atténue par la suite et s'inverse même avec le vieillissement, puisqu'on observe des valeurs de pressions artérielles plus élevées chez les femmes ménopausées que chez les hommes du même âge (Ji et al., 2020).

L'effet spécifique de la ménopause sur l'augmentation de la pression artérielle est très discuté comme en témoignent les nombreuses revues de littérature à ce sujet, soulignant pour

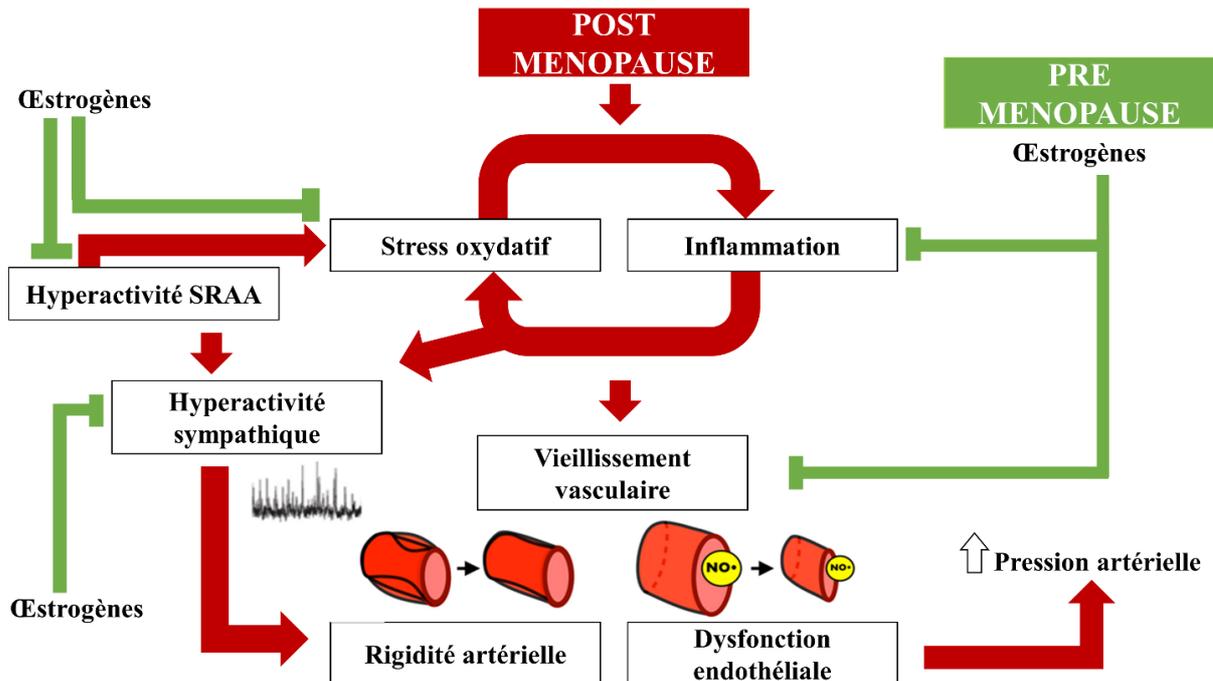
certaines, les évidences et pour d'autres les incertitudes autour de cette relation (Coylewright et al., 2008; Rosano et al., 2007; Taddei, 2009; Tikhonoff et al., 2019). Une lecture plus approfondie des études laisse ainsi apparaître certaines contradictions, à travers les études transversales (Klawitter et al., 2017; Moreau, Hildreth, et al., 2012; Santos-Parker et al., 2017; Son et al., 2015; Staessen et al., 1989; Tanaka et al., 1998; Zanchetti et al., 2005) mais aussi longitudinales (Casiglia et al., 1996; Staessen et al., 2001; Staessen et al., 1997). Un tableau récapitulatif des études ayant montrées (ou non) une relation entre la ménopause, la pression artérielle et les événements cardiovasculaires est disponible dans la revue de *Coylewright et coll.* (Coylewright et al., 2008). Au regard de ces études, plusieurs facteurs peuvent expliquer cette hétérogénéité. Premièrement, les profils des participantes au départ sont variables face au risque cardiovasculaire (présence d'obésité, d'HTA, de DT2, etc.) et de la médication associée. Deuxièmement, ces études incluent parfois la prise d'estrogènes et de progestatifs de synthèse (e.g. contraceptifs oraux, stérilets hormonaux, patchs pour les femmes pré-ménopausées et hormonothérapie pour les femmes post-ménopausées) dont les effets au niveau cardiovasculaire restent très controversés (voir II.6). Troisièmement, des différences s'observent également dans la durée et le type de ménopause (naturelle ou chirurgicale). Enfin, ces études soulèvent une différence d'âge non négligeable entre les groupes de femmes pré- et post-ménopausées. Ensemble, ces limites amènent à penser que l'augmentation de la pression artérielle pendant la ménopause pourrait être liée à des facteurs confondants tels que l'âge ou l'indice de masse corporelle (Cifkova et al., 2008; Portaluppi et al., 1997).

Cependant, une récente revue systématique avec méta-analyse (Anagnostis et al., 2020) montre sans équivoque une relation entre ménopause et l'HTA, avec un risque plus élevé d'HTA lorsque la ménopause survient tôt (<45 ans). Par ailleurs les études interventionnelles réalisées chez des femmes plus jeunes, souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée, ou de femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale prophylactique en prévention du cancer de

## Partie I – Conséquences cardiovasculaires

l'ovaire avant 45 ans, montrent aussi une prévalence plus élevée d'HTA et un risque accru de MCV, de mortalité liée aux MCV et de mortalité toutes causes confondues, comparativement à des femmes du même âge sous activité ovarienne (Gunning et al., 2020; Rivera et al., 2009). Ainsi, ces données appuient fortement le rôle de la carence en œstrogènes sur la pression artérielle qui serait d'autant plus délétère si la ménopause survient tôt.

L'hypothèse permettant d'expliquer une pression artérielle plus basse chez les femmes préménopausées repose donc sur le rôle protecteur des œstrogènes endogènes sur les vaisseaux sanguins. Les œstrogènes se lient aux récepteurs d'œstrogènes (ER), situés sur de nombreux types cellulaires, y compris les cellules endothéliales vasculaires et les cellules musculaires lisses, qui expriment toutes deux les sous-types ER $\alpha$  et ER $\beta$  (Karas et al., 1994; Miller & Duckles, 2008; Usselman et al., 2016). La liaison des œstrogènes aux récepteurs entraîne l'activation de cascades de signalisation en aval liées à la fonction vasculaire. L'action positive des œstrogènes sur le système vasculaire repose notamment sur la régulation du stress oxydatif, de l'inflammation, des systèmes vasodilatateurs et vasoconstricteurs, de la rigidité artérielle, du baroréflexe etc. (Miller & Duckles, 2008). Certaines données montrent également le rôle des œstrogènes dans la modulation du SRAA (Medina et al., 2020). Ensemble, ces mécanismes contribuent au maintien de la pression artérielle. Ainsi, l'arrêt définitif de la synthèse des œstrogènes à la ménopause accélère le vieillissement vasculaire et favorise l'augmentation du risque de MCV (**Figure 4**).



**Figure 4 : Mécanismes selon lesquels la ménopause induit l'augmentation de la pression artérielle et des MCV.** La ménopause est marquée par une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation qui favorisent l'hyperactivité du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA). Ces processus induisent un dysfonctionnement vasculaire, caractérisé par une plus grande rigidité des artères et une diminution de la dilatation dépendante de l'endothélium. Ces altérations favorisent l'augmentation (flèche ascendante) de la pression artérielle. Les œstrogènes peuvent moduler chacun de ces mécanismes.

## II.2. Ménopause, stress oxydatif et inflammation

C'est probablement à ce niveau que tout commence : l'augmentation du stress oxydatif et de l'état inflammatoire des cellules. Ces deux mécanismes ont un rôle majeur dans l'accélération du vieillissement vasculaire et l'augmentation de la pression artérielle chez la femme ménopausée (Coylewright et al., 2008; Seals et al., 2006). Plusieurs études ont montré la contribution du stress oxydatif et de l'inflammation au dysfonctionnement de l'endothélium (Moreau et al., 2007, 2020), à l'augmentation de la rigidité artérielle des grosses artères (Hildreth et al., 2014; Moreau et al., 2005), à l'augmentation de facteurs vasoconstricteurs comme l'endothéline-1 (Hildreth et al., 2014), à l'augmentation de l'activité du SRAA et aussi, à l'augmentation du système nerveux sympathique (Hornig et al., 2001) (Figure 4).

### II.2.1. Ménopause et stress oxydatif

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (EROs) tels que les radicaux libres, et la capacité de l'organisme à neutraliser ces EROs (Coylewright et al., 2008). Le niveau de stress oxydatif augmente avec la ménopause (Doshi & Agarwal, 2013). Des concentrations plus élevées de biomarqueurs pro-oxydants, et à l'inverse, des concentrations plus faibles de biomarqueurs anti-oxydants sont retrouvées dans le sang des femmes post-ménopausées par rapport aux femmes pré-ménopausées (Signorelli et al., 2006). Si l'association positive entre les indices d'obésité, tels que l'indice de masse corporelle et le rapport taille/hanches (qui augmentent avec la ménopause) et le stress oxydatif est connue depuis plusieurs années (Keaney et al., 2003), l'effet spécifique des œstrogènes dans la diminution du stress oxydatif a également été démontré chez des femmes (Moreau et al., 2020). Les œstrogènes joueraient un rôle inhibiteur dans la production et/ou dans le piégeage des EROs (Lam et al., 2006) et diminueraient les concentrations de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (ou NADPH oxydase), la source majeure d'émission d'anions superoxydes ( $O_2^-$ ) dans les cellules endothéliales. Normalement synthétisés, ces anions superoxydes se fixent au monoxyde d'azote (NO) pour former le peroxyde d'azote ( $ONOO^-$ ). Sous sa forme combinée, le NO est alors inhibé et ne peut assurer son rôle de vasodilatateur.

### II.2.2. Inflammation

Un état inflammatoire se manifeste par des niveaux élevés de marqueurs circulants de l'inflammation tels que, les interleukines (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-18), l'interferon- $\gamma$ , le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ou encore la protéine C-réactive (Abildgaard et al., 2020; Ridker et al., 1998). Des cultures *ex vivo* de moelle osseuse de souris ovariectomisées ont ainsi permis de mettre en avant l'augmentation de l'expression de récepteurs et de cofacteurs de cytokines pro-inflammatoires circulantes (IL-6), suggérant ainsi qu'une ménopause provoquée

## Partie I – Conséquences cardiovasculaires

favoriserait la production de cytokines pro-inflammatoires circulantes par les cellules immunitaires (Lin et al., 1997). Chez des femmes ménopausées en bonne santé, il existe une association positive entre les concentrations basales de protéine C-réactive et la survenue d'événements cardiovasculaires (Ridker et al., 1998). Plus particulièrement, la transition ménopausique apparaît comme une période critique. Les variations hormonales ovariennes observées à cette période coïncideraient avec des concentrations plus élevées d'interleukines circulantes pro-inflammatoires et du TNF- $\alpha$ . Cette tendance s'inverse avec la prise d'un traitement hormonal de substitution (Giuliani et al., 2001; Pfeilschifter et al., 2002; Yasui et al., 2007).

Les hormones sexuelles stéroïdiennes ont des effets anti-inflammatoires connus. Davantage étudiées et mieux connues, les propriétés anti-inflammatoires des œstrogènes vont de la régulation du recrutement des leucocytes à la réduction du stress oxydatif et à la promotion de la survie cellulaire. Ainsi, les œstrogènes inhiberaient la production d'IL-6, du TNF $\alpha$  et de l'IL-1 $\beta$ . Ils auraient également une influence déterminante sur les processus immunitaires et inflammatoires en maintenant notamment le profil anti-inflammatoire des macrophages dans les tissus adipeux vasculaire (Monteiro et al., 2014). Les effets de la progestérone sont en revanche moins connus et davantage critiqués. Comme en témoignent des résultats contradictoires chez l'animal. Alors que certaines études mettent en avant la diminution de l'expression des cytokines inflammatoires par la progestérone chez le ratte, (Jiang et al., 2009) elle serait aussi capable d'éliminer les effets bénéfiques des œstrogènes (Azizian et al., 2021). Ces résultats nécessitent toutefois d'être approfondis chez la femme.

II.2.3. En résumé



### Stress oxydatif et inflammation

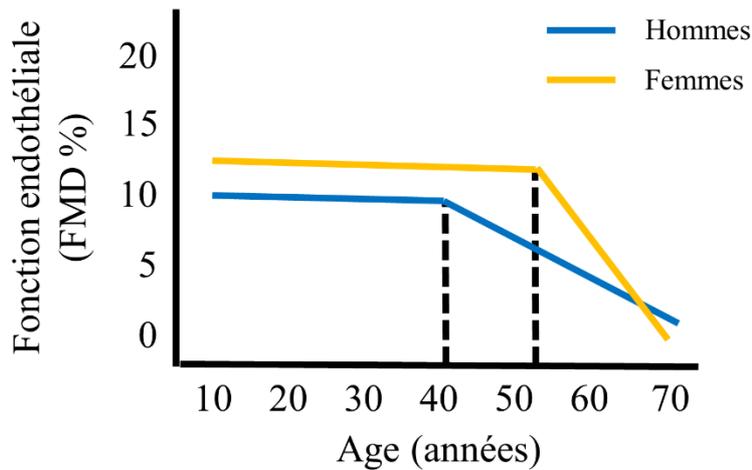
- ❖ L'augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation sont à l'origine de l'augmentation de la pression artérielle et du risque cardiovasculaire et cognitif chez les femmes ménopausées.
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées : Les niveaux d'oxydation et d'inflammation sont mieux contrôlés notamment grâce aux propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes des œstrogènes.
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées : La baisse des hormones sexuelles ovariennes coïncide avec l'augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation comme en témoignent des concentrations plus élevées de molécules pro-oxydantes et pro-inflammatoires retrouvées dans le sang des femmes en péri- ou post-ménopause.

## II.3. Ménopause et vieillissement vasculaire

### II.3.1. Ménopause et fonction endothéliale

#### *II.3.1.1. Généralités et définition*

L'endothélium vasculaire est essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire et du flux sanguin local. Il permet notamment la synthèse et la sécrétion de facteurs modulateurs de la vasomotricité, de l'inflammation, de l'oxydation, de la coagulation et de la prolifération cellulaire (Seals et al., 2011). Le bon fonctionnement de l'endothélium repose sur un équilibre de la synthèse et de la sécrétion de ces facteurs, cependant avec l'âge cet équilibre est perturbé et la fonction endothéliale diminue. Ce déclin est constaté quel que soit le sexe (Figure 5), mais apparaît 10 ans plus tard chez les femmes comparativement aux hommes, à une période qui coïncide avec la ménopause (Celermajer et al., 1994; Taddei et al., 1996).



**Figure 5 : Différences sexuelles dans le déclin de la fonction endothéliale lié à l'âge.** Le déclin de la fonction endothéliale, mesurée par la dilatation médiée par le flux (FMD, flow mediated dilation) commence vers 40 ans chez les hommes (tracé bleu). Ce point d'inflexion est déplacé vers la droite et arrive ~10 ans plus tard chez les femmes (tracé jaune), à une période qui coïncide avec le début de la ménopause. Le taux de déclin est par la suite plus important chez les femmes que chez les hommes avec le vieillissement. Adapté de *Celermajer et al.* (Celermajer et al., 1994).

La diminution de la fonction endothéliale est marquée par la diminution de la dilatation dépendante de l'endothélium en réponse à un stress chimique (vasodilatateur dépendant de l'endothélium comme l'acétylcholine) ou mécanique (comme la force de cisaillement), et est reconnue comme un marqueur précoce dans le développement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires (Seals et al., 2011). Cette diminution est liée à un déséquilibre dans la balance des molécules vasomotrices, en faveur d'une réduction de facteurs vasodilatateurs (NO, prostacyclines, facteurs dérivés de l'endothélium) et d'une augmentation de facteurs vasoconstricteurs (endothélines-1). Outre ce déséquilibre, c'est le développement d'un milieu endothélial plus oxydé, plus inflammatoire qui s'installe, favorable au développement de l'athérosclérose (Figure 6).

La dysfonction endothéliale a été décrite pour la première fois par *Ludmer et coll.*, en 1986 (Ludmer et al., 1986), lors d'une mesure effectuée par angiographie coronarienne, suite à

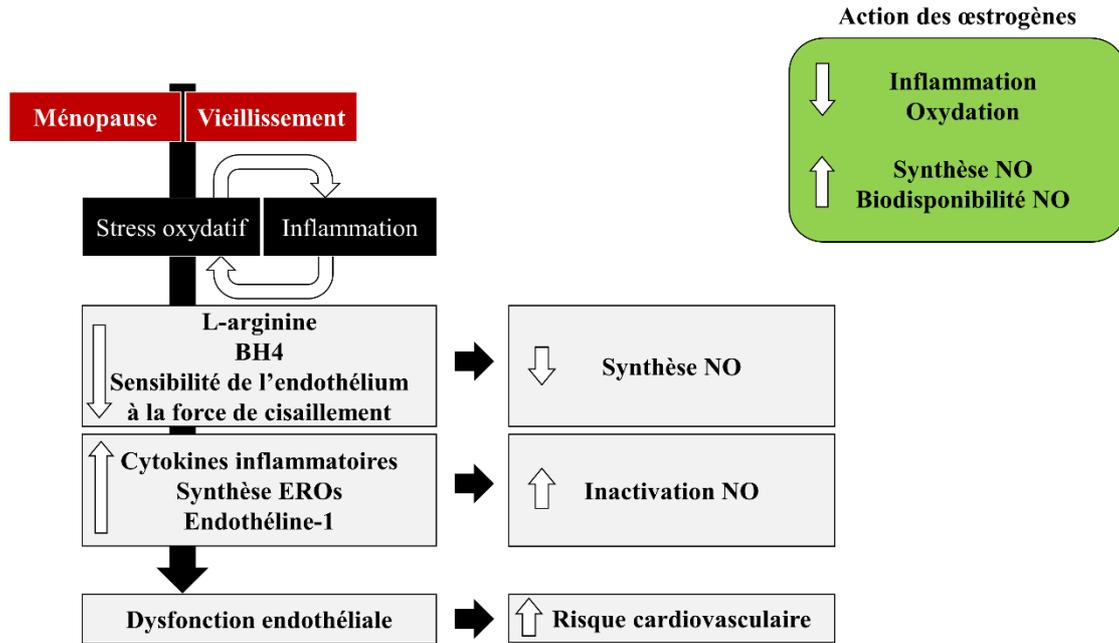
l'administration intra coronarienne de doses croissantes d'acétylcholine. Depuis, plusieurs études se sont plutôt intéressées au rôle de la fonction vasculaire périphérique comme marqueur de substitution pour évaluer la dysfonction endothéliale. De nouvelles méthodes d'évaluation non invasives se sont développées ces deux dernières décennies, notamment, l'échographie doppler ultrason haute-résolution, pour mesurer la dilation médiée par le flux (flow mediated dilation, FMD) de l'artère brachiale suite à une hyperémie réactive (Thijssen et al., 2011). La mesure de la fonction endothéliale avec cette méthode a fait l'objet de plusieurs études chez les femmes et est un marqueur de risque d'hypertension et de MCV (Rossi et al., 2004, 2008). La dilatation observée reflète essentiellement la production du NO qui stimule la relaxation du muscle lisse vasculaire. Cette mesure a l'avantage d'être positivement corrélée à la dilatation coronaire épicaudique en réponse à l'infusion d'acétylcholine (Anderson et al., 1995) ou d'ATP (Takase et al., 1998), ce qui confirme que la dysfonction endothéliale constitue un trouble systémique qui affecte également les vaisseaux périphériques.

### *II.3.1.2. Effets de la ménopause*

Chez les femmes pré-ménopausées, certaines études ont ainsi montré une association entre la variation cyclique des concentrations plasmatiques en œstrogènes et les variations de la fonction vasculaire. La réactivité vasculaire est à son maximum en fin de cycle, lorsque les concentrations en œstrogènes (et progestérone) sont plus élevées qu'en début de cycle, où les concentrations sont plus faibles (Hashimoto et al., 1995; Williams et al., 2001). Notamment, la FMD brachiale est positivement corrélée à la concentration sanguine en œstrogènes et négativement corrélée à celle en FSH (Moreau, Hildreth, et al., 2012). Outre les effets court termes des variations hormonales, plusieurs études ont également observé les effets de la carence en œstrogènes à long terme, sur la FMD de l'artère brachiale (Klawitter et al., 2017; Moreau, Hildreth, et al., 2012; Santos-Parker et al., 2017). Chez les femmes post-ménopausées,

## Partie I – Conséquences cardiovasculaires

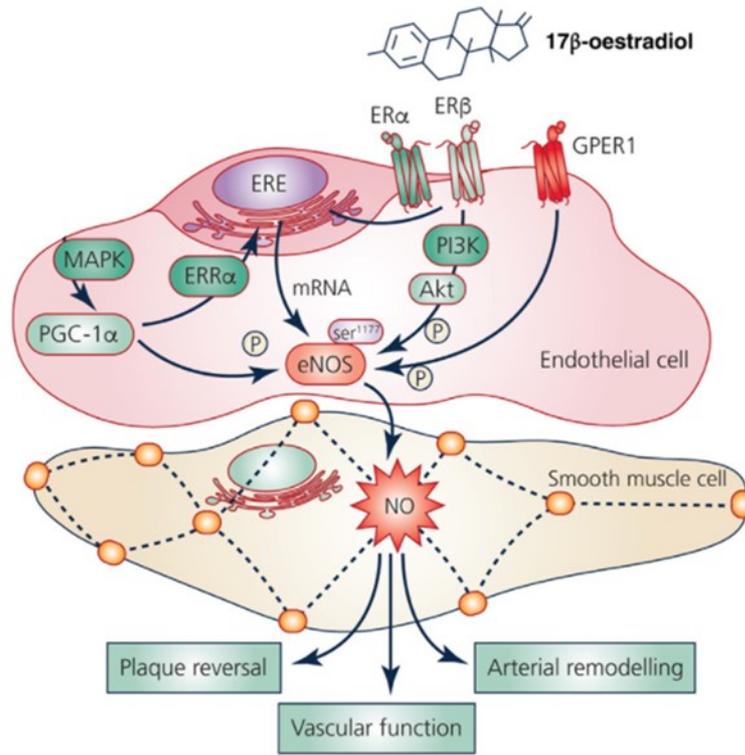
la détérioration de la fonction vasculaire semble être liée à une sensibilité réduite à l'acétylcholine et à l'époprosténol, deux analogues des voies du NO et de la prostacycline, respectivement, indiquant que la ménopause désactive à la fois les voies du NO et de la prostacycline (Nyberg et al., 2016). Par ailleurs les cofacteurs nécessaires à la synthèse du NO dans les cellules endothéliales comme la tétrahydrobioptérine (BH4) et la L-arginine circulantes, semblent eux aussi être modifiés lors de la ménopause (Klawitter et al., 2017). En effet, une supplémentation en BH4 ou en œstrogènes permet d'améliorer la fonction endothéliale chez les femmes ménopausées (Moreau, Meditz, et al., 2012). Au regard de la sensibilité des cellules musculaires lisses au NO, évaluée par l'administration de dérivés nitrés comme le nitroprussiate de sodium, les résultats sont contradictoires. Alors que chez des femmes pré-ménopausées, la sensibilité des cellules musculaires lisses au NO semble être meilleure en fin de cycle (vasodilatation plus grande) qu'au début (Hashimoto et al., 1995), et donc variable selon les concentrations en œstrogènes, elle ne semble en revanche pas être affectée par la privation d'œstrogènes chez des femmes post-ménopausées (Santos-Parker et al., 2017; Sudhir et al., 1996).



**Figure 6 : Représentation des médiateurs contribuant à la réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) et au dysfonctionnement endothélial lors de la ménopause.** *BH<sub>4</sub>, Tétrahydrobioptérine ; EROs, espèces réactives de l'oxygène.* (Adapté de Somani et al. (Somani et al., 2019)).

Le rôle des œstrogènes sur la fonction endothéliale a été discuté dans deux revues (Miller & Duckles, 2008; Usselman et al., 2016). Les œstrogènes améliorent la synthèse et la biodisponibilité du NO (Figure 7) (Hellsten & Gliemann, 2018; Novella et al., 2012). Chez les femmes pré-ménopausées, l'expression des récepteurs aux œstrogènes semble être influencée par les concentrations en œstrogènes. Les concentrations en récepteurs  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) dans les cellules endothéliales et sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sont plus faibles en début de cycle, comparables à celles retrouvées chez des femmes post-ménopausées, et significativement plus élevés en fin de cycle (Gavin et al., 2009). Les œstrogènes peuvent également réguler positivement la production de facteurs relaxants dérivés de l'endothélium tels que les prostaglandines et les facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium qui sont des médiateurs importants de la relaxation vasculaire dans les artères de résistance (Novella et al.,

2012). Également, les œstrogènes peuvent supprimer la formation de vasoconstricteurs tels que l'endothéline I (Novella et al., 2012, 2019).



**Figure 7 : Mécanismes d'action des œstrogènes (17β-œstradiol) conduisant à la synthèse de monoxyde d'azote (NO) (Gliemann et al., 2020).** Les œstrogènes activent directement l'élément de réponse aux œstrogènes (ERE) via l'activation des récepteurs aux œstrogènes (Erα et Erβ). L'activation de ces récepteurs est à l'origine de l'activation de l'endothelial nitric oxide synthase (eNOS) par la phosphorylation du résidu Serine1177, via la voie de la phosphoinositide-3-kinase (PI3K) et la protéine kinase (Akt). Les œstrogènes induisent également la phosphorylation de eNOS via le récepteur des œstrogènes couplé à la protéine G (GPER1). Le NO produit se diffuse vers les cellules musculaires lisses vasculaires où il favorise la relaxation de ces cellules. Les œstrogènes peuvent ainsi réduire la formation de plaques, améliorer la fonction vasculaire et le remodelage artériel.

Outre via les mécanismes d'action des œstrogènes, l'insuline, hormone hypoglycémisante produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas a des fonctions physiologiques importantes au niveau de l'endothélium vasculaire. L'insuline a des propriétés vasodilatatrices en stimulant la production de NO (par la voie de la PI3K). Cette stimulation entraîne notamment une augmentation du flux sanguin qui favorise l'absorption du glucose dans les muscles squelettiques (Muniyappa et al., 2008). Or, la ménopause s'accompagne d'une

augmentation de la résistance à l'insuline qui est caractérisée par une altération des voies de signalisation de la PI3K (Figure 7). Cette altération facilite les relations réciproques entre le dysfonctionnement endothélial et la résistance à l'insuline qui contribuent au regroupement des maladies métaboliques et cardiovasculaires notamment chez les femmes post-ménopausées.

### *II.3.1.3. En résumé*

#### **❖ Ménopause et fonction endothéliale**

- ❖ Le déclin de la fonction endothéliale, caractérisé par une diminution de la dilatation dépendante de l'endothélium (reflète principalement une baisse du NO) est un marqueur précoce d'athérosclérose.
- ❖ La dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale est une technique de mesure non invasive de la fonction endothéliale et est utilisée dans de nombreuses études chez la femme.
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées, les œstrogènes ont une action directe sur les cellules endothéliales. Ils favorisent la synthèse et la biodisponibilité du NO et donc le maintien de la fonction endothéliale.
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées, la diminution de la fonction endothéliale pourrait s'expliquer par la diminution de la sensibilité de l'endothélium aux mécanismes vasodilatateurs et aux cofacteurs des voies de synthèse du NO, mais aussi par l'augmentation de la résistance à l'insuline qui altère une des voies de synthèse du NO.

### II.3.2. Augmentation de la rigidité artérielle

#### *II.3.2.1. Généralités et définition*

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la rigidité des grosses artères, comme l'aorte et les artères sous-clavières, est un facteur de risque indépendant de morbidité et de mortalité cardiovasculaires dans la population générale (Laurent et al., 2001a) et chez les femmes ménopausées (Coutinho, 2014; Laucyte-Cibulskiene et al., 2019; Samargandy et al., 2020). La rigidité artérielle fait référence à des changements géométriques et structurels de la paroi vasculaire, qui entraînent la perte de la compliance élastique des artères (Ogola et al., 2018). Ce remodelage vasculaire s'opère naturellement avec le vieillissement, cependant la ménopause aurait là aussi un effet accélérateur (Samargandy et al., 2020).

La paroi artérielle se compose d'un tissu conjonctif riche en macromolécules qui forment une matrice et dont la composition varie selon les territoires. Cette matrice contient principalement des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales très organisées et interconnectées. D'un point de vue structurel, c'est la modulation des composantes de cette matrice (élastine et collagène) qui contribue au développement de la rigidité. Le collagène s'accumule au détriment de l'élastine qui diminue. Ceci affecte la stabilité d'une balance protéique normalement soumise à un processus de production/dégradation sous le contrôle des métalloprotéinases (Seals et al., 2009) et qui permet à la paroi artérielle, de résister aux variations de tensions et de flux sanguin. Ce déséquilibre favorise une réaction inflammatoire au niveau de la paroi vasculaire. Au niveau de la média, la formation accélérée de produits finaux de glycation avancée se produit, ce qui favorise le remodelage des protéines structurelles et accentue la rigidité artérielle (Seals et al., 2009). A ceci s'ajoutent un épaississement des couches intima-média et une augmentation des résistances périphériques (Cautres, 2012). Ces modifications vont altérer le flux sanguin et sa pulsatilité. Ainsi, la capacité des grosses artères

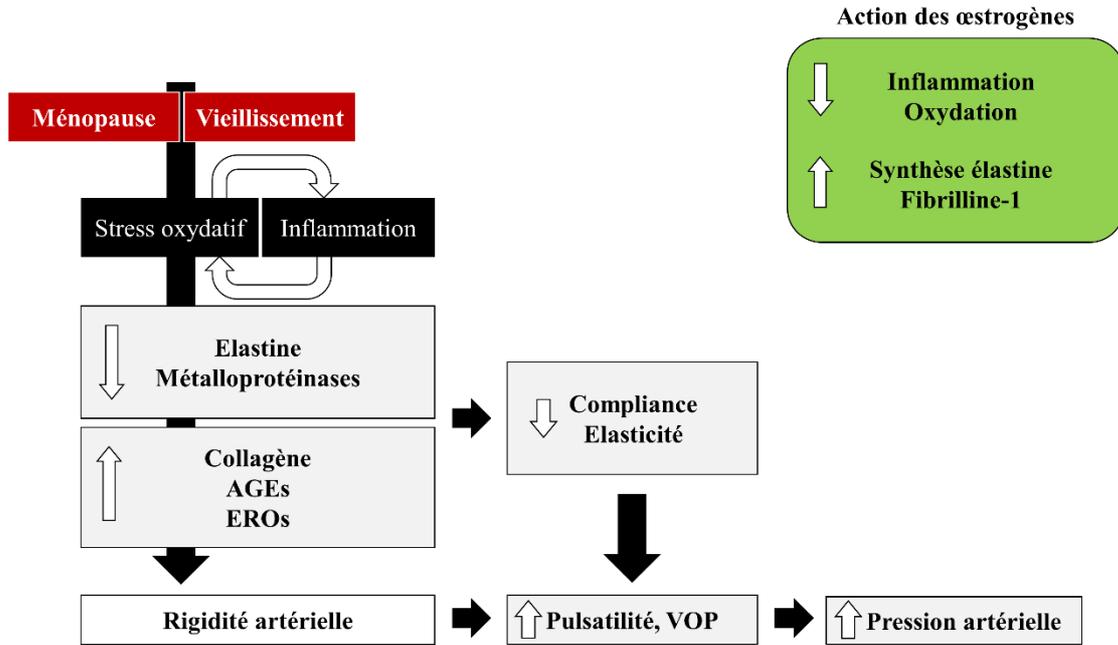
élastiques à amortir le flux sanguin pendant la systole diminue, ce qui réduit d'autant leur capacité à libérer l'énergie pendant la diastole. En conséquence, la rigidité artérielle induit une augmentation de la PAS, une baisse de la PAD et augmente de ce fait la pression pulsée (différence PAS-PAD), ce qui confère un profil de pression artérielle à haut risque (Figure 8).

### II.3.2.2. Effets de de la ménopause

Actuellement la mesure par échographie de l'épaisseur de la paroi de l'artère carotide, est une technique non invasive parmi les plus utilisées (Cautres, 2012). Chez les femmes ménopausées, des valeurs significativement plus élevées de l'épaisseur de l'artère carotide sont retrouvées comparativement aux femmes pré-ménopausées du même âge (Ieamtairat et al., 2019). Au niveau de l'aorte, la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOPcf), mesurée par tonométrie d'aplanation, reflète la rigidité artérielle et prédit la morbidité et la mortalité cardiaques (Laurent et al., 2001a). Cette technique, reconnue comme « *gold standard* » (Tomlinson, 2012a; Townsend et al., 2015) permet de mesurer le temps de la transmission de l'onde de pouls artériel de la carotide vers l'artère fémorale. Une vitesse plus élevée étant signe d'une rigidité plus importante. Les données récentes de méta-analyse montrent qu'une augmentation de la VOPcf de 1 m/s est associée à un risque accru de 12 % d'événements cardiovasculaires et de 9 % de mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de MCV (Zhong et al., 2018) (Laurent et al., 2001b; Tomlinson, 2012b). Là aussi, des valeurs plus élevées de VOPcf sont observées chez les femmes post-ménopausées que chez les femmes pré-ménopausées. Notamment, des données issues de l'étude SWAN « *Study of Women's Health Across the Nation* » chez 339 femmes (51±3 ans), ont rapporté une augmentation significative de la VOPcf dans l'année qui suit la ménopause (Samargandy et al., 2020). Ces données suggèrent donc une plus grande rigidité artérielle à cette période (Moreau, Deane, et al., 2013; Staessen et al., 2001; Tanaka et al., 1998).

## Partie I – Conséquences cardiovasculaires

Plusieurs études se sont intéressées aux mécanismes sous-jacents. Dans une étude en 2005, *Moreau et coll.*, (Moreau et al., 2005) ont montré la contribution du stress oxydatif dans la réduction de la compliance de l'artère carotide chez des femmes post-ménopausées, comparativement à des femmes pré-ménopausées. Une compliance artérielle 56% plus faible a été observée chez les femmes post-ménopausées par rapport aux femmes pré-ménopausées. Cependant cette compliance a été partiellement restaurée (de 26%) par l'administration d'un anti-oxydant (vitamine C). Ces résultats suggèrent que la carence en œstrogènes induirait en partie un déséquilibre de la balance pro/anti-oxydante qui affecterait la compliance artérielle. Enfin, dans une étude in vitro, menée sur des cellules musculaires lisses aortiques humaines, mises en culture dans différents milieux hormonaux (physiologique, avec œstrogènes et/ou progestérone, avec testostérone), *Natoli et coll.*, ont montré l'effet favorable des hormones sexuelles sur l'expression des protéines matricielles, notamment le collagène, l'élastine, la fibrilline-1, ainsi que sur leurs régulateurs, les métalloprotéinases. Plus concrètement, le rapport élastine/collagène était 7 fois plus élevé dans les milieux hormonaux comprenant les œstrogènes ou la progestérone seule et 11 fois plus élevée dans le milieu hormonal comprenant les deux, par rapport au milieu contenant la testostérone (Natoli et al., 2005). Par ailleurs, lorsque les hormones sexuelles féminines sont administrées ensemble, elles augmentent aussi le dépôt de fibrilline-1 par rapport à la testostérone (Natoli et al., 2005). Ces résultats appuient donc l'hypothèse que les femmes sous activité ovarienne ont des artères élastiques moins rigides comparativement aux femmes ménopausées.



**Figure 8 : Représentation des médiateurs contribuant à l'augmentation de la rigidité artérielle à la ménopause.** AGEs, *advanced glycation endproducts* (produits finaux de la glycation) ; EROs, *espèce réactives de l'oxygène* ; VOP, *vélocité de l'onde de pouls*.

### II.3.2.3. En résumé

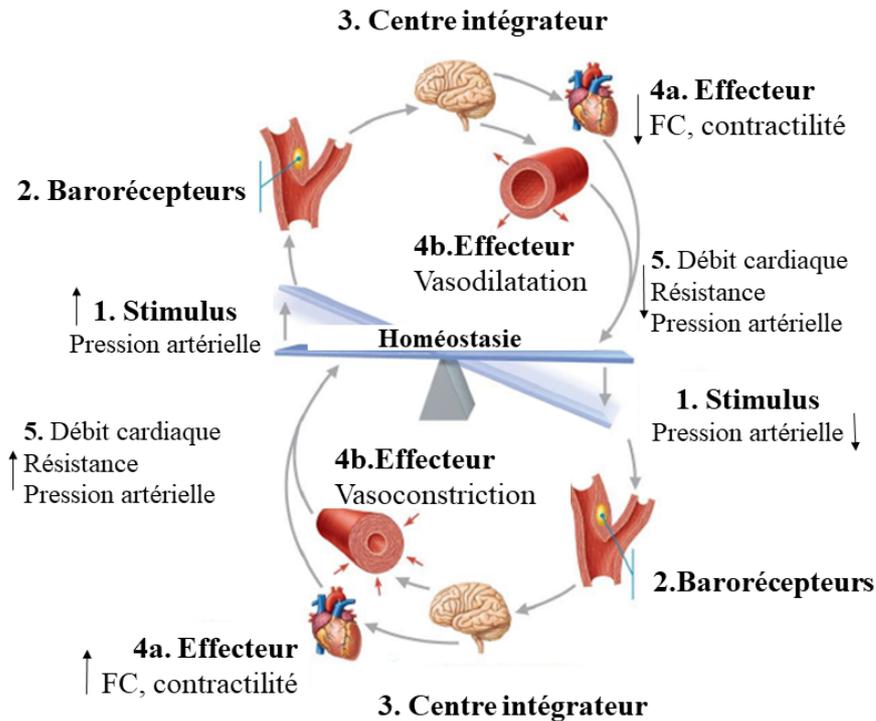
#### ❖ Ménopause et rigidité artérielle

- ❖ L'augmentation de la rigidité (ou diminution de la compliance) artérielle est un marqueur indépendant du risque cardiovasculaire.
- ❖ La vélocité de l'onde de pouls carotide-fémorale et la mesure de l'épaisseur intima-média des artères aorte et carotides sont des techniques de mesures non invasives de la rigidité artérielle.
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées, les œstrogènes maintiennent l'équilibre protéique de la paroi des artères ce qui permet le maintien de la compliance.
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées, l'accumulation de collagène favorise la diminution de la compliance. Ceci se traduit d'un point de vue hémodynamique par l'accélération de la vélocité de l'onde de pouls et de la pulsativité, et d'un point de vue structurel, par l'augmentation de l'épaisseur des artères.

## II.4. Ménopause et déséquilibre du système nerveux autonome

### II.4.1. Généralités et définition

Le système nerveux autonome (SNA) est constitué d'un ensemble de complexes de neurones et de voies qui contrôlent le fonctionnement des systèmes de l'organisme. Le rôle du SNA est de maintenir l'homéostasie générale en adaptant les réponses face aux changements de l'environnement externe et interne (McCorry, 2007). Ainsi, le SNA est composé des voies afférentes, de centres d'intégration au niveau du tronc cérébral, de l'hypothalamus et du cortex cérébral, ainsi que des voies efférentes sympathique et parasympathique. Dans le cadre du maintien de l'homéostasie de la pression artérielle, les voies sympathique et parasympathique du SNA agissent selon le principe de rétroactions négatives, pour assurer une régulation rapide et efficace de la pression artérielle. Plus précisément, quand l'une des voies est activée, l'autre est inhibée. Un élément clé de cette régulation est le baroréflexe artériel (Figure 9). C'est un mécanisme important dans le contrôle cardiaque (baroréflexe cardiaque) et vasculaire (baroréflexe sympathique) (Fu et al., 2006; Head et al., 2002; Lohmeier, 2001) qui vient suppléer les systèmes vasodilatateurs et vasoconstricteurs dans la régulation du tonus vasculaire chez les femmes (Joyner et al., 2016). Il fait intervenir les barorécepteurs artériels, principalement situés dans les sinus carotidiens et la crosse aortique et les barorécepteurs cardiopulmonaires, situés dans les vaisseaux intrathoraciques et le cœur.



**Figure 9 : Schéma général de la régulation de la pression artérielle par la boucle du baroréflexe, adapté de (Marieb & Hoehn, 2013).** Dans la boucle ascendante, l'élévation de la pression artérielle (1) est détectée par les barorécepteurs, ce qui induit l'augmentation de l'influx nerveux (2) en direction du système nerveux central (3). En réponse, le système nerveux entraîne une diminution de la décharge des neurones sympathiques au niveau du cœur (4a). Ceci entraîne une diminution de la contractilité et de la fréquence cardiaque (FC) (et donc du débit cardiaque). Au niveau des vaisseaux sanguins périphériques (4b) l'inhibition des neurones sympathiques induit une vasodilatation liée à une diminution des résistances périphériques. L'ensemble favorise ainsi une diminution de la pression artérielle pour un retour à une valeur normale (5). A l'inverse, dans la boucle descendante, une baisse de la PA (1), diminue l'influx nerveux capté par les barorécepteurs (2). Le système nerveux central répond par une activation sympathique et un retrait du parasympathique (3). Cela favorise alors une augmentation de la contractilité et de la FC (4a), et une augmentation des résistances vasculaires (4b). L'ensemble induit dans ce cas une augmentation de la pression à une valeur normale (5).

#### II.4.1.1. Baroréflexe sympathique

Le baroréflexe sympathique se définit comme la capacité de l'organisme à amortir les variations de la pression artérielle, en modulant l'activité nerveuse sympathique musculaire (ANSM) et les résistances périphériques (Figure 10) (Dutoit et al., 2010; Fu & Ogoh, 2019; Hissen et al., 2018). La ménopause s'accompagne de deux altérations majeures qui viennent perturber le baroréflexe sympathique : l'augmentation de l'ANSM et l'augmentation de la

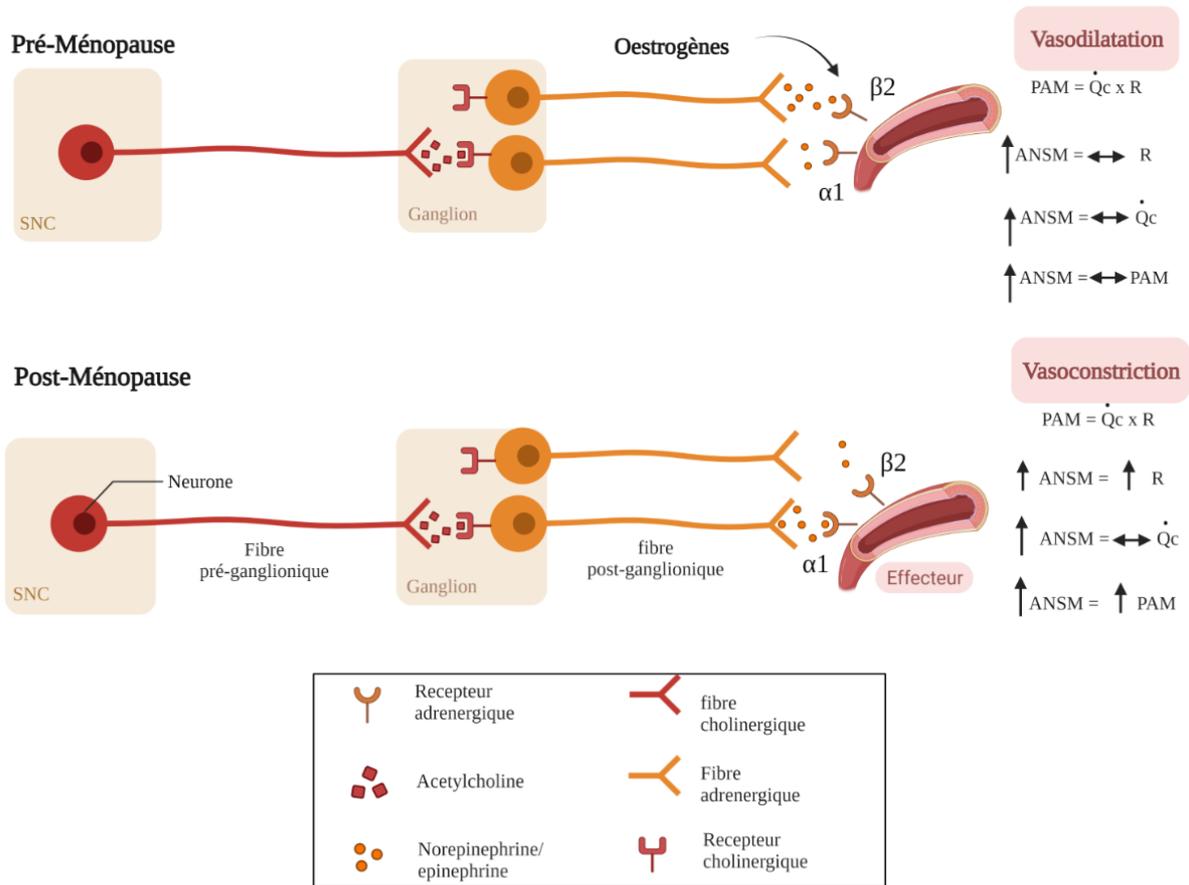
vasoconstriction adrénergique, responsables donc de l'augmentation des résistances périphériques (Vongpatanasin, 2009).

Certaines données issues d'études transversales ont montré que, comparativement aux femmes post-ménopausées, les femmes pré-ménopausées ont une plus grande vasodilatation sympathique au repos, modulée par la stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques des cellules musculaires lisses (Figure 10) (Hart et al., 2011; Kneale et al., 2000). Cet effet a été démontré par des différences dans les réponses vasoconstrictrices de l'avant-bras suite à des infusions de noradrénaline ( $\alpha$ -adrénergique) au niveau de l'artère brachiale. En effet, contrairement aux hommes et aux femmes post-ménopausées, l'administration de noradrénaline n'induit pas d'augmentation des résistances périphériques chez les femmes pré-ménopausées. Pour expliquer ces observations, plusieurs hypothèses ont été proposées. Ainsi, les femmes pré-ménopausées pourraient avoir une quantité plus faible de récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques (Hart et al., 2011) qui pourraient également être moins sensibles à la noradrénaline (Kneale et al., 2000). Par ailleurs, l'effet modulateur des hormones sexuelles dans les réponses adrénergiques a également été proposé par *Kneale et coll.* Dans une étude chez des femmes pré- et post-ménopausées, l'administration d'un antagoniste des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (le propranolol) favorisait l'effet vasoconstricteur de la noradrénaline chez les femmes pré-ménopausées alors qu'à l'inverse, la sensibilité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques à un agoniste  $\beta_2$ -adrénergique (comme l'albutérol), semble être plus importante chez les femmes pré-ménopausées (Kneale et al., 2000). Cette capacité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques à compenser la vasoconstriction médiée par la noradrénaline disparaît chez les femmes post-ménopausées et une relation positive est observée chez ces dernières, entre l'ANSM et les résistances périphériques (Hart et al., 2011). Ensemble, ces résultats suggèrent que les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques chez les femmes pré-ménopausées peuvent protéger partiellement d'une activité

## Partie I – Conséquences cardiovasculaires

sympathique élevée et pourraient donc expliquer le risque plus élevé de développer une hypertension à la ménopause (Barnes et al., 2014).

Là encore, des études soulignent le rôle des œstrogènes pour contrebalancer le transfert de l'activité nerveuse sympathique en tonus vasoconstricteur chez les femmes pré-ménopausées. Les œstrogènes moduleraient la vasoconstriction sympathique en augmentant la sensibilité des récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques et en favorisant ainsi la vasodilatation dépendante du monoxyde d'azote (Barnes et al., 2012; Dutoit et al., 2010; Hart et al., 2011). À la ménopause, l'augmentation de la pression artérielle pourrait en partie être attribuée à une réduction de l'effet  $\beta$ -adrénergique. Ainsi certaines études ont montré que l'administration des hormones de substitution par voie transdermale diminue l'ANSM et la pression artérielle chez les femmes ménopausées (Vongpatanasin et al., 2001).



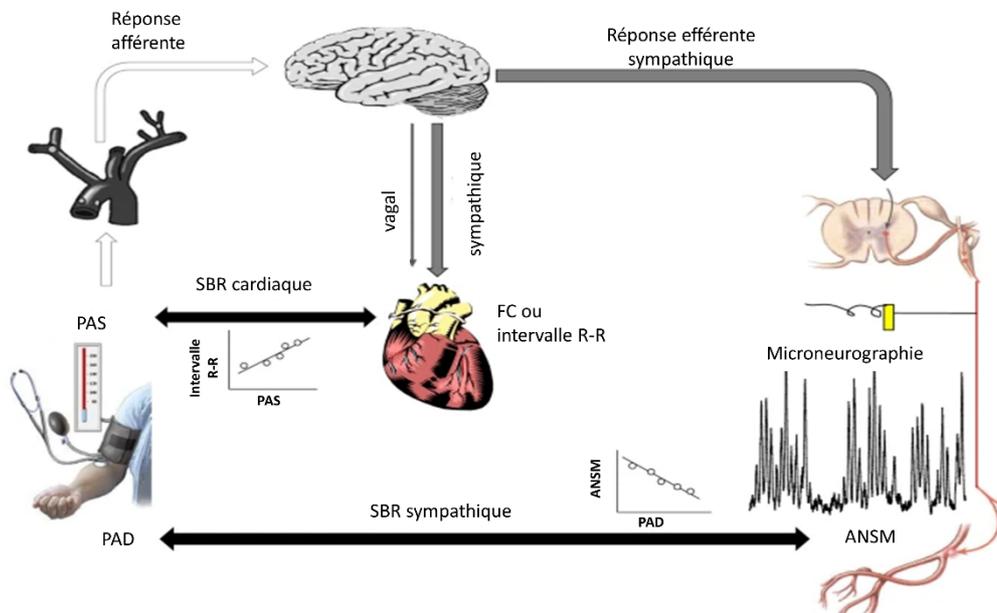
**Figure 10 : Rôle de l'activité nerveuse sympathique musculaire (ANSM) dans le maintien des résistances vasculaires (R) et de la pression artérielle au repos (PAM).** Pour un niveau donné de l'ANSM au repos, la noradrénaline libérée par la synapse sympathique peut se lier aux récepteurs  $\alpha$ - et/ou  $\beta$ -adrénergiques. Le récepteur auquel se lie la noradrénaline influence ensuite la façon dont l'ANSM est transmis en tonus vasoconstricteur. Chez les femmes pré-ménopausées, les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (vasodilatation) sont principalement activés par la noradrénaline sous l'influence possible des œstrogènes. Chez les femmes post-ménopausées, en revanche, ce sont les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques (vasoconstriction) qui sont principalement activés. Ainsi, les femmes pré-ménopausées dont l'ANSM est élevée ont des R élevées et un débit cardiaque maintenu. Le résultat final est qu'au repos, l'ANSM a un effet minime sur la pression artérielle contrairement aux femmes post-ménopausées. SNC, système nerveux central

#### II.4.1.2. Baroréflexe cardiaque

Le baroréflexe cardiaque représente la capacité à amortir efficacement les variations de la pression artérielle en modulant la fréquence cardiaque (Figure 11). Si moins de données sont présentes dans la littérature concernant les effets de la ménopause sur le baroréflexe cardiaque (comparativement au baroréflexe sympathique), il semble cependant lui aussi être altéré avec la ménopause. Ainsi, des valeurs plus faibles de sensibilité du baroréflexe cardiaque sont

retrouvées chez les femmes post-ménopausées par rapport aux femmes pré-ménopausées (Barnes et al., 2012; Subhashri et al., 2021). Par ailleurs, la sensibilité du baroréflexe est plus élevée chez les femmes post-ménopausées sous traitement hormonal de substitution (De Meersman et al., 1998) par rapport à des femmes post-ménopausées ne prenant pas de traitement hormonal (Huikuri et al., 1996). Ces résultats suggèrent ainsi que les œstrogènes endogènes et exogènes peuvent moduler le baroréflexe cardiaque.

Parmi les mécanismes sous-jacents, la diminution de la sensibilité du baroréflexe cardiaque pourrait être due à une augmentation de la rigidité des grosses artères avec la ménopause. Avec l'augmentation de la rigidité artérielle, les barorécepteurs, pourraient être moins sensibles aux variations de la pression artérielle. Ainsi, une corrélation positive entre la compliance carotidienne et la sensibilité du baroréflexe cardiaque a été retrouvée chez des hommes adultes en bonne santé (Monahan et al., 2000). Cependant cette relation doit encore être confirmée chez les femmes post-ménopausées.



**Figure 11 : Représentation des composantes cardiaque et sympathique du baroréflexe artériel.** *SBR, Sensibilité du baroréflexe; PAS, Pression artérielle systolique; PAD, Pression artérielle diastolique, FC, fréquence cardiaque; ANSM, activité nerveuse sympathique musculaire ; Adapté de (Fu & Ogoh, 2019)*

II.4.2. En résumé

❖ **Ménopause et sensibilité du baroréflexe**

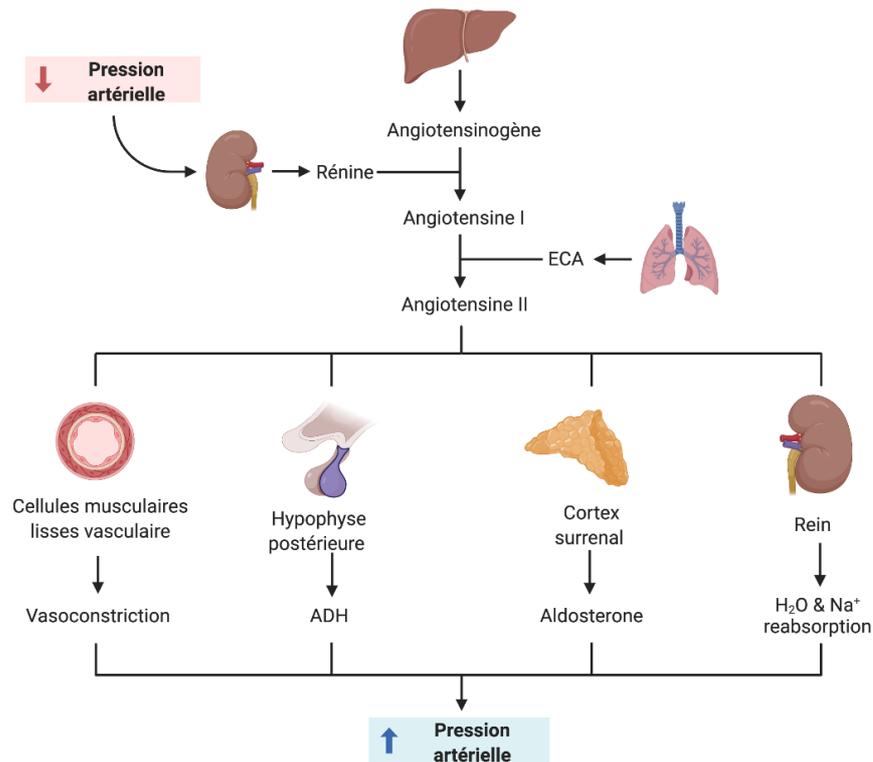
- ❖ Le baroréflexe est un mécanisme important dans le contrôle cardiaque et vasculaire de la pression artérielle.
- ❖ L'altération du baroréflexe se manifeste par une augmentation de l'activité nerveuse sympathique et de la vasoconstriction adrénergique ainsi que d'une diminution de la sensibilité du baroréflexe cardiaque.
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées, les œstrogènes modulent la vasoconstriction sympathique en augmentant la sensibilité des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques.
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées, l'altération du baroréflexe s'explique par la diminution de la sensibilité des barorécepteurs carotidiens et aortique ainsi que la diminution de la sensibilité des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques.

**II.5. Le système rénine angiotensine aldostérone**

II.5.1. Généralités et définition

Le SRAA constitue un mécanisme régulateur important de la pression artérielle en modulant à la fois les résistances périphériques et le volume plasmatique. Au départ de cette cascade, le substrat du système, l'angiotensinogène, est libéré par le foie et est clivé dans la circulation par la rénine, une enzyme sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire du rein pour former l'angiotensine I. L'angiotensine I est à son tour clivée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour produire l'angiotensine II. Cette dernière est considérée comme le principal peptide effecteur du système. Elle est ensuite distribuée aux tissus périphériques via la circulation sanguine vers les vaisseaux, le cœur et les reins. En se liant à son récepteur spécifique (AT1), l'angiotensine II induit l'augmentation de la pression artérielle par différents

mécanismes tels que, l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique par vasoconstriction des artérioles (activation sympathique), l'augmentation de la rétention hydrosodée en stimulant la sécrétion d'aldostérone, ou encore, par la limitation de la perte d'eau dans l'urine en stimulant la sécrétion d'hormone antidiurétique et en stimulant la sensation de soif pour favoriser l'ingestion d'eau et ainsi augmenter la volémie (Figure 12).



**Figure 12 : Représentation du système rénine angiotensine aldostérone « classique ».** ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine ; ADH, hormone antidiurétique

Bien que le système rénine-angiotensine aldostérone soit défini comme une cascade de régulation endocrinienne et enzymatique, son action ne se limite pas au mode endocrinien (Santos et al., 2018). De nombreuses preuves révèlent un SRAA tissulaire qui influence les actions cellulaires locales (SRAA « local »). Des SRAA locaux ont été trouvés dans un certain nombre de tissus (notamment les reins, les glandes surrénales, le cœur, le système vasculaire et le système nerveux) et ont des fonctions biologiques importantes. Ils font référence, par

exemple, aux mécanismes tissulaires de formation du peptide d'angiotensine (Ang - (1-7)), qui fonctionnent séparément du SRAA circulant et ont des effets opposés sur le système cardiovasculaire (Santos et al., 2018).

### II.5.2. Effets de la ménopause

Il est maintenant bien admis qu'un changement dans l'équilibre du SRAA est impliqué dans le développement de l'HTA chez les femmes post-ménopausées. Dans ce sens, alors que les œstrogènes semblent exercer un rôle protecteur, favorisant la branche vasodilatatrice du SRAA (voie Ang-(1-7)-ACE2-MasR/AT<sub>2</sub>R), la ménopause déplace cet équilibre en favorisant la branche vasoconstrictrice (Medina et al., 2020). En effet, une concentration plasmatique de rénine plus élevée a été observée chez les femmes post-ménopausées par rapport aux femmes pré-ménopausées, et pourrait être responsable d'une augmentation de la synthèse de l'angiotensine II et de l'Endothéline-1 (Alexander et al., 2001; Lima et al., 2012). L'augmentation de ces facteurs dans le sang favorise la vasoconstriction, mais contribue également à une augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation qui conduisent à un dysfonctionnement endothélial (Lima et al., 2012; Yung et al., 2011) et finalement à une détérioration du contrôle de la pression artérielle.

Les mécanismes responsables du déséquilibre du SRAA après la ménopause restent inconnus et le rôle spécifique des œstrogènes est encore controversé. Certaines études ont ainsi montré que les femmes ménopausées sous hormonothérapie de substitution ont des niveaux de rénine plasmatique plus faibles que les femmes ménopausées non traitées (Prime et al., 2007; Schunkert et al., 1997) suggérant un effet modulateur des œstrogènes sur le SRAA « classique ». De même, l'administration d'œstrogènes à des rates ovariectomisées normalise l'aldostéronémie et améliore la pression artérielle (Roesch et al., 2000). A l'inverse, d'autres auteurs ont observé que le traitement hormonal de substitution après la ménopause n'entraînait

pas de diminution de la concentration sanguine d'endothéline-1 et était parfois responsable d'une augmentation de ce puissant vasoconstricteur (de Kraker et al., 2009).

### II.5.3. En résumé

#### ❖ Ménopause et SRAA

- ❖ Le SRAA est essentiel dans la régulation de la pression artérielle en modulant à la fois les résistances périphériques et le volume plasmatique.
- ❖ Le SRAA est divisé en deux branches (SRAA local et SRAA classique), ayant des effets opposés sur le système cardiovasculaire.
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées : les œstrogènes semblent exercer un rôle protecteur, en favorisant la branche vasodilatatrice (SRAA local).
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées : c'est le SRAA classique qui serait stimulé en faveur d'une suractivation sympathique (vasoconstriction).

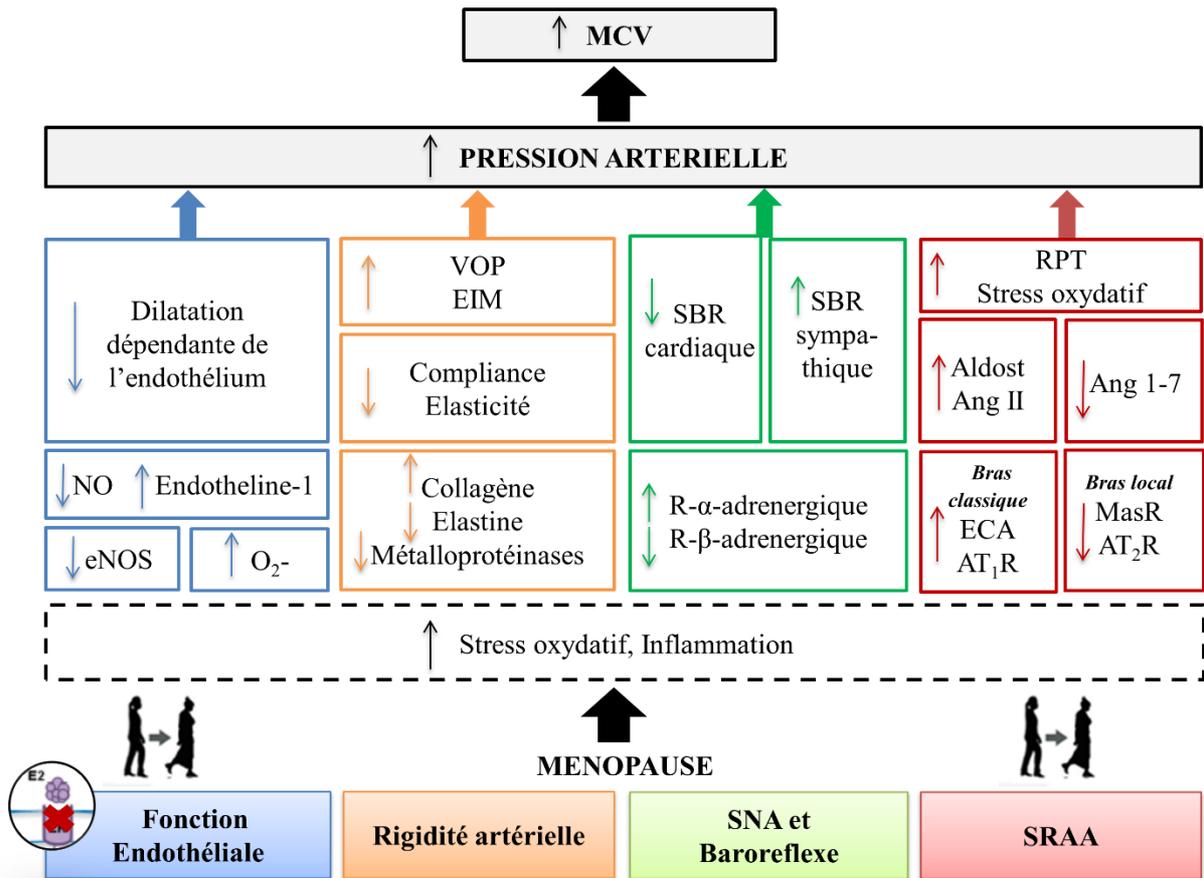
## II.6. Hormonothérapie et fonction cardiovasculaire

Pendant de nombreuses années, le traitement hormonal de substitutions (THS) était suggéré afin de contrer le déclin de la santé cardiovasculaire chez les femmes après la ménopause (Grady et al., 1992). Cependant, les résultats alarmant de la *Women's Health Study en 2003* ont totalement bouleversé sa prescription. Dans cette étude réalisée sur plusieurs milliers de femmes post-ménopausées et en bonne santé, un risque accru de cancer du sein et de MCV était associé à l'utilisation du THS, et d'autant plus important chez les femmes plus avancées dans la ménopause (Naftolin et al., 2004). Aujourd'hui, s'il est admis que ces résultats sont difficilement transposables à une grande majorité de femmes ménopausées, notamment en raison de l'âge des participantes ou encore du type d'hormones de synthèses administrées, le

## Partie I – Conséquences cardiovasculaires

THS n'est pas recommandé de façon systématique. Des études plus récentes telles que *The Kronos Early Estrogen and Prevention Study* (KEEPS) (Miller et al., 2009) et *The Early Versus Late Intervention Trial* (ELITE) (Hodis et al., 2016) ont montré des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire uniquement si le traitement est initié dans les 6 premières années de la ménopause. Ces résultats suggèrent ainsi l'existence d'une fenêtre d'efficacité du THS appelée « timing hypothesis ». Les mécanismes qui sous-tendent cette hypothèse ne sont en revanche pas encore entièrement élucidés. Aujourd'hui le THS est proposé en cas de symptômes sévères et impactant la qualité de vie. Il peut aussi être envisagé pour prévenir l'ostéoporose. En clinique, la prescription doit être amorcée le plus tôt possible une fois la ménopause confirmée, à la dose minimale nécessaire pour traiter les symptômes, et pour une durée qui se limite à celle des symptômes. La prise doit tenir compte du profil de risque de chaque femme vis-à-vis des MCV, des cancers du sein et de l'utérus et le bénéfice du traitement doit être régulièrement réévalué.

## II.7. Résumé des conséquences cardiovasculaires de la ménopause



**Figure 13 : Effets de la carence en œstrogènes sur les mécanismes de régulation de la pression artérielle.** L'augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation avec la ménopause altère les mécanismes de régulation de la pression artérielle en favorisant : le dysfonctionnement endothélial, l'augmentation de la rigidité artérielle, la diminution de la sensibilité du baroréflexe en perturbant l'équilibre autonome, et en favorisant l'hyperactivité du système rénine angiotensine aldostérone et la synthèse de l'angiotensine II. *ECA = enzyme de conversion de l'angiotensine ; Aldost = Aldostérone ; Ang = Angiotensine ; AT1-2 = Angiotensine 1-2 ; SBR = sensibilité du baroréflexe ; MCV = maladies cardiovasculaires ; eNOS = oxyde nitrique synthase endothéliale ; EIM = épaisseur intima-média des artères élastiques ; ANSM = activité nerveuse sympathique musculaire ; NO = monoxyde d'azote ; O<sub>2</sub><sup>-</sup> = anion superoxyde ; R = récepteur ; SRAA = système rénine-angiotensine-aldostérone ; RPT = résistances périphériques totales ; VOP = vitesse de l'onde de pouls.*

### **III. CONSEQUENCES COGNITIVES DE LA MENOPAUSE**

Outre les conséquences cardiovasculaires, le déclin de la performance cognitive constitue lui aussi un problème de santé publique majeur. L'allongement de l'espérance de vie a fait apparaître des maladies liées à l'âge, dont les maladies cérébrovasculaires. Cependant en dehors de toute pathologie, le vieillissement « sain » entraîne lui aussi une baisse de la performance de certaines fonctions cognitives. Chez les femmes, des données suggèrent que la ménopause pourrait être une période critique dans l'évolution naturelle des troubles cognitifs, et à plus long terme, dans l'apparition de démences vasculaires et/ou dégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Pertesi et al., 2019).

Cette troisième partie a pour objectif de décrire les fonctions cognitives affectées lors de la ménopause puis de comprendre les hypothèses mises en jeu dans le déclin de la performance cognitive à la ménopause. Enfin les mécanismes d'action selon lesquels les œstrogènes peuvent moduler les fonctions cérébrales seront également présentés.

#### **III.1. Généralités et définitions**

##### **III.1.1. Les fonctions cognitives**

Les fonctions cognitives, dans leur contexte le plus élémentaire, représentent la capacité d'apprendre, de retenir et de se rappeler des informations. Chez l'Homme, elles s'inscrivent également dans un ensemble complexe et multidimensionnel de fonctions intellectuelles telles que le jugement et l'évaluation. Ainsi, la cognition comprend toutes les capacités et tous les processus mentaux liés à la connaissance, y compris, mais sans s'y limiter, l'attention, la mémoire, le raisonnement, la compréhension et le langage (Luine, 2014).

### III.1.2. La mémoire épisodique

La mémoire est la capacité du cerveau à encoder, stocker et récupérer des informations ou des données lorsqu'elles sont nécessaires. Selon le modèle proposé par Atkinson et Shiffrin en 1968 (Figure 14), la mémoire se compose des registres sensoriels, de la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. La mémoire épisodique est une mémoire à long terme, basée sur le souvenir conscient d'un épisode, de la séquence d'événements qui l'ont caractérisé et de sa localisation spatio-temporelle. Le Rey Auditory Learning test (détails des tests chapitre méthodologie II.4.4) est fréquemment utilisé pour évaluer cette composante de la mémoire (Faria et al., 2015).

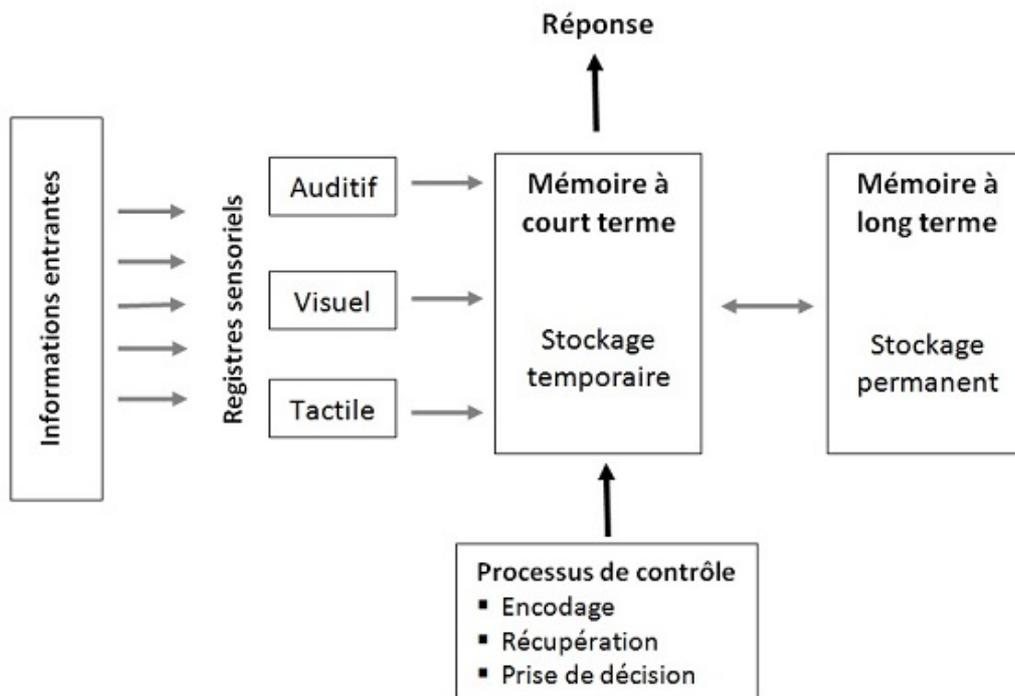


Figure 14 : Représentation schématique du modèle de la mémoire (adapté d'Atkinson et Shiffrin, 1968)

### III.1.3. La vitesse de traitement

La vitesse de traitement est une mesure du temps nécessaire pour répondre et/ou traiter les informations de l'environnement. Le Digit Substitution Symbol Test (chapitre méthodologie II.4.4) est fréquemment utilisé pour évaluer cette composante (Faria et al., 2015).

### III.1.4. Les fonctions exécutives

Selon la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), les fonctions exécutives représentent les capacités cognitives qui permettent de retenir des informations dans la mémoire de travail, d'inhiber des comportements ancrés, de focaliser l'attention de manière stratégique et d'organiser ses pensées face à la distraction, à la complexité et au stress. Elles représentent ainsi les capacités de réflexion qui aident à raisonner, à planifier, à résoudre des problèmes ou à faire face à un changement de l'environnement (Yogev-Seligmann et al., 2008). Il existe différentes sous composantes des fonctions exécutives comme l'inhibition, la mémoire de travail et la flexibilité cognitive (Diamond, 2013). Sur cette base, des fonctions exécutives plus complexes se sont construites, telles que le raisonnement, la résolution de problèmes et la planification (Collins & Koechlin, 2012).

#### *III.1.4.1. La mémoire de travail*

La mémoire de travail fait référence à un système de stockage et de contrôle à court terme, qui sous-tend la capacité de retenir temporairement des informations qui devront éventuellement être remplacées par une nouvelle information, ou de les manipuler en mémoire sur des périodes pouvant aller jusqu'à quelques minutes (Hampson, 2018). C'est une mémoire « active » qui est également essentielle pour faire des liens entre les choses (Diamond, 2013). Ainsi, de nombreuses activités exigent de garder à l'esprit ce qui s'est passé précédemment et de faire le lien avec ce qui vient plus tard, comme donner un sens au langage écrit ou parlé,

faire un calcul, retenir un numéro etc. Les subtests Digit Forward et Backward (WAIS-R ou WAIS-III) et le test N-back sont deux tests (chapitre méthodologie II.4.4) fréquemment utilisés pour évaluer cette composante de la cognition (Faria et al., 2015).

### *III.1.4.2. Le contrôle inhibiteur*

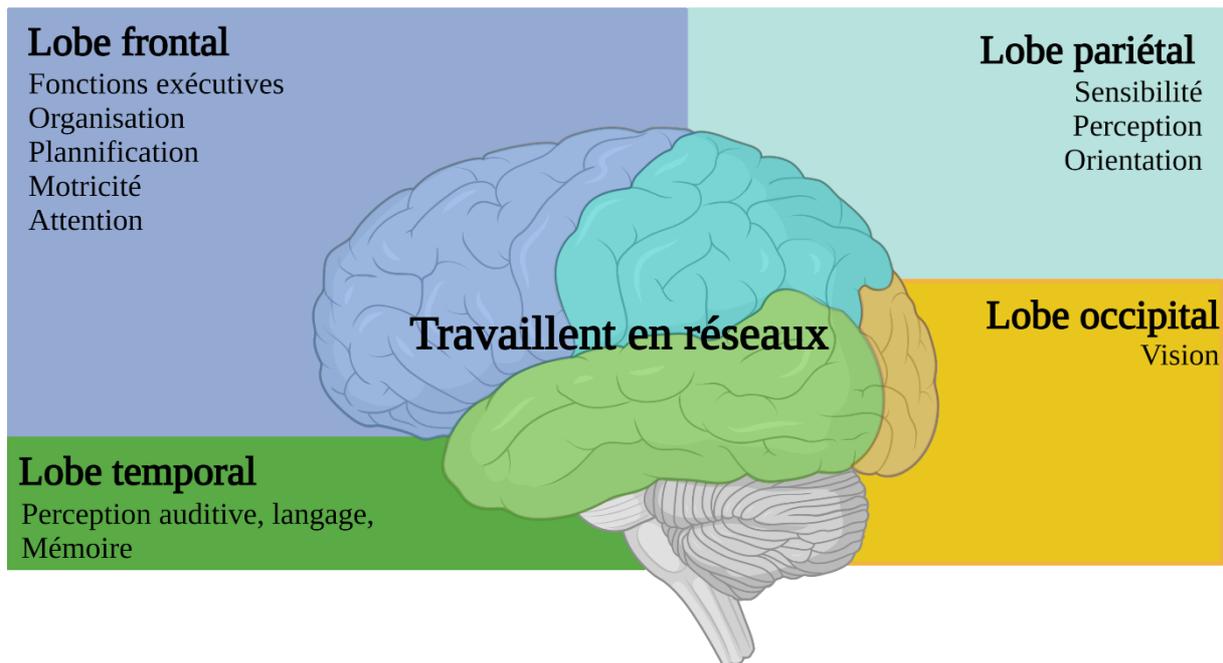
Le contrôle inhibiteur est décrit comme le contrôle de l'attention, du comportement, des pensées et des émotions afin de contrebalancer une dérive interne ou un attrait externe, et de faire plutôt ce qui est plus approprié ou nécessaire (Diamond, 2013). Plus concrètement, il représente la capacité à stopper ou à empêcher une réponse automatique pour la remplacer par ce qui est plus approprié au contexte et peut être compris comme le frein de notre cerveau. Le test de Stroop (chapitre méthodologie II.4.4) est le test le plus fréquemment utilisé dans la recherche mesurant le contrôle inhibiteur (Faria et al., 2015).

### *III.1.4.3. La flexibilité cognitive*

La flexibilité cognitive représente la capacité à passer d'une tâche à une autre (Miyake et al., 2000). Dans la flexibilité cognitive, le passage d'une tâche à l'autre nécessite une capacité à changer de perspective. Pour changer de perspective, l'inhibition de la perspective précédente et l'activation d'une autre perspective sont nécessaires (Diamond, 2013). Dans cette logique, la flexibilité cognitive implique le contrôle inhibiteur et la mémoire de travail. Un autre aspect de la flexibilité cognitive est la pensée créative ou le fait de changer une façon de résoudre un problème (Diamond, 2013). Le Trail Making Test partie B (TMT B) (chapitre méthodologie II.4.4) et le test de Stroop sont les tests les plus fréquemment utilisés pour évaluer la flexibilité cognitive (Faria et al., 2015).

### III.1.5. L'organisation cérébrale des fonctions exécutives

La majorité des études sur l'organisation cérébrale des fonctions exécutives ont montré que les zones cérébrales qui soutiennent ces compétences sont principalement localisés au niveau du lobe frontal (Drobyshevsky et al., 2006) (Figure 15). Cependant, elles impliquent aussi de nombreuses régions telles que des zones du cortex cingulaire et du cortex pariétal, ainsi que des structures sous-corticales, principalement les ganglions de la base, l'amygdale et l'hippocampe. Certaines études ont également mis en avant l'implication du lobe pariétal dans plusieurs tâches chez des individus sains. En revanche, chez des sujets atteints de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité ou de démence ce sont les lobes temporal et occipital qui semblent être activés (Banich et al., 2009; Dibbets et al., 2010; Spinelli et al., 2011).



**Figure 15 : Représentation des lobes cérébraux et des fonctions cognitives principales associées chez un sujets sain.**

III.1.6. En résumé

❖ **Les fonctions cognitives**

- ❖ La cognition comprend toutes les capacités et tous les processus mentaux liés à la connaissance, l'attention, la mémoire, le raisonnement, la compréhension et le langage.
- ❖ Les fonctions exécutives qui comprennent notamment la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur et la flexibilité sont particulièrement affectées lors de ménopause.
- ❖ Les zones cérébrales qui soutiennent les fonctions exécutives sont principalement localisées au niveau du lobe frontal.

**III.2. Les hypothèses de la baisse de la performance cognitive**

Au cours du vieillissement, plusieurs facteurs peuvent contribuer au déclin physiologique des fonctions cognitives globales ou de domaines cognitifs spécifiques. Le déclin cognitif peut être dû à des facteurs non modifiables, parmi lesquels notamment le sexe (et les variations hormonales), l'âge, les facteurs génétiques, les traumatismes, mais aussi des facteurs modifiables, comme le mode de vie, le stress prolongé etc. Chez la femme, il est désormais bien établi que les performances aux tests cognitifs varient en fonction des concentrations hormonales, que ce soit au cours du cycle menstruel, pendant la grossesse ou après la ménopause. Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer cette baisse de la performance : l'hypothèse hormonale et l'hypothèse vasculaire.

III.2.1. L'hypothèse hormonale

*III.2.1.1. Pré-ménopause : effet des œstrogènes endogènes*

Les données accumulées chez les femmes pré-ménopausées montrent que les performances aux tests cognitifs varient au cours du cycle menstruel. Ainsi, les femmes

obtiennent de meilleurs résultats pendant la phase lutéale, c'est à dire lorsque les concentrations d'œstrogènes sont élevées (Sherwin, 2012). Certaines études ont corroboré ces résultats en montrant des corrélations positives entre la performance aux tests évaluant les fonctions exécutives et la concentration plasmatique en œstrogènes (Phillips & Sherwin, 1992; Rosenberg & Park, 2002). Par ailleurs, des concentrations élevées en œstrogènes sont associées à une meilleure performance, notamment dans les tâches où les femmes excellent généralement mieux que les hommes (comme la fluidité verbale, la motricité fine, la vitesse de perception). A l'inverse, lorsque les concentrations sont plus faibles (en début de cycle), les femmes sont moins performantes aux tests où elles performant habituellement le mieux et ont en revanche des scores plus élevés aux tests dans lesquels les hommes excellent généralement (comme les fonctions visio-spatiales) (Hampson, 1990).

Il existe également des preuves du changement du milieu hormonal sur certaines fonctions cognitives. Des études pharmacologiques réalisées chez de jeunes femmes traitées avec un analogue de la GnRH confirment ces résultats. Une fois administré, cet analogue permet d'imiter les effets de la suppression de la fonction ovarienne. Ainsi, lorsque les femmes sont traitées avec cet analogue, les concentrations d'œstrogènes diminuent de manière significative et les scores aux tests d'évaluation des fonctions exécutives, de la mémoire verbale, de l'apprentissage (Sherwin & Tulandi, 1996) et de la mémoire de travail (Grigorova & Sherwin, 2006) diminuaient aussi de manière significative. Par ailleurs, l'administration d'hormones de substitution, combiné à cet analogue, permet d'améliorer la mémoire verbale et de travail des femmes. En revanche, les scores restaient faibles pour les femmes ayant reçu le placebo en plus de l'analogue. Ces résultats indiquent donc que les œstrogènes jouent un rôle dans le maintien de la mémoire verbale et de travail chez ces jeunes femmes et que ces effets sont observables en l'espace de quelques jours.

### III.2.1.2. Post-Ménopause

Les effets des variations hormonales à long terme sur les fonctions cognitives ont aussi fait l'objet d'études et suggèrent que la ménopause pourrait être une période critique dans l'évolution naturelle du maintien des performances cognitives. Les fonctions exécutives sont particulièrement affectées chez les femmes ménopausées (Epperson et al., 2013; Luetters et al., 2007) et ce constat représente une préoccupation fréquente pour laquelle les femmes ménopausées demandent une intervention clinique.

Ce constat naît d'observations effectuées sur de grandes cohortes. Ainsi, selon la « *Seattle Midlife Women's Health Study* », réalisée sur une cohorte de 230 femmes pré-, péri- et post-ménopausées, deux tiers des femmes ont rapporté des problèmes de mémoire pendant leur péri-ménopause (Sullivan Mitchell & Fugate Woods, 2001). Les troubles portaient sur la mémoire de travail mais concernaient aussi le comportement quotidien et la concentration (Greendale et al., 2020; Sullivan Mitchell & Fugate Woods, 2001). Si dans un premier temps, ces troubles perçus ont été associés au stress plus qu'au statut ménopausique, les données des études SWAN « Study of Women's Health Across the Nation » (Gold et al., 2000; Greendale et al., 2009, 2010) et KIWI « Kinmen Women-Health Investigation » (Fuh et al., 2006) ont révélé un effet spécifique de la péri-ménopause sur la perte de mémoire, dans des cohortes plus importantes (12425 et 573 femmes respectivement). Ainsi, dans l'étude SWAN, les femmes péri-ménopausées déclaraient 1,4 fois plus d'oublis que les femmes pré-ménopausées et ce après ajustement en fonction de plusieurs facteurs confondants (i.e., ethnicité, âge, éducation, situation socio-économique, état matrimonial, habitudes de santé et symptômes d'anxiété, dépression et qualité du sommeil (Gold et al., 2000).

L'influence des variations hormonales lors de la péri-ménopause, et à plus long terme, de la carence en œstrogènes, sur la santé cognitive, a suscité un intérêt majeur. L'hypothèse résultante, nommée dans cette thèse « hypothèse hormonale », appuie l'idée selon laquelle une

baisse des œstrogènes serait préjudiciable au maintien des fonctions cognitives (McEwen, 2002; McEwen, 2001). En effet, le cerveau est un organe-cible important des œstrogènes. On retrouve ainsi des récepteurs aux œstrogènes (ER- $\alpha$  et ER- $\beta$ ) dans plusieurs régions du cerveau comme les régions préfrontales et hippocampiques (Brinton et al., 2015; Genazzani et al., 2007). Par conséquent, la ménopause pourrait favoriser le déclin des fonctions cognitives qui reposent sur l'intégrité de ces régions, parmi lesquelles notamment, les fonctions exécutives.

### *III.2.1.3. Mécanismes d'actions des œstrogènes*

#### *III.2.1.3.1. Sur la plasticité cérébrale*

De nombreuses actions des œstrogènes sont potentiellement pertinentes pour les changements cognitifs survenant après la ménopause, mais pour la plupart, les implications cliniques ne sont pas encore claires. Globalement, les œstrogènes participent au maintien de la plasticité cérébrale (Figure 16). Cette dernière représente la capacité du cerveau à changer et à s'adapter, physiquement et fonctionnellement et est un mécanisme important impliqué dans le maintien de l'intégrité des fonctions cognitives au cours du vieillissement (Bherer, 2015). Plus particulièrement, la plasticité se manifeste par des réponses dynamiques dans la neurogenèse (Tanapat et al., 2005), la morphogénèse (Yankova et al., 2001), la connectivité des réseaux neuronaux et la transmission synaptique (Yankova et al., 2001). Au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal, les œstrogènes renforcent chacune de ces réponses, notamment car ces zones regroupent de nombreux récepteurs aux œstrogènes (McEwen, 2002; McEwen, 2001). Ces résultats ont été constatés *in vivo*, au niveau de la région hippocampique de rates. Ainsi, la prolifération des cellules neurales est plus importante chez la rate lorsque les niveaux d'hormones ovariennes sont les plus élevés (Tanapat et al., 2005). Par ailleurs, l'effet neurogène des œstrogènes est sensible à la durée de la privation d'hormones ovariennes et l'absence

prolongée d'œstrogènes a été associée à une perte de la réponse neurogène et à un déclin concomitant de la production de neurones (Tanapat et al., 2005).

III.2.1.3.2. Sur le métabolisme cérébral

Parallèlement aux effets neuroprotecteurs, les œstrogènes augmentent le transport du glucose, la glycolyse et la fonction mitochondriale pour fournir l'ATP (adénosine triphosphate) nécessaire au maintien de la demande énergétique (Brinton, 2009; Nilsen et al., 2007). Ainsi, les voies de signalisation induites par les œstrogènes convergent vers les mitochondries pour améliorer la fonction mitochondriale et soutenir la glycolyse couplée à la phosphorylation oxydative pour finalement potentialiser la génération d'ATP. De plus, les œstrogènes améliorent également la survie et la santé neuronales par le maintien de l'homéostasie du calcium, le maintien des défenses anti-oxydantes contre les radicaux libres, l'efficacité du trafic du cholestérol et la clairance de l'amyloïde  $\beta$  (Morgan et al., 2018).

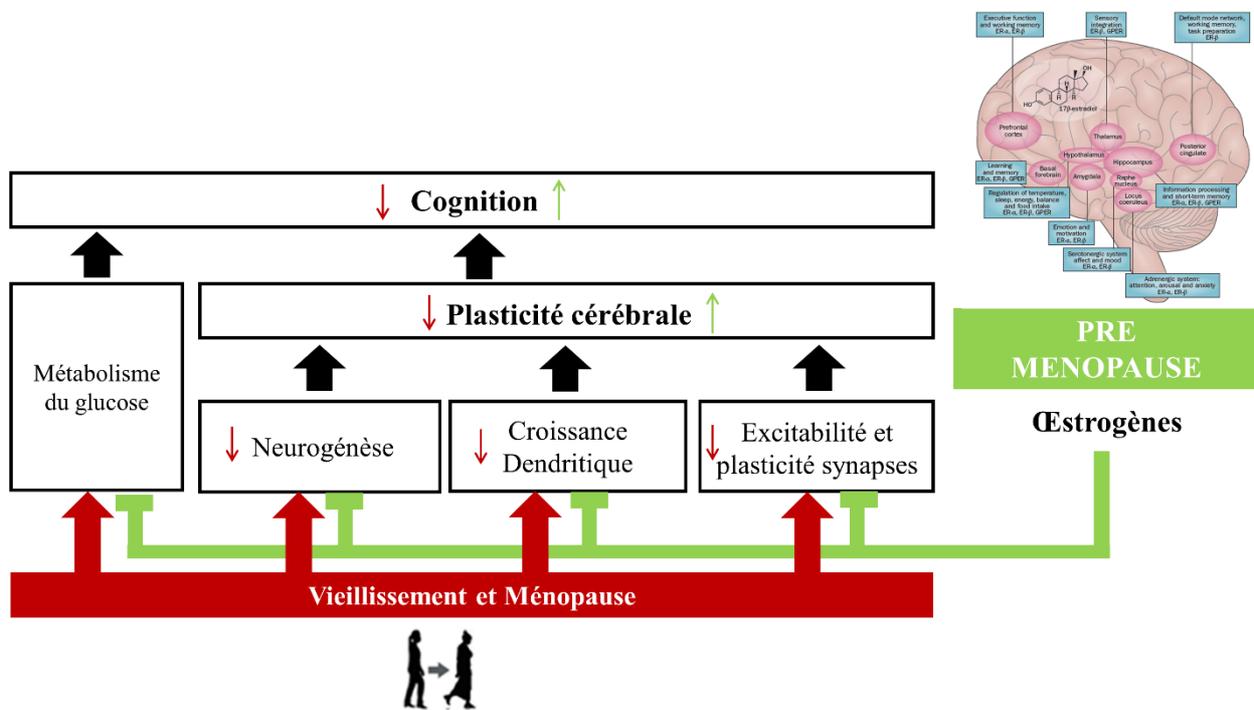


Figure 16 : Mécanismes d'action conduisant à la baisse des performances cognitives lors de la ménopause et à l'inverse, effets des œstrogènes selon l'hypothèse hormonale.

Cependant, il est impossible aujourd'hui de confirmer l'effet spécifique de carence en œstrogènes sur le risque du déclin cognitif futur. Beaucoup d'études ont été réalisées chez des femmes post-ménopausées, à un stade tardif. Par conséquent, les données longitudinales concernant l'impact des changements hormonaux sur les fonctions cognitives sont limitées et peu d'entre elles ont examiné à la fois les trajectoires hormonales et la performance cognitive au cours de péri-ménopause (Greendale et al., 2020).

### III.2.1.4. En résumé

#### ❖ L'hypothèse hormonale

- ❖ L'hypothèse hormonale repose sur l'action directe des œstrogènes sur les récepteurs aux œstrogènes qui sont majoritairement présents dans les régions préfrontales (fonctions exécutives) et hippocampiques (mémoire à long terme).
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées, les œstrogènes participent au maintien des fonctions cognitives grâce à leurs effets bénéfiques sur la plasticité cérébrale (effets neuroprotecteurs) et sur le métabolisme du glucose.
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées, la diminution des concentrations en œstrogènes diminue la plasticité cérébrale et affecte le transport du glucose.

### III.2.2. L'hypothèse vasculaire

Depuis longtemps, les facteurs cardiovasculaires sont au premier plan dans la pathogenèse vasculaire du déclin cognitif. Comme détaillé précédemment (cf. II.3.2.), le système vasculaire est une cible privilégiée du vieillissement. Parmi les facteurs de risque, de nombreuses études ont montré que l'hypertension augmentait le risque de maladies vasculaires (Macmahon, 1990) favorables au développement des troubles cognitifs, et à plus long terme, les

démences (Snowdon, 1997). A l'hypothèse hormonale s'ajoute donc une seconde hypothèse : l'hypothèse vasculaire. Ainsi, une pression artérielle élevée est associée à un risque plus élevé de déclin cognitif chez les personnes en bonne santé (Forte et al., 2019). Plusieurs études ont également montré le rôle de la rigidité des artères (Singer et al., 2014; Thorin-Trescases et al., 2018) de la fonction endothéliale (Naiberg et al., 2016) et du baroréflexe dans le déclin cognitif.

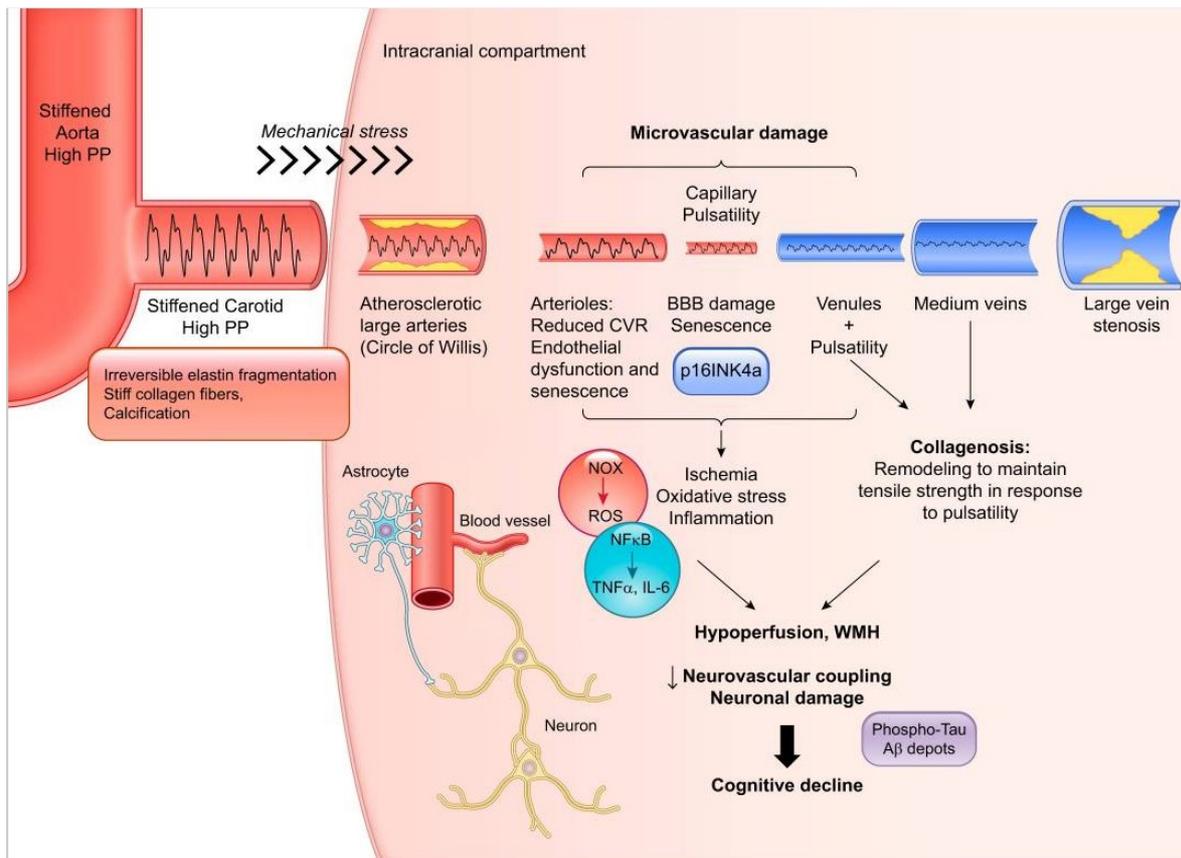
### *III.2.2.1. Pression artérielle, rigidité artérielle et cognition*

L'effet de la pression artérielle sur les performances cognitives a fait l'objet de plusieurs revues systématiques et les résultats sont unanimes : l'hypertension artérielle, chez des personnes d'âge moyen qui sont par ailleurs en bonne santé, est corrélée à un moins bon fonctionnement cognitif (Forte et al., 2019; Forte & Casagrande, 2020). Ce constat a été mesuré à travers des performances aux tests neuropsychologiques évaluant l'apprentissage, la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et bien d'autres (Waldstein et al., 2005). Les mécanismes qui peuvent expliquer la relation entre l'hypertension artérielle et les troubles cognitifs ne sont pas entièrement connus. Cependant l'exposition à une pression artérielle élevée endommagerait la microcirculation cérébrale, provoquant ainsi des troubles cognitifs (Singer et al., 2014). Certaines études ont montré que les altérations de la perfusion cérébrale dues à l'hypertension peuvent modifier le fonctionnement et le métabolisme neuronaux, avec des changements conséquents dans la substance blanche (Waldstein, 2003). L'hypertension artérielle affecterait donc la perfusion cérébrale, provoquant des changements vasculaires adaptatifs qui accélèreraient le vieillissement des vaisseaux cérébraux.

Plusieurs travaux se sont particulièrement intéressés aux mécanismes et particulièrement aux marqueurs de la rigidité artérielle et ont ainsi établi un lien entre des valeurs plus élevées de pression pulsée ou de vélocité de l'onde de pouls à des niveaux de performance plus faibles aux tests cognitifs (Cooper et al., 2016; Nagai et al., 2004; Scuteri et al., 2007). Plus

précisément, une augmentation de la rigidité artérielle entraîne des modifications cérébrovasculaires telles que des lésions parenchymateuses de la substance blanche cérébrale (pouvant être associées à des dégénérescences neuronales ou encore la démyélinisation des axones) elles-mêmes liées à une altération du débit sanguin cérébral (Iulita et al., 2018) reflétant les maladies des petits vaisseaux (Singer et al., 2014). Des modèles expérimentaux ont ainsi permis de montrer que l'augmentation de la rigidité des artères liée à l'âge peut favoriser la pénétration d'une pression plus élevée dans les micro-vaisseaux cérébraux, provoquant des modifications fonctionnelles, structurelles, métaboliques et hémodynamiques favorisant le déclin cognitif (Figure 17).

Par ailleurs, l'augmentation de la pression artérielle est également associée à une hyperactivation adrénergique et à une réduction simultanée du tonus vagal (Esler, 2000; Mancina et al., 1999) qui favorisent les dysfonctionnements cognitifs (Thayer et al., 2010). Ce processus physiopathologique pourrait expliquer l'association entre l'hypertension et la détérioration des fonctions cérébrales, en particulier des fonctions exécutives (Goit & Ansari, 2016), du langage (Delano-Wood et al., 2009), de l'attention (Sierra, 2004), de la vitesse de traitement et de la mémoire (Bucur et al., 2008).



**Figure 17 : Schématisation des événements cellulaires et moléculaires reliant la pénétration de la pression pulsée dans la microcirculation cérébrale et le développement du déclin cognitif** (Thorin-Trescases et al., 2018). La rigidification des grandes artères élastiques augmente l'amplitude de la pression pulsée (PP) qui pénètre dans la microcirculation cérébrale. La pulsatilité artériolaire, veineuse et capillaire est associée à un dysfonctionnement de l'oxyde nitrique synthase endothéliale, à une sénescence endothéliale, à une réduction de la réactivité cérébrovasculaire (CVR) et à une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BBB). Cette dernière permet l'infiltration de cellules inflammatoires et de molécules toxiques, entraînant une inflammation (par le biais de NF-κB), un stress oxydatif [via l'activation de la NADPH oxydase] et une ischémie. Dans les veinules et les veines de taille moyenne, la pulsatilité favorise la collagénose qui contribue à l'hypoperfusion cérébrale. Dans l'ensemble, cet environnement ischémique et inflammatoire délétère favorise les dommages parenchymateux, le découplage neurovasculaire et les dommages neuronaux [dépôts de phospho-tau et d'amyloïde-β (Aβ)], conduisant finalement au déclin cognitif et à la démence. *ROS, espèces réactives de l'oxygène*

III.2.2.2. En résumé

❖ **Hypothèse vasculaire**

- ❖ L'hypothèse vasculaire reflète les effets indirects des œstrogènes sur les fonctions cognitives via les mécanismes cardiovasculaires.
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées, l'effet protecteur des œstrogènes sur les mécanismes vasculaires (rigidité, fonction endothéliale, baroréflexe) et sur la pression artérielle maintiendrait une bonne perfusion au niveau de la microcirculation et l'intégrité cérébrale.
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées, l'augmentation de la pression artérielle et de la rigidité affecterait la microcirculation cérébrale, provoquant des changements vasculaires, des dommages neuronaux et le déclin cognitif.

**III.3. Hormonothérapie et fonctions cognitives**

A l'image des résultats rapportés des effets du THS sur les fonctions cardiovasculaires, les effets du THS sur les fonctions cognitives font également l'objet de nombreux débats. Si plusieurs études observationnelles ont démontré que le THS a des effets protecteurs sur la fonction cognitive des femmes post-ménopausées (Zandi et al., 2002), récemment, certaines données issues d'une méta-analyse appuient l'effet négatif significatif sur la cognition globale, notamment chez les femmes de plus de 60 ans ayant eu une intervention de plus de 6 mois (Zhou et al., 2021). Ces résultats appuient l'existence du « *timing hypothesis* », cependant, des essais contrôlés randomisés chez des femmes post-ménopausées plus jeunes et exposées à une durée plus courte sont nécessaires pour clarifier les effets du THS sur les fonctions cognitives.

## IV. ACTIVITE PHYSIQUE ET MENOPAUSE

Dans le cadre de ce projet de thèse deux notions seront évoquées : l'activité physique et la sédentarité. *L'activité physique* est un terme générique qui inclut des formes structurées et non structurées d'activité physique de loisirs, de transport, d'activités domestiques et professionnelles. Elle implique une augmentation de la dépense énergétique par rapport à l'état de repos et est souvent caractérisée en termes d'intensité, de légère à modérée et vigoureuse (INSERM). La sédentarité désigne « un état d'éveil caractérisé par une dépense énergétique égale ou inférieure à 1,5 METs, en position assise, inclinée ou allongée (Stamatakis et al., 2019)

L'activité physique régulière est associée à une réduction du risque d'événements liés aux maladies cardiovasculaires et est présentée comme une stratégie thérapeutique pour retarder et/ou améliorer le vieillissement vasculaire chez les femmes (Manson et al., 2002; Mora et al., 2007). Ainsi, augmenter sa dépense énergétique quotidiennement semble idéal pour la prévention de nombreuses morbidités auxquelles les femmes sont sujettes, et devrait être encouragé et maintenu chaque fois que possible. Cependant les effets bénéfiques de l'activité physique ne se vérifient pas sur tous les marqueurs vasculaires. Les raisons de ce constat ne sont pas claires, mais pourraient être liées aux différences intersexes dans le remodelage vasculaire lors du vieillissement en réponse à l'exercice (Parker et al., 2010). Par conséquent, il est difficile aujourd'hui de confirmer si l'adoption d'un mode de vie physiquement actif dans les premières années qui suivent la ménopause, permet de contrecarrer les effets délétères de la carence en œstrogènes habituellement observée chez les femmes.

Ainsi, cette quatrième et dernière partie vise à présenter les effets chroniques de l'activité physique sur la pression artérielle de repos, ses mécanismes régulateurs ainsi que sur les fonctions cognitives, chez des femmes pré- et post-ménopausées.

## IV.1. Activité physique et pression artérielle de repos

Contrairement à ce qui est observé chez les femmes hypertendues ou ayant des comorbidités, les bénéfices de l'activité physique sur la pression artérielle des femmes post-ménopausées et normo-tendues semble être moins avantageux. Au regard de la littérature, une étude transversale (Santos-Parker et al., 2017) a observé une PAS de repos plus faible chez des femmes post-ménopausées physiquement actives comparativement aux femmes post-ménopausées physiquement inactives (Hellsten & Gliemann, 2018; Pierce, Eskurza, et al., 2011; Seals et al., 1999). Plus précisément, *Santos Parker et coll.*, ont retrouvé des valeurs de pression artérielles similaires entre des femmes physiquement actives post-ménopausées et des femmes physiquement actives pré-ménopausées. Dans ce sens, l'activité physique pourrait retarder l'augmentation de la pression artérielle observée avec la ménopause. A l'image des études transversales, les études interventionnelles révèlent aussi des inconsistances. Certains protocoles incluant des programmes d'exercices comme la marche, la course ou le vélo ont montré une diminution de la PAS et/ou PAD (Akazawa et al., 2012; Nyberg et al., 2014, 2016; Sugawara et al., 2012) mais là encore, ces observations ne sont pas systématiquement retrouvées (Moreau, Hildreth, et al., 2012; Paolillo et al., 2013; Pierce, Eskurza, et al., 2011; Seo et al., 2010; Sugawara et al., 2006).

Face à ces résultats contradictoires, il semble justifié de remettre en question l'efficacité des recommandations actuelles en matière d'activité physique chez les femmes. Aujourd'hui, le type, le volume et l'intensité d'exercice nécessaires à l'optimisation de la santé cardiovasculaire chez les femmes sont inconnus et il semble primordial de tenir compte de l'état hormonal afin de profiter pleinement des avantages de l'exercice. Néanmoins, l'optimisation des stratégies de prévention ou de traitement face aux MCV semble avant tout passer par une meilleure compréhension des défauts mécanistiques qui sous-tendent le vieillissement vasculaire chez les femmes ménopausées.

## IV.2. Activité physique, stress oxydatif et inflammation

### IV.2.1. Activité physique et stress oxydatif

En général, il est assez bien établi que l'activité physique influence positivement le stress oxydatif et l'inflammation (Gleeson et al., 2011; Seals et al., 2009, 2014). Des données de méta-analyse (de Sousa et al., 2017) regroupant des études interventionnelles chez l'Homme avec un groupe témoin apparié, ont ainsi montré que l'activité physique était associée à une réduction significative des cytokines oxydantes et à une augmentation de la capacité anti-oxydante, indépendamment de l'intensité, du volume, du type d'exercice et de la population étudiée. Plus précisément, l'exercice physique module les niveaux de stress oxydatif en réduisant notamment la production d'oxydants et la fuite des radicaux libres (Leeuwenburgh & Heinecke, 2001). Cependant, contrairement aux résultats retrouvés chez l'homme (Pierce, Donato, et al., 2011), il n'y a pas de preuve directe de l'effet antioxydant de l'activité physique sur la fonction vasculaire chez les femmes ménopausées (Moreau & Ozemek, 2017).

### IV.2.2. Activité physique et inflammation

Une récente méta-analyse récente (Khalafi et al., 2021), réalisée chez des femmes post-ménopausées, a montré que l'exercice physique réduit de manière significative l'inflammation (diminution des concentrations d'interleukine-6, de TNF- $\alpha$ , de protéine réactive C) par rapport aux groupes contrôles. Cependant, à l'image de cette dernière méta-analyse, beaucoup d'études chez les femmes ménopausées ont considéré une population spécifique de femmes en surpoids ou obèses. Les études interventionnelles proposant des exercices d'endurance combinés ou non à des exercices en résistance ont montré une diminution de l'inflammation (Chagas et al., 2017) mais aussi une diminution de la masse grasse, de l'indice de masse corporelle (IMC), ainsi qu'une augmentation de la masse maigre. Il n'est donc pas toujours évident de savoir si la

diminution de l'inflammation est due à l'exercice lui-même ou à la perte de poids associée à l'exercice (Beavers et al., 2013; Friedenreich et al., 2012).

Toutefois, certaines études réalisées sur le modèle animal ont permis de mettre en évidence que l'activité physique induit une augmentation transitoire de la production, de l'expression et de la libération de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-6, provenant de la contraction musculaire) immédiatement suivie d'une augmentation des concentrations de cytokines anti-inflammatoires (interleukine-10) et d'hormones surrénaliennes (cortisol, adrénaline). L'activité physique inhiberait également les récepteurs de type Toll présents sur les monocytes et les macrophages qui stimulent normalement une réponse pro-inflammatoire, induisant ainsi un changement de phénotype des macrophages du type M1 (pro-inflammatoire) au type M2 (anti-inflammatoire) dans le tissu adipeux vasculaire (Gleeson et al., 2011). Ensemble, ces mécanismes semblent générer un environnement anti-inflammatoire et semble contribuer à ralentir le vieillissement vasculaire.

### IV.2.3. En résumé

#### ❖ **Activité physique, stress oxydatif et inflammation**

- ❖ L'activité physique modulerait les niveaux de stress oxydatif en réduisant notamment la production basale d'oxydants et la fuite des radicaux libres
- ❖ L'activité physique module l'inflammation en induisant une réponse pro-inflammatoire transitoire provenant de la contraction musculaire suivie d'une réponse anti-inflammatoire qui induit un changement de phénotype des macrophages vers le type M2 (anti-inflammatoire) dans le tissu adipeux

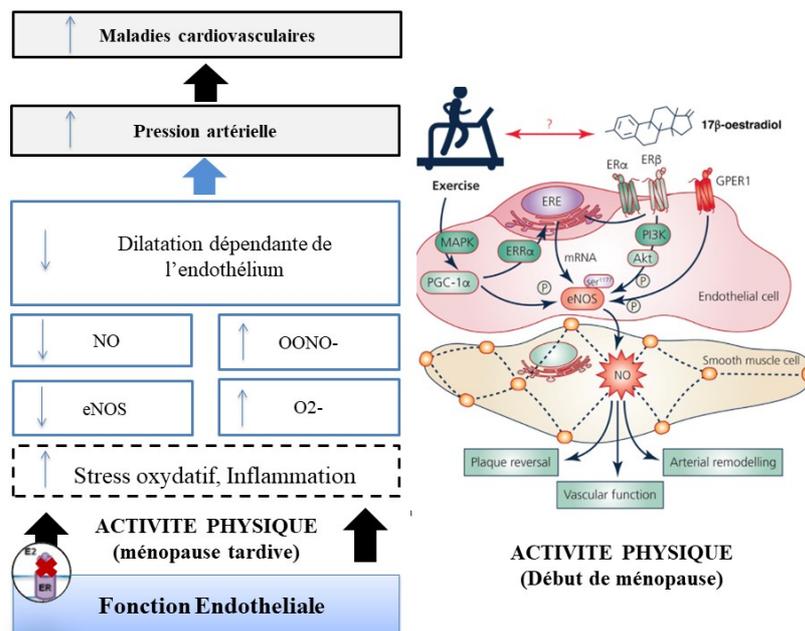
### IV.3. Activité physique et remodelage vasculaire

#### IV.3.1. Activité physique et fonction endothéliale

L'activité physique est considérée comme une stratégie thérapeutique pour lutter contre le dysfonctionnement endothélial associé à l'âge. Chez les hommes, l'activité physique limite la diminution de la fonction endothéliale, voire même l'améliore (DeSouza et al., 2000; Pierce, Eskurza, et al., 2011). Cependant, cela n'est pas systématiquement observé chez les femmes post-ménopausées dans les études transversales (Moreau, Stauffer, et al., 2013; Pierce, Donato, et al., 2011; Santos-Parker et al., 2017) et interventionnelles (Moreau, Stauffer, et al., 2013; Pierce, Eskurza, et al., 2011). Ces inconstances suggèrent que les réponses adaptatives de l'activité physique sont spécifiques au sexe.

Le déclin de la fonction endothéliale a également été observé chez des femmes ménopausées, physiquement actives et en bonne condition cardiorespiratoire (Serviente & Witkowski, 2019). Contrairement aux hommes, l'activité physique ne permettait donc pas de préserver la fonction endothéliale chez les femmes d'âge moyen en bonne santé. *Gliemman et coll.*, ont proposé une hypothèse pour expliquer ces différences de résultats dans l'amélioration de la fonction endothéliale avec l'activité physique. Ainsi, l'activité physique permettrait d'améliorer la fonction vasculaire de femmes ménopausées si elle est initiée dans les 6 ans qui suivent la ménopause. En revanche, elle serait inefficace si elle est initiée plus tardivement (> 6 ans) (Gliemann & Hellsten, 2019). Cette hypothèse, nommée «*Exercise timing hypothesis* », se base sur le fait que les effets bénéfiques sur la fonction endothéliale ont été observés chez des femmes récemment ménopausées (Stade +1, classification STRAW) (Akazawa et al., 2012; Black et al., 2008, 2009; Egelund et al., 2017; Nyberg et al., 2014, 2016) et non chez des femmes plus avancées dans leur ménopause (6-10 ans) (Moreau, Stauffer, et al., 2013; Pierce, Donato, et al., 2011).

Théoriquement, l'activité physique serait susceptible d'activer les voies de signalisation dans les cellules endothéliales qui sont également déclenchées par les œstrogènes et pourrait donc être un moyen efficace de réduire les effets délétères de la carence en œstrogènes liée à la ménopause (Figure 18) (Gliemann & Hellsten, 2019; Santos-Parker et al., 2014; Witkowski & Serviente, 2018). Cependant, les résultats observés chez les femmes ménopausées laissent penser que l'incapacité à préserver ou restaurer la fonction endothéliale peut être attribuée à une incapacité des systèmes de défense antioxydants à s'adapter à l'activité physique, vraisemblablement en raison de l'absence d'œstrogènes (Santos-Parker et al., 2014). Cette hypothèse a été étayée par les résultats d'une étude interventionnelle contrôlée randomisée de 24 semaines, dans laquelle des améliorations de la fonction endothéliale après un protocole de marche ont été observées chez les femmes ménopausées uniquement lorsqu'elles prenaient un traitement hormonal de substitution par voie orale ou transdermale (Moreau & Ozemek, 2017).



**Figure 18 : Effets de l'activité physique sur la fonction endothéliale selon « l'exercice timing hypothesis ».** Une pratique initiée tôt permettrait de maintenir la fonction endothéliale (figure de droite). Les effets de l'exercice induiraient l'expression de eNOS via la phosphorylation de PGC1α et ce qui améliorerait la fonction vasculaire et le remodelage artériel. Une pratique initiée trop tard (figure de gauche) ne limiterait pas le développement du stress oxydatif et de l'inflammation. Ce qui conduirait à la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote et à l'inverse l'augmentation de l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et la diminution de la dilatation dépendante de l'endothélium.

*IV.3.1.1. En résumé*

**❖ Activité physique et fonction endothéliale**

- ❖ L'interaction entre les œstrogènes et l'activité physique, dans la phase pré-ménopausique, post-ménopausique récente et post-ménopausique tardive n'est pas entièrement comprise.
- ❖ Chez les femmes pré-ménopausées et post-ménopausées jeunes, l'activité physique pourrait améliorer la fonction vasculaire et le (re)modelage artériel en activant les voies du monoxyde d'azote (via PGC1 $\alpha$ ).
- ❖ Chez les femmes post-ménopausées tardives, l'incapacité de préserver ou restaurer la fonction endothéliale peut être attribuée à une incapacité des systèmes de défense antioxydants à s'adapter à l'activité physique et à atténuer les dommages oxydants.

**IV.3.2. Exercice physique et rigidité artérielle**

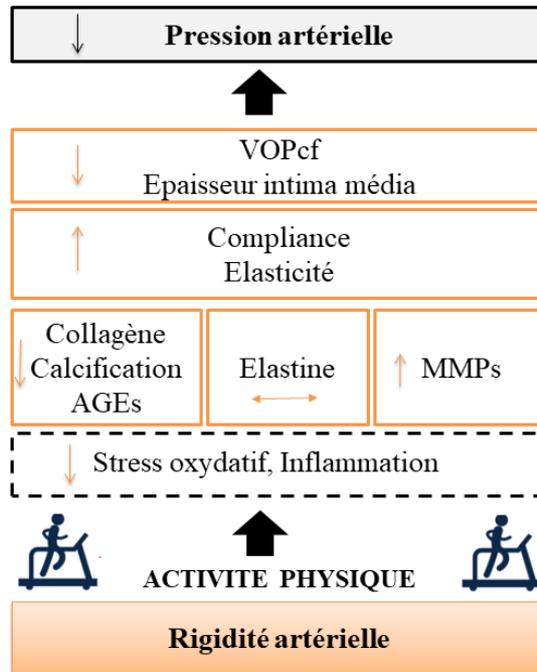
Contrairement à la fonction endothéliale, la diminution de la rigidité artérielle avec l'activité physique chez les femmes pré- et post-ménopausées est retrouvée quasi systématiquement (Santos-Parker et al., 2014). Ainsi, les femmes ménopausées physiquement actives ont une vitesse d'onde de pouls centrale plus faible (Stamatelopoulos et al., 2020; Tanaka et al., 1998) et une plus grande compliance de l'artère carotide (K. Moreau, 2003; Nualnim et al., 2011) par rapport à des femmes du même âge, physiquement inactives. Plus précisément, les valeurs de vitesse d'onde de pouls centrale mesurées chez des femmes ménopausées actives sont même similaires à celles mesurées chez des femmes pré-ménopausées (Tanaka et al., 1998). Récemment, Stamatelopoulos et al. (Stamatelopoulos et al., 2020) ont constaté que les valeurs moyennes de vitesse d'onde de pouls centrale diminuaient de façon linéaire avec l'augmentation de l'intensité et du temps passé à être physiquement actif. Ces résultats suggèrent que l'exercice physique pourrait ralentir l'augmentation de la rigidité artérielle avec l'âge.

## Partie I – Activité physique et ménopause

Ce constat s'observe également dans les études interventionnelles. Les protocoles incluant des exercices aérobie ont ainsi montré une diminution de la rigidité des grandes artères élastiques soit par une compliance plus élevée de l'artère carotide (Cook et al., 2006; Moreau, 2003; Sugawara et al., 2012; Tanaka et al., 2000), soit par une valeur de vélocité d'onde de pouls centrale plus faible chez des femmes post-ménopausées actives, par rapport à des contrôles sédentaires. La combinaison d'exercices aérobie et de résistance (comme le rameur), favorise également une rigidité artérielle plus faible (Cook et al., 2006; Son et al., 2017). Cependant, l'exercice en résistance seul présente des résultats en faveur d'une plus grande rigidité par rapport aux sujets témoins sédentaires (Yoshizawa et al., 2009). Cela montre le rôle essentiel des pratiques aérobies sur la rigidité artérielle et que l'association aérobie et résistance peut compenser les effets de l'entraînement en résistance seul sur l'élévation de la rigidité artérielle.

Les études chez l'Homme permettant d'expliquer l'effet bénéfique de l'activité physique sur la rigidité artérielle sont limitées, par notamment la difficulté à évaluer ces tissus (artères aorte et carotides). Certaines données chez les femmes ménopausées initialement sédentaires ont montré que l'administration de vitamine C, aux propriétés antioxydantes, augmente la compliance de l'artère carotide, à des niveaux similaires à ceux observés chez des femmes physiquement actives. Ainsi, l'activité physique semble préserver la compliance de l'artère carotide chez les femmes ménopausées, en réduisant notamment le stress oxydatif. L'utilisation de modèles animaux a permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents. Notamment, les rongeurs présentent aussi une augmentation de la rigidité artérielle avec l'âge (Fleenor et al., 2010). Certaines études ont ainsi montré que des rats soumis à un protocole de 10 à 14 semaines de course sur roue, voient la rigidité de l'artère carotide diminuée comparativement à des rats sédentaires. L'activité physique dans ce cas, diminuait le stress oxydatif, le collagène de types I et III et ses marqueurs de synthèse (actine) et la calcification

de l'artère. Elle ne permettait pas en revanche de ralentir la dégradation de l'élastine avec le vieillissement (Fleenor et al., 2010). Ainsi, l'activité physique est associée à des changements dans la composition des parois artérielles, notamment en normalisant les facteurs structurels et le stress oxydatif, ce qui contribuerait à réduire la rigidité des artères (Figure 19).



**Figure 19 : Effets de l'activité physique sur la rigidité artérielle chez les femmes post-ménopausées.** *AGEs, Advanced Glycation End products, MMPs, metalloproteinases ; VOPcf ; vélocité de l'onde de pouls carotido-fémorale*

### ❖ Activité physique et rigidité artérielle

- ❖ Les effets de l'activité physique sur le maintien du développement de la rigidité artérielle sont visibles chez les femmes pré- et post-ménopausées.
- ❖ L'activité physique pourrait maintenir le développement de la rigidité en réduisant le stress oxydatif et le développement des fibres de collagène.

#### IV.4. Activité physique et baroréflexe

Chez les femmes ménopausées, les effets de l'activité physique sur le baroréflexe sont moins établis. Des études sur le modèle animal permettent néanmoins d'avoir quelques éléments de réponses. Dans une étude effectuée chez des rates ovariectomisées, certains auteurs (Martins-Pinge, 2011) ont montré une normalisation de la sensibilité du baroréflexe cardiaque après 8 semaines d'exercice de type aérobie (valeur qui devient similaire à celle des rates plus jeunes). L'hypothèse suggérée est que l'amélioration de la sensibilité du baroréflexe cardiaque pourrait être le résultat d'une augmentation de la plasticité du système nerveux induite par l'exercice, entraînant une modulation de groupes de neurones importants dans la régulation du contrôle autonome cardiaque et vasculaire (Martins-Pinge, 2011). D'autre part, plusieurs mécanismes peuvent aussi y contribuer, comme une meilleure compliance artérielle, une meilleure transduction du signal par les barorécepteurs, ainsi qu'une meilleure intégration centrale des informations afférentes (La Rovere et al., 2008). Cependant, ces observations nécessitent d'être confirmées chez les femmes et notamment les femmes ménopausées.

#### IV.5. Activité physique et SRAA

Chez l'homme et le rat, l'exercice semble moduler l'activité du SRAA en réduisant l'expression de l'angiotensinogène (Silva Jr. et al., 2015), l'activité de la rénine plasmatique (Goessler et al., 2016) et de l'AT1R dans les artères rénales (Silva Jr. et al., 2015). Certaines études ont également montré qu'une intervention de 4 semaines d'exercice aérobie diminue la concentration plasmatique d'aldostérone chez les hommes pré-hypertensifs et hypertendus de grade I, entraînant une amélioration de la PA (Collier et al., 2015). Ces résultats suggèrent un effet bénéfique de l'exercice sur le SRAA avec le vieillissement.

Cependant, aucune étude n'a évalué l'influence de l'exercice sur le SRAA chez les femmes post-ménopausées. En 2014, *O'Donnell et al.* (O'Donnell et al., 2014) ont suggéré des

effets potentiellement protecteurs de l'exercice chez des jeunes femmes présentant une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle et une hypoestrogénie (O'Donnell et al., 2014), mais ces données sont difficilement transposables aux femmes ménopausées. De même, dans une étude sur des rates hypertendues (SHR), *Endlich et al.* ont montré que l'ovariectomie était associée à une augmentation de la réponse vasoconstrictrice à l'Ang II et à une diminution de la réponse vasodilatatrice à l'Ang-(1-7). La nage régulière (60 minutes par jour, 5j/ semaine) permettait de normaliser la vasomotricité, et ce indépendamment du statut œstrogénique des rates (ovariectomie vs SHAM) (Endlich et al., 2017) Ainsi, la prescription d'une activité physique semble être une alternative intéressante aux traitements hormonaux chez les femmes post-ménopausées hypertendues, même si d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

### ❖ **Activité physique et SRAA**

- ❖ Les effets potentiellement bénéfiques de l'activité physique sur le SRAA sont sous étudiés chez les femmes post-ménopausées.
- ❖ L'activité physique pourrait diminuer l'expression de l'angiotensinogène, l'activité de la rénine plasmatique et des récepteurs AT1 dans les artères rénales et diminuer la concentration plasmatique d'aldostérone.

## IV.6. Activité physique et cognition

Il existe des évidences de l'effet protecteur de l'activité physique sur la cognition et le risque de démence à plus long terme. Notamment, certaines données issues d'une méta-analyse, incluant 12 cohortes et 33 816 sujets, montrent que l'activité physique prévient de manière systématique et significative le déclin cognitif chez des sujets sains (Sofi et al., 2011). Les personnes modérément et hautement actives physiquement montrent respectivement 35 % et

## Partie I – Activité physique et ménopause

38% moins de risque de déclin cognitif comparativement aux personnes plus sédentaires. Les études interventionnelles confirment également ces résultats en montrant une amélioration des performances cognitives chez des participants ayant suivi un programme d'exercice physique (Mukai et al., 2010). Jusqu'à présent, la majorité des protocoles d'exercices physiques retrouvés dans les études interventionnelles et permettant le maintien des fonctions cognitives se sont basés sur ceux connus pour améliorer la fonction cardiovasculaire, laissant entendre que ce qui est « bon pour le cœur » est aussi « bon pour le cerveau ». Si cette hypothèse est globalement admise, la combinaison idéale (modalité, type d'entraînement, durée, fréquence, intensité) reste encore à être déterminée.

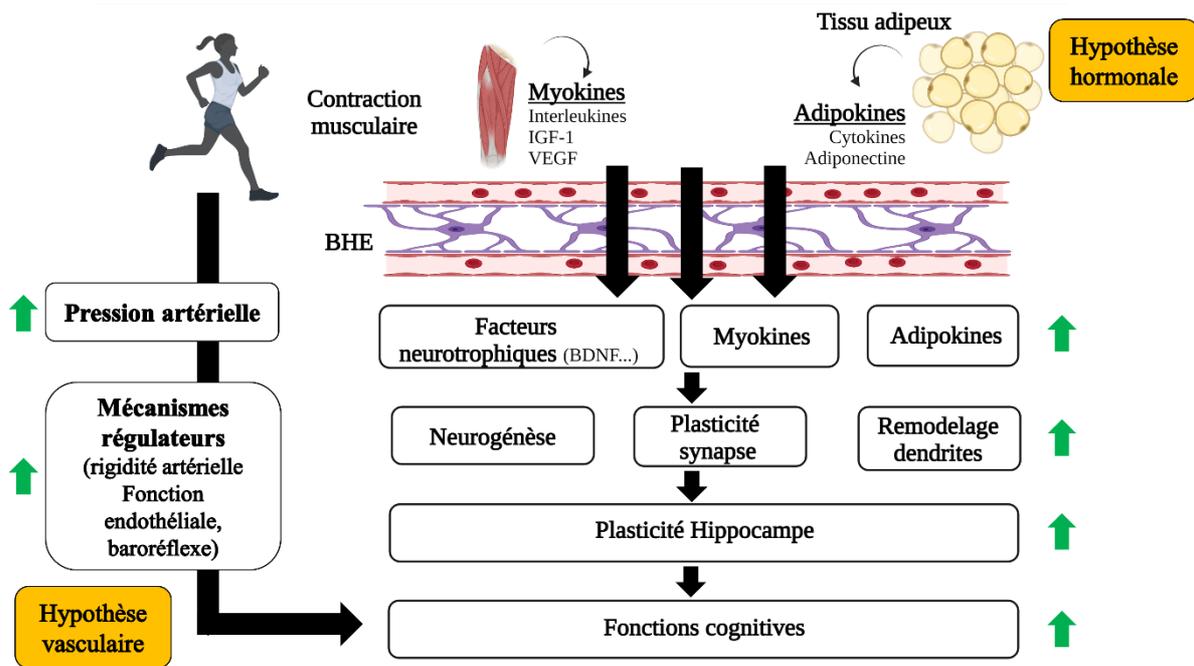
Aujourd'hui la majorité des études combine les exercices physiques à dominante cardiovasculaire et neuromusculaire pour des meilleurs effets au niveau cérébral. En effet, dans leur méta analyse de 2003, regroupant 18 études et réalisée chez des sujets de plus de 55 ans, *Colcombe et Kramer* démontrent que les plus grandes tailles d'effet sont observées avec des exercices combinés, de durée modérée (30-45 min), réalisés sur de longues périodes (6 mois et plus), les plus grands bénéfices étant retrouvés sur les tâches exécutives ou qui requièrent du contrôle attentionnel (Colcombe & Kramer, 2003). Des données récentes sollicitant les exercices physiques à dominante neuromusculaire laissent entrevoir des données intéressantes. Notamment, 12 mois d'entraînement, à raison d'une ou deux fois par semaine induisent des effets bénéfiques sur les fonctions exécutives et l'attention sélective chez des femmes ménopausées (Liu-Ambrose et al., 2010). Cependant ces données doivent être confirmées par davantage d'études randomisées et contrôlées.

Les conclusions tirées de ces grandes études ont suscité un intérêt général à trouver des mécanismes qui expliqueraient les bénéfices de l'activité physique sur la cognition. Les

## Partie I – Activité physique et ménopause

avantages se manifesteraient à différents niveaux. Les effets indirects, dans un premier temps, concernent l'amélioration des conditions de santé (par exemple, le stress, le sommeil, stress, sommeil, alimentation)(Kalmijn et al., 1998) et la réduction des maladies chroniques (ex. maladies coronariennes, syndrome métabolique) (Sofi et al., 2007). D'autre part, les effets directs sur le cerveau, notamment sur la plasticité cérébrale, permettent le maintien des fonctions cognitives.

Les principaux effets de l'activité physique ont été observés au niveau de l'hippocampe. L'exercice physique favoriserait l'angiogenèse, la neurogenèse et la synaptogenèse (Yau et al., 2016) (Figure 20). Ces changements seraient soutenus par des modifications induites par l'exercice dans les facteurs de croissance moléculaires, tels que le facteur neurotrophique facteurs neurotrophiques (plasma brain-derived neurotrophic factor, BDNF) et la production accrue du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1 ; neurogenèse et angiogenèse) (Yau et al., 2016). Les effets plus directs de l'exercice sur le cerveau ont été rapportés en utilisant des modèles animaux (principalement des rongeurs), 12 semaines d'exercice aérobie combinés à des exercices en résistance augmentent les concentrations plasmatiques de BDNF et atténue les symptômes de la ménopause (Kim & Kang, 2020). Cependant ces observations nécessitent d'être confirmées chez les femmes.



**Figure 20 : Effets potentiels bénéfiques de l'exercice sur la cognition selon les mécanismes vasculaires et hormonaux.** Selon l'hypothèse vasculaire, l'activité physique favoriserait la production et la libération d'une variété de médiateurs dans les systèmes nerveux central et périphérique, tels que les facteurs neurotrophiques, les myokines, les adipokines et les cytokines. Ces molécules pénètrent dans le cerveau et régulent la plasticité de l'hippocampe en affectant la neurogenèse, la plasticité synaptique et le remodelage dendritique, pour finalement améliorer les performances cognitives. Les effets bénéfiques de l'activité physique sur la cognition seraient aussi médiés par les effets bénéfiques sur la pression artérielle et ses mécanismes régulateurs. *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; *IGF-1*, Insulin-like growth factor 1; *VEGF*, Vascular Endothelial Growth Factor

### ❖ Activité physique et cognition

- ❖ Selon l'hypothèse vasculaire, les effets bénéfiques de l'activité physique sur les fonctions cognitives seraient modulés par l'amélioration de la pression artérielle et ses mécanismes régulateurs.
- ❖ Selon l'hypothèse hormonale, l'activité physique pourrait favoriser l'expression de facteurs neurotrophiques, favorisant le maintien de la plasticité cérébrale et donc des fonctions cognitives.

## V. RESUME GENERAL DE LA REVUE DE LITTERATURE

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets des œstrogènes, de la ménopause et de l'activité physique sur les marqueurs cardiovasculaires et cognitifs chez la femme.

	 Effets des œstrogènes	 Effets de la ménopause	 Effets de l'activité physique
Stress oxydatif	↓	↑	↓ * ou ?
Inflammation	↓	↑	↓ * ou ?
Fonction endothéliale	↑	↓	↓ * ou ?
Rigidité artérielle	↓	↑	↓
Baroréflexe	↑	↓	?
Activité SRAA	↓	↑	?
Vieillesse vasculaire	↓	↑	↓ * ou ?
Pression artérielle (repos)	↓	↑	?
Plasticité cérébrale	↑	↓	?
Performance cognitive	↑	↓	?

M, ménopause ; \*si l'activité physique est initiée tôt, il existe de possibles effets bénéfiques, en revanche les effets ne sont pas observés si l'activité physique est initiée trop tard. Flèche montante, augmentation ; flèche descendante, diminution.

**PARTIE II.**  
**CADRE EXPERIMENTAL**

Les notions présentées dans la revue de littérature nous ont permis de comprendre les effets délétères de la carence en œstrogènes sur les mécanismes physiologiques impliqués dans l'augmentation de la pression artérielle et dans la baisse des performances cognitives à la ménopause. Par ailleurs nous avons aussi pu appréhender les limites de la littérature quant aux effets bénéfiques de l'activité physique sur la santé cardiovasculaire et cognitive chez les femmes ménopausées. Ainsi, nous avons vu qu'il existe des preuves scientifiques montrant l'effet bénéfique de l'activité physique dans la prévention et le traitement de l'HTA chez les femmes ménopausées. Cependant, les bénéfices potentiels sur les mécanismes physiologiques régulant la pression artérielle restent peu concluants.

Initialement, l'objectif de cette thèse était d'étudier les interactions entre le niveau d'activité physique, le statut hormonal (pré- ou post-ménopause), la pression artérielle, les facteurs qui la régulent et les fonctions cognitives chez la femme. La population expérimentale prévoyait la constitution de 4 groupes de femmes : 1) femmes physiquement inactives et ayant une activité ovarienne, 2) femmes physiquement actives et ayant une activité ovarienne, 3) femmes physiquement inactives et ménopausées et 4) femmes physiquement actives et ménopausées. Des campagnes de recrutement ont été réalisées dans ce but, cependant, notre difficulté à recruter des femmes physiquement inactives nous a conduit à reformuler et réajuster nos objectifs. Ainsi, nous avons cherché à savoir si adopter un mode de vie actif peut limiter certaines conséquences cardiovasculaires et cognitives associées à la ménopause.

Cette thèse se présente sous la forme d'une "thèse par articles". Après les objectifs et les hypothèses, nous décrirons les méthodes qui ont été utilisées dans cette thèse. Chaque étude sera présentée sous forme de résumé avec une copie du manuscrit.

## I. OBJECTIFS SCIENTIFIQUES ET HYPOTHESES

Cette thèse a plusieurs objectifs. Dans un premier temps, nous avons cherché à comprendre l'effet de la ménopause sur la pression artérielle et ses mécanismes régulateurs. Pour cela, nous avons réalisé une comparaison transversale entre des femmes pré- (Stade –3 de la classification STRAW+ 10) et post- (Stade +1 de la classification STRAW+10) ménopausées, physiquement actives. Ensuite, nous avons cherché à comprendre l'effet de la ménopause sur certaines fonctions cognitives (fonctions exécutives, vitesse de traitement, mémoire épisodique) entre ces deux mêmes groupes de femmes. Pour atteindre ces objectifs, ce travail de thèse fait l'objet d'une revue de littérature et de deux études expérimentales.

### **Etude 1. Comparaison de la pression artérielle et de la santé vasculaire chez des femmes physiquement actives, en pré-ménopause tardive et en post-ménopause récente.**

**Objectif 1.** Déterminer si les femmes physiquement actives ont une pression artérielle préservée dans les premières années qui suivent la ménopause.

**Hypothèse 1.** Les femmes physiquement actives en début de ménopause présentent une pression artérielle préservée par rapport aux femmes physiquement actives en préménopause tardive.

**Objectif 2.** Déterminer si un mode de vie physiquement actif permet de préserver certains mécanismes impliqués dans la régulation de la pression artérielle dans les premières années qui suivent la ménopause.

**Hypothèse 2.** Les femmes physiquement actives en début de ménopause présentent une fonction endothéliale, une rigidité artérielle centrale et une sensibilité du baroréflexe préservées par rapport aux femmes physiquement actives en préménopause tardive.

**Objectif exploratoire.** Investiguer la relation entre la fonction endothéliale et les niveaux d'activité physique au sein de ces populations.

**Hypothèse.** Une corrélation positive existe entre les niveaux d'activité physique et la fonction endothéliale.

### **Étude 2. Comparaison de la rigidité artérielle et des performances cognitives chez des femmes physiquement actives, en pré-ménopausées tardive et en post-ménopause récente.**

**Objectif 1.** Déterminer si les femmes physiquement actives ont une rigidité artérielle préservées dans les premières années qui suivent la ménopause.

**Hypothèse 1.** Les femmes physiquement actives en début de ménopause présentent une rigidité artérielle préservée par rapport aux femmes physiquement actives en pré-ménopause tardive

**Objectif 2.** Déterminer si les femmes physiquement actives ont une performance cognitive préservée, dans les premières années qui suivent la ménopause.

**Hypothèse 2.** Les femmes physiquement actives en début de ménopause sont aussi performantes aux tests cognitifs que les femmes physiquement actives en préménopause tardive.

**Objectif 3.** Investiguer la relation entre les performances aux tests cognitifs et les symptômes de la ménopause au sein de ces populations.

**Hypothèse 3.** Une corrélation négative existe entre les niveaux de performance et la sévérité des symptômes ménopausiques.

## **II. METHODOLOGIE GENERALE**

### **II.1. Approbation du comité d'éthique**

Cette thèse a été réalisée dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM, Canada) et le laboratoire Mobilité Vieillesse et Exercice de Poitiers (MOVE, France). L'étude globale a été approuvée par le comité d'éthique de l'ICM (ICM# 2019-2524) et par le Comité d'Éthique pour la Recherche en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (CERSTAPS 2018-25-01-22). Un consentement éclairé écrit a été obtenu de toutes les participantes avant leur participation à l'étude.

### **II.2. Caractéristiques de la population**

Les études 1 et 2 incluent les mêmes participantes. Sur les 112 participantes qui ont été approchées, 16 femmes pré-ménopausées et 14 femmes post-ménopausées ont complété les études. Vingt des participantes (11 pré- et 9 post-) ont été recrutées à l'ICM, tandis que les 10 autres participantes (5 pré- et 5 post-) ont été recrutées au laboratoire MOVE. Pour être éligible, les femmes devaient être âgées entre 45 et 55 ans, en bonne santé, ne devaient prendre aucun traitement susceptible de modifier la fonction cardiovasculaire, avoir un IMC inférieur ou égal à 30,0 Kg/m<sup>2</sup> et être normo-tendue (PAS/PAD < 140/90 mmHg). Plus spécifiquement, les femmes pré-ménopausées ne devaient pas prendre de contraceptif oral (ou autre contraceptif hormonal) depuis au moins un 1 an et les femmes post-ménopausées ne devaient pas être sous hormonothérapie depuis au moins 1 an. Les caractéristiques des participantes sont présentées ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques des participantes

	Préménopause (n=16)	Postménopause (n=14)
Age (années)	48 ± 2	53 ± 2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 3.5	22.2 ± 2.8
Masse corporelle (kg)	63.5 ± 9.7	59.9 ± 8.8
Masse grasse (kg)	18.9 ± 6.0	17.3 ± 6.4
Masse maigre (kg)	44.7 ± 4.9	42.6 ± 3.6
VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg)	35.8 ± 6.0	34.0 ± 6.1
Glycémie à jeun (mmol/L)	4.7 ± 0.3	5.1 ± 0.4
HbA1c (%)	5.1 ± 0.4	5.5 ± 0.2
Cholestérol total (mmol/L)	4.8 ± 0.7	6.2 ± 1.6
LDL-C (mmol/L)	2.5 ± 0.6	3.5 ± 1.3
HDL-C (mmol/L)	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.4
Triglycérides (mmol/L)	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3
17-β Estradiol (pmol/L)	267.0 ± 179.1	<36.7
LH (U/L)	7.8 ± 8.1	29.3 ± 8.4
FSH (U/L)	12.0 ± 13.3	82.8 ± 23.8

Les données représentées indiquent la moyenne ± écart type. *C*, cholestérol ; *IMC*, Indice de masse corporelle ; *VO<sub>2</sub>max*, Consommation maximale d'oxygène ; *HbA1c*, Hémoglobine glyquée ; *LDL*, low-density lipoprotein; *HDL*, high-density lipoprotein; *LH*, Hormone lutéinisante ; *FSH*, hormone folliculostimulante.

### II.3. Protocole général

Les participantes se sont portées volontaires pour 2 visites expérimentales (Figure 21). Lors de la première visite, la fonction endothéliale, la rigidité artérielle et la sensibilité du baroréflexe ont été mesurées au repos. Lors de la deuxième visite, les participantes ont effectué six tests

cognitifs pour évaluer la mémoire, l'attention, la vitesse de transmission de l'information et les fonctions exécutives. À la suite de ces tests, la condition physique des participantes a été mesurée lors d'un test d'effort maximal sur tapis. Entre les visites expérimentales, l'activité physique a été quantifiée grâce à un accéléromètre porté pendant 7 jours consécutifs. Une mesure ambulatoire de la pression artérielle pendant 24 heures a également été réalisée.

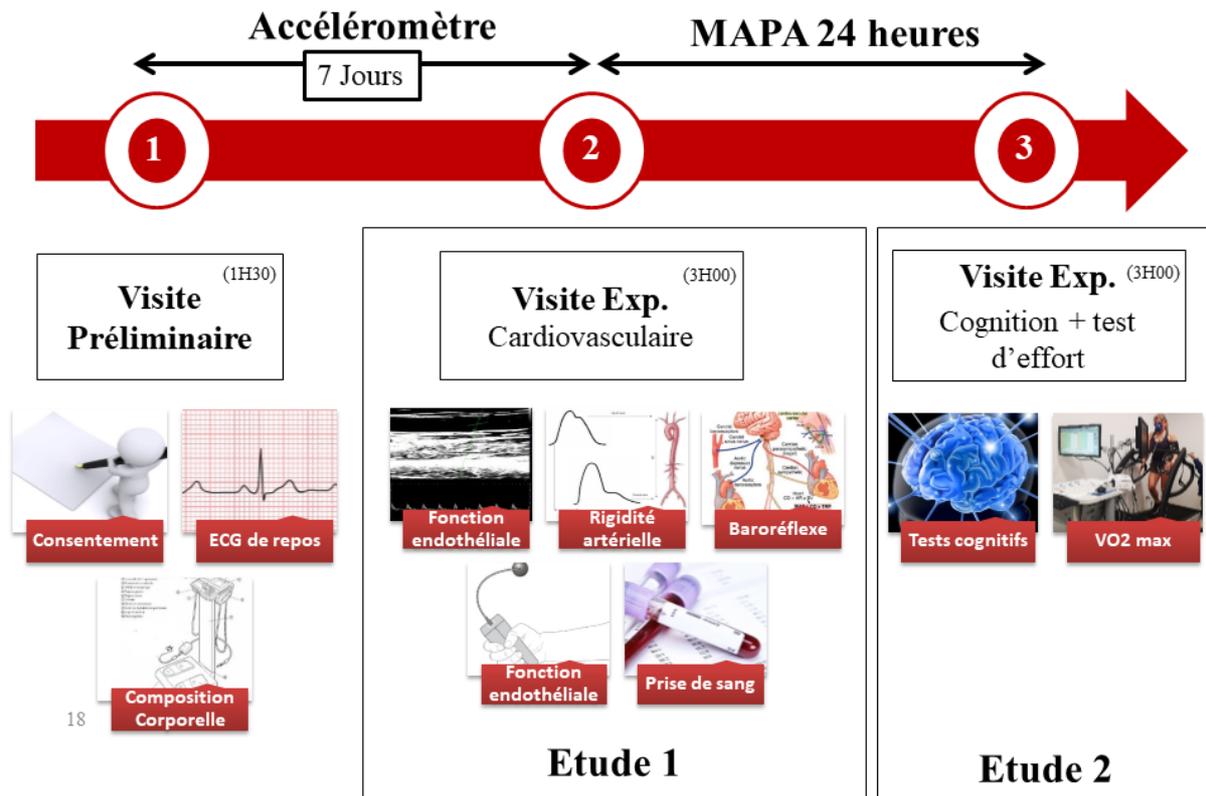


Figure 21 : Représentation du protocole. MAPA, mesure ambulatoire de la pression artérielle ; VO<sub>2</sub> max, consommation maximale d'oxygène ; ECG, électrocardiogramme.

## II.4. Mesures

### II.4.1. Mesure principale

#### II.4.1.1. Mesure ambulatoire de la pression artérielle / 24 heures.

La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) a été mesurée grâce à un moniteur de pression (Mobil'O Graph®, système MAPA, Allemagne) (Figure 22). La pression

artérielle était mesurée toutes les 30 minutes pendant la journée (de 7h à 22h) et une fois par heure pendant la nuit.



**Figure 22 : Mesure ambulatoire de la pression artérielle (issue de Techmed 2019)**

### II.4.2. Mesures cardiovasculaires

À leur arrivée au laboratoire, les participantes ont été appareillées et sont restées allongées dans un laboratoire calme et dans des conditions thermiques neutres ( $\sim 21^{\circ}\text{C}$ ). Toutes les mesures cardiovasculaires ont été réalisées à jeun. Les participantes devaient éviter tout exercice intense au moins 24h avant les mesures, ainsi que la consommation de caféine et d'alcool 12h avant. Les femmes pré-ménopausées ont effectué ces mesures les 7 premiers jours suivant le début de leurs menstruations.

#### *II.4.2.1. Fonction endothéliale*

La fonction endothéliale a été évaluée par la dilatation médiée par le flux (flow mediated dilation, FMD) de l'artère brachiale (Figure 23) selon les recommandations (Thijssen et al., 2019). Le diamètre de l'artère brachiale et la vitesse du sang ont été mesurés simultanément par échographie Doppler haute résolution (ICM : uSmart3300, Terason ; MOVE : CX-50, Phillips), équipé d'un transducteur linéaire de 4-15 MHz maintenu à un angle d'insonation de  $60^{\circ}$ . Un brassard pneumatique à gonflage/dégonflage rapide (SC5, Hokanson) a été placé au niveau de l'avant-bras. La sonde d'échographie a été placée à 5-15 cm à proximité de la fosse antécubitale, où une image en mode B optimale pouvait être obtenue. Le diamètre de l'artère brachiale et la

vitesse du sang ont été enregistrés pendant une minute, puis le brassard de l'avant-bras a été gonflé à 250 mmHg pendant 5 minutes par un gonfleur rapide de brassard (ICM : E20, Hokanson) ou par un sphygmomanomètre anéroïde (MOVE : DS 400, Hokanson). Après le relâchement de la pression du brassard, le diamètre et la vélocité de l'artère brachiale ont été mesurées en continu pendant 3 minutes. Les enregistrements échographiques ont été envoyés à un ordinateur distant à l'aide d'une carte d'acquisition (DVIUSB 3.0, Epiphan), capturés en vidéo et analysés à l'aide d'un logiciel de détection et de suivi des parois artérielles (Cardiovascular Suite v.3, Qipu SRL). Cette méthode a permis de mesurer le diamètre artériel et les vitesses sanguines positives (antérograde)/négatives (rétrograde), à une fréquence d'échantillonnage de 30 Hz.



**Figure 23 : Mesure de la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale.**

### *II.4.2.2. Rigidité artérielle*

La vélocité de l'onde de pouls (VOP) centrale a été mesurée par la technique de la tonométrie d'aplanation (Townsend et al., 2015). Les formes d'onde de pression ont été obtenues à partir des artères carotide commune et fémorale (VOPcf) avec un tonomètre (ICM : SPT-301 et PCU-2000, Millar Instruments) ou par le dispositif Sphygmocor (MOVE : SphygmoCor v8.0, AtCor Medical, Australie) (Figure 24). Le temps de transit entre le pied de l'onde de pouls

carotidienne et fémorale a été déterminé à l'aide d'un signal ECG enregistré en continu. Les formes d'onde de pression ont été enregistrées pendant un minimum de 10 cycles cardiaques consécutifs. La distance parcourue par l'onde de pouls a été mesurée en trois exemplaires, comme la distance directe entre les deux sites de mesure avec un facteur de correction de 0,8 (Townsend et al., 2015). La VOP-cf a été calculée comme la distance parcourue (m) divisée par le temps de transit (s).



**Figure 24 : Image du système SphygmoCor® (MDS Cardio 2019)**

### *II.4.2.3. Sensibilité du baroréflexe cardiaque au repos*

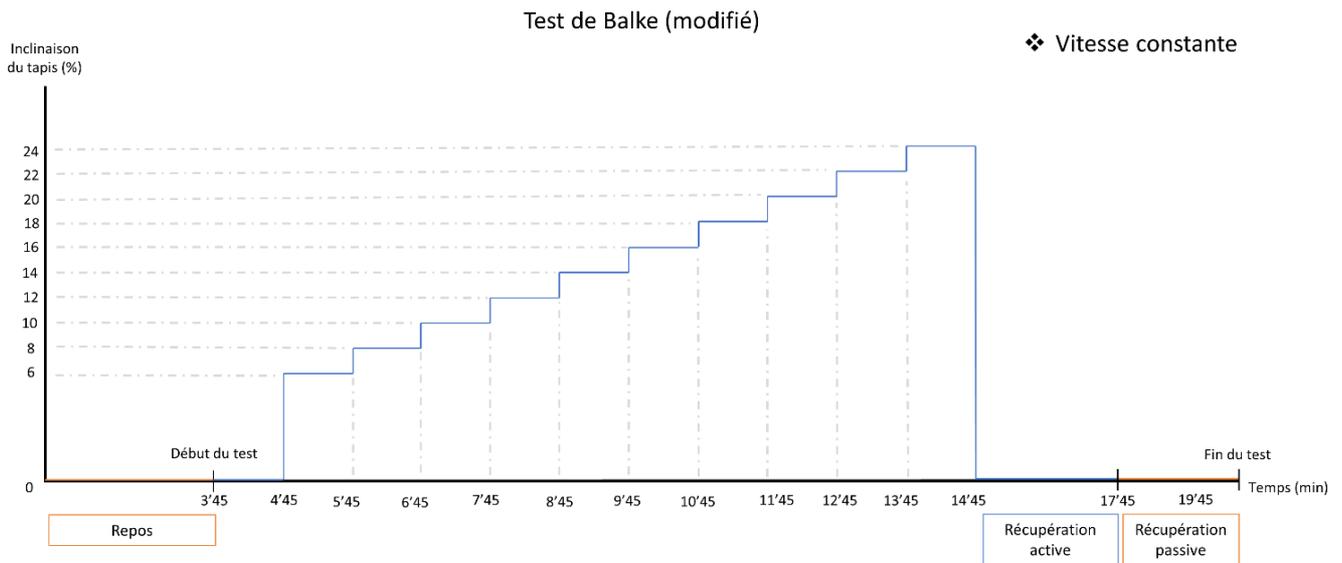
La sensibilité du baroréflexe cardiaque a été calculée par le système de monitoring Finapres (MOVE : NOVA, Finapres Medical Systems) ou le logiciel Labchart (ICM : LabChart Pro v8, ADInstruments) en utilisant la méthode de séquence des séries temporelles battement par battement de la PAS et des intervalles R-R (Figure 25). Des séquences d'au moins 3 cycles cardiaques consécutifs ont été identifiées pendant lesquelles les changements de la et de l'intervalle R-R étaient dans la même direction (augmentaient ou diminuaient). Les paramètres ont été définis pour détecter les séquences lorsque les changements de la PAS étaient  $\geq 1$  mmHg et que la variation de l'intervalle R-R était  $\geq 5$  ms (Parati et al., 1988). Des analyses de régression linéaire ont été appliquées à chaque séquence potentielle et la valeur  $R^2$  a été calculée. Les séquences baroréflexes acceptables ont été déterminées lorsque  $R^2$  était  $\geq 0,85$ . La sensibilité du baroréflexe cardiaque a été calculée séparément pour les séquences qui augmentaient et pour celles qui diminuaient puis ensemble, en faisant la moyenne des ces séquences.



**Figure 25 : Image du système Finapres®**

#### *II.4.2.4. Condition physique*

La condition physique des participantes (consommation maximale d'oxygène) a été mesurée par un test incrémental sur tapis roulant selon le protocole modifié de Balke (Aadland et al., 2017) ; (Figure 26). La vitesse était fixée entre 5,0 et 5,3 km/h. L'inclinaison initiale du tapis était à 0 % pendant la première minute. Ensuite, l'inclinaison a augmenté à 6 % pendant la deuxième minute, puis de 2 % toutes les minutes jusqu'à ce que les participantes soient incapables de continuer ou que des signes/symptômes indiquent l'arrêt du test. Une surveillance continue de l'ECG a été effectuée pendant l'exercice et la pression artérielle a été mesurée toutes les 2 minutes. Les gaz expirés ont été mesurés en continu et analysés à l'aide d'analyseurs de gaz calibrés (ICM : Cosmed, Quark, Roma, Italie ; MOVE : Metalyzer 3B, Cortex Biophysik, Leipzig, Allemagne).



**Figure 26 : Protocole du test modifié de Balke**

#### II.4.2.5. Niveau d'activité physique

Le niveau d'activité physique a été quantifié à l'aide d'un accéléromètre (Actigraph wGT3X-BT) porté pendant 7 jours consécutifs sur la hanche dominante. Les participantes devaient retirer l'appareil lors du coucher et pendant les activités de bain (douche, bain, natation). Les seuils d'activité physique ont été déterminée à l'aide de l'équation de



**Figure 27: Représentation de l'accéléromètre**

### II.4.3. Les symptômes de la ménopause

Les symptômes de la ménopause ont été évalués avec l'échelle « Menopause rating Scale » (Figure 28). Cette échelle auto-administrée de 11 questions a permis d'évaluer les symptômes ménopausiques ainsi que leur sévérité (Heinemann et al., 2004).

En ce moment, présentez-vous les symptômes suivants? Pour chacun des symptômes, veuillez cocher la case 'aucun(e)', si vous n'en souffrez pas actuellement  
la case qui vous semble le mieux correspondre à votre cas, si vous présentez le symptôme

Symptômes:

	aucun(e) 0	léger 1	modéré 2	fort 3	Très fort 4
1. Bouffées de chaleur, transpiration (périodes de transpiration) .....	<input type="checkbox"/>				
2. Gêne au niveau du cœur (Battements de cœur inhabituels, palpitations, battements irréguliers, oppression) .....	<input type="checkbox"/>				
3. Problèmes de sommeil (difficultés pour s'endormir, difficultés à dormir d'une traite, réveil matinal) .....	<input type="checkbox"/>				
4. Humeur dépressive (se sentir déprimée, triste, au bord des larmes, manque d'énergie, sautes d'humeur) .....	<input type="checkbox"/>				
5. Irritabilité (sensation de nervosité, de stress, sensation d'agressivité) .....	<input type="checkbox"/>				
6. Anxiété (sentiment d'angoisse, sensation de panique) .....	<input type="checkbox"/>				
7. Fatigue physique et mentale (intellectuelle) (diminution des performances en général, problèmes de mémoire, diminution de la concentration, tendance aux oublis) .....	<input type="checkbox"/>				
8. Problèmes sexuels (changement du désir sexuel, de l'activité sexuelle et de la satisfaction sexuelle) .....	<input type="checkbox"/>				
9. Problèmes urinaires (difficultés à uriner, besoin croissant d'uriner, incontinence) .....	<input type="checkbox"/>				
10. Sécheresse vaginale (sensation de sécheresse ou brûlures du vagin, difficultés lors des rapports sexuels) .....	<input type="checkbox"/>				
11. Gêne musculaire et aux articulations (douleur aux articulations, rhumatismes) .....	<input type="checkbox"/>				

Figure 28 : Le questionnaire « Menopause Rating Scale »

### II.4.4. Fonctions cognitives

Pour l'évaluation des fonctions cognitives, une batterie de sept tests a été proposée.

#### II.4.4.1. Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Le Montréal Cognitive Assesment (MoCA) (Figure 29) est un outil de dépistage cognitif en 30 points qui évalue la cognition globale et est utilisé pour la détection des troubles cognitifs légers. Les items du MoCA sont la mémoire à court terme, les capacités visuospatiales, les multiples aspects des fonctions exécutives, l'attention, la concentration, la mémoire de travail, le langage, la tâche de fluidité et l'orientation dans le temps et l'espace (Nasreddine et al., 2005).

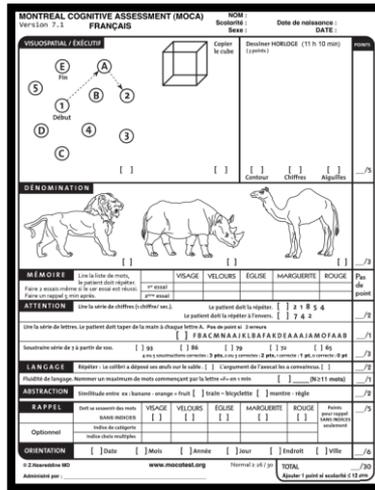


Figure 29 : Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

II.4.4.2. Le Trail Making Test (TMT) A et B

Le Trail Making Test (TMT) est divisé en deux parties (Figure 30). Dans la partie A (TMT A), les participantes devaient relier le plus rapidement possible des nombres encerclés (de 1 à 25) en ordre chronologique sans lever le crayon. Dans la partie B (TMT B), les participantes devaient relier les cercles en alternant lettres et chiffres (1-A-2-B-3-C, etc.) aussi vite qu'elles pouvaient. Cette dernière condition évalue la flexibilité cognitive. Le temps de réalisation de chaque condition a été enregistré (Bowie & Harvey, 2006; Corrigan & Hinkeldey, 1987).

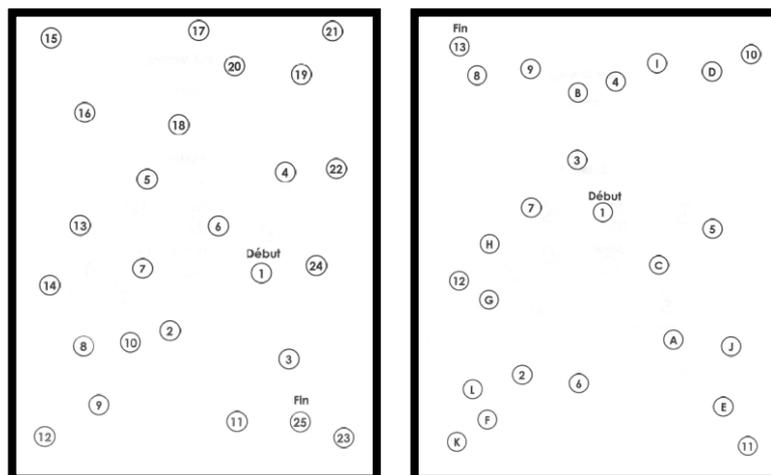


Figure 30 : Le Trail Making Test parties A (à gauche) et B (à droite).

II.4.4.3. *Le test Stroop modifié*

La tâche de Stroop informatisée est basée sur le test de couleur de Stroop modifié (Bohnen et al., 1992). Elle évalue les fonctions exécutives et comprend 3 conditions : la dénomination, l'inhibition et l'alternance. Tous les essais commencent par fixer une croix à l'écran pendant 1,5 secondes et tous les stimuli visuels apparaissent ensuite au centre de l'écran pendant 2,5 secondes. Chaque test comporte 20 essais et est précédé d'un entraînement de 60 essais. Dans la condition de dénomination des couleurs, les participantes devaient lire la couleur des mots apparaissant au centre de l'écran de l'ordinateur (bleu, vert, jaune ou rouge) et fournir leurs réponses en appuyant sur la touche droite du clavier AZERTY ("e" pour rouge ; "r" pour vert ; "o" pour bleu ; "p" pour jaune). Les participants avaient pour instruction de répondre aussi vite que possible sans faire d'erreur. Dans la condition d'inhibition, les participantes devaient inhiber la lecture des mots afin de lire les couleurs d'encre non congruentes dans lesquelles les mots étaient imprimés. Enfin, dans la condition d'alternance, chaque test commence par la fixation d'un symbole (une croix "+" ou un carré "□") pendant 1,5 secondes. Les participantes devaient alterner entre la lecture des couleurs d'encre non congruentes (croix) et la lecture (carré) des mots (Figure 31). La réussite et le temps de réalisation de chaque condition ont été enregistrés.

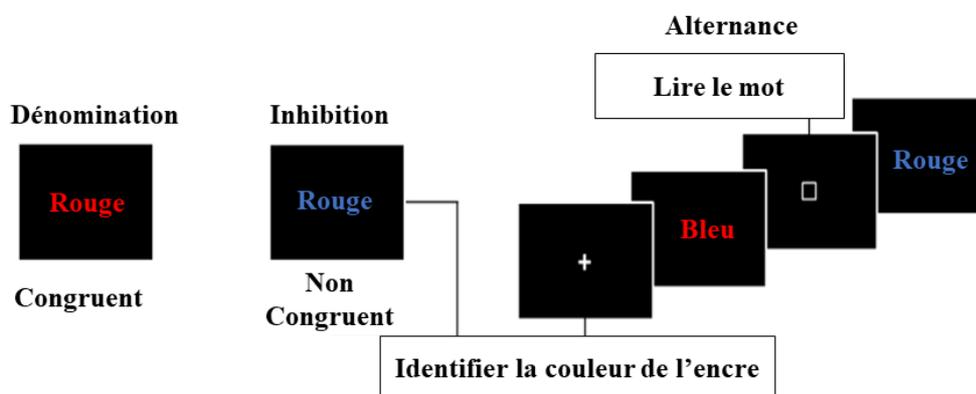
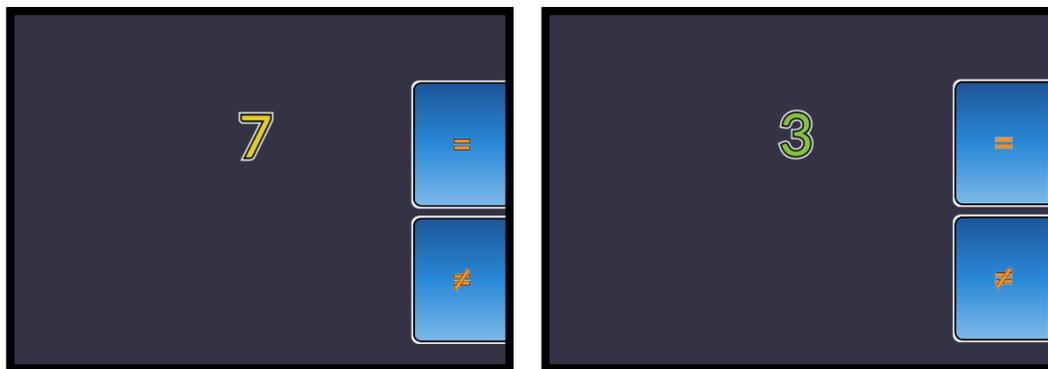


Figure 31 : Le Stroop informatisé.

### II.4.4.4. Le N-back

Le test N-BACK (Kane et al., 2007) évalue la mémoire de travail et a été fourni par la plateforme web Neuropeak. L'entraînement comprenait des exercices de type N-BACK (1-, 2- et 3-BACK). L'ensemble comprenait des stimuli composés de chiffres (1 à 9). Les stimuli étaient affichés au centre de l'écran, un par un, à raison de 3 secondes par item. Les participantes devaient indiquer si chaque élément correspondait à celui présenté N-position (1, 2 ou 3) avant. Le test comprenait 10 blocs regroupés par niveau de N-BACK et réalisés dans l'ordre suivant : 1-BACK (4 × 16 essais), 2-BACK (4 × 16 essais) et 3-BACK (2 × 16 essais). Les participantes ne pouvaient atteindre le niveau 3-BACK que si leur précision était égale ou supérieure à 75 % au niveau 2-BACK. Si elles étaient en dessous de ce pourcentage, le test s'arrêtait à la fin du niveau 2-BACK. Les participantes avaient pour instruction de répondre aussi vite que possible sans faire d'erreur. Les boutons "égal" et "différent" étaient affichés en permanence sur le côté droit de l'écran et les participants devaient répondre avec leur pouce droit (Figure 32).



**Figure 32 : Le N-BACK Neuropeak.**

### II.4.4.5. Les 15 mots de Rey

Le Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), évalue l'apprentissage et la récupération verbale. L'examineur devait lire une liste de 15 mots et les participantes devaient répéter un maximum de mots à la fin. Le test se composait dans un premier temps de 5 essais successifs afin d'évaluer la capacité d'apprentissage. Une deuxième liste de 15 mots était ensuite



séries de chiffres dans l'ordre inverse. Les mesures comprennent le plus grand nombre de chiffres répétés correctement dans chaque condition (Axelrod & Ryan, 2000, 2000) (Figure 34).

Figure 34 : Le Test EMPAN.

II.4.4.8. Questionnaires d'anxiété et de dépression

Les questionnaires Geriatric Depression Scale for older adults et Beck Depression Inventory II (BDI-II) ont été utilisés pour mesurer l'anxiété (Figure 35, à gauche) et les symptômes dépressifs (Figure 35, à droite) (Smarr & Keefer, 2011).

Figure 35 : Questionnaires d'anxiété (à gauche) et de dépression (à droite)

### III. CONTRIBUTIONS PERSONNELLES

#### III.1. REVUE NARRATIVE

**« Une évaluation critique de l'efficacité de l'activité physique sur la pression artérielle et ses mécanismes régulateurs chez les femmes post-ménopausées. »**

Cette revue narrative a fait l'objet :

- D'une soumission dans un journal scientifique international à comité de lecture.

Résumé :

Dans cet article, nous avons d'abord décrit l'effet de la privation d'hormones sexuelles sur les mécanismes physiologiques impliqués dans l'augmentation de la pression artérielle à la ménopause. Dans un deuxième temps, nous avons discuté si l'exercice physique a un effet bénéfique sur ces mécanismes chez les femmes ménopausées. Selon les résultats recueillis, il existe des preuves scientifiques montrant l'effet bénéfique de l'exercice physique dans la prévention et le traitement de l'HTA chez les femmes ménopausées. Cependant, les bénéfices potentiels de l'exercice physique sur les mécanismes physiologiques régulant la pression sanguine restent peu concluants. Notre revue a mis en évidence les limites actuelles de la littérature, et des recommandations spécifiques pour la recherche clinique des femmes post-ménopausées sont proposées. Ces recommandations visent à optimiser la prescription d'activité physique chez les femmes, afin d'aider le clinicien à prévenir et à traiter les effets délétères de la ménopause sur la santé cardiovasculaire.

**A critical evaluation of the effectiveness of physical exercise in blood pressure regulation in post-menopausal females.**

Amélie Debray<sup>a,c,e</sup>, Laurent Bosquet<sup>a,b</sup>, Daniel Gagnon<sup>d,e</sup>, Louis Bherer<sup>b,c,e</sup>,  
Carina Enéa<sup>a</sup>,

<sup>a</sup>Laboratoire Mobilité Vieillessement et Exercice, Bâtiment C6, 8 allée Jean Monnet, TSA  
31113, 86073 Poitiers Cedex 9, France

<sup>b</sup>Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565 Chemin Queen Mary,  
Montreal, QC, H3W 1W5, Canada

<sup>c</sup>Department of medicine, Université de Montréal, 2900 boulevard Édouard-Montpetit,  
Montreal, QC, H3T 1J4, Canada

<sup>d</sup>School of kinesiology and Exercise Science, Université de Montréal, 2100 boulevard  
Édouard-Montpetit, Montreal, QC, H3T 1J4, Canada

<sup>e</sup>Research Center, Montreal Heart Institute, 5055 Rue Saint-Zotique E, Montreal, QC, H1T  
1N6, Canada

**Key words:** narrative review, endothelial function, arterial stiffness, baroreflex, renin-angiotensin-aldosterone system.

Corresponding author:

Carina Enéa,  
Laboratoire Mobilité Vieillessement et Exercice, Université de Poitiers.  
Bâtiment C6, 8 allée Jean Monnet, TSA 31113,  
86073 Poitiers cedex 9 (France)  
Tel : +33 (0)5 49 45 33 43  
Fax : +33 (0)5 49 45 33 96  
Email: [carina.enea@univ-poitiers.fr](mailto:carina.enea@univ-poitiers.fr)

### Abstract

Although arterial aging is the main factor involved in the rise of blood pressure in older females, estrogenic deficiency induced by menopause potentiates this rise by affecting both the structure and the function of arteries. Other key mechanisms involved in blood pressure control such as the baroreflex and the renin-angiotensin-aldosterone system also appear to be influenced by circulating levels of sex hormones. While the benefits of physical exercise on these different mechanisms have been widely demonstrated in males, the heterogeneity of data accumulated to date in post-menopausal females raises questions about the potential role of exercise in the prevention and treatment of hypertension in this population. The purpose of this narrative review is first to describe the effect of sex hormone deprivation on the physiological mechanisms involved in the rise of blood pressure at menopause. The second objective is to discuss whether physical exercise has a beneficial effect on these mechanisms in post-menopausal females. According to the results gathered, there is scientific evidence showing the beneficial effect of physical exercise in the prevention and treatment of hypertension in post-menopausal females. However, the potential benefits of physical exercise on the physiological mechanisms regulating blood pressure remain inconclusive. Interventional studies simultaneously evaluating these different mechanisms are needed to better understand the effects of exercise in post-menopausal females.

## **1. Introduction**

Hypertension is the leading preventable risk factor for premature death and disability in both males and females and therefore represents a major public health problem worldwide (1). Epidemiological studies show a gender difference in the prevalence of hypertension, which results mainly from biological factors (chromosomal differences, concentrations in circulating sex hormones), and behavioral factors (smoking, alcohol consumption, physical inactivity...). The protective effect of female sex hormones on hypertension becomes evident from puberty and persists through adulthood until females reach menopause, at which time gender differences in this disease become reversed (2). Indeed, hypertension is not only more frequent in post-menopausal females, it is also more severe and less well-controlled than in age-matched males (3), resulting in a higher risk for them to develop secondary diseases such as left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, heart failure (especially with preserved ejection fraction (HFpEF)) or kidney disease (2,4). Thus, the high prevalence of hypertension in post-menopausal females contributes to making cardiovascular diseases (CVD) the leading cause of mortality in this population (2,5,6).

Independently of the biological effect induced by female sex hormone deficiency following menopause, there exists a consensus about the major role of arterial aging in the rise of CV risk with age. Indeed, in both males and females, arterial aging induces vascular changes that result in alteration of the compliance of the artery (i.e. increased arterial stiffness) and its function (i.e. endothelial dysfunction), which are major mechanisms in the rise of blood pressure (BP) (7). In females over 50 years of age, menopause and aging are two concomitant processes, which make difficult to differentiate their respective effects on the cardiovascular system. Nevertheless, females having undergone prophylactic bilateral oophorectomy for the prevention of ovarian cancer before 45 years of age exhibit a distinctly increased risk of CVD,

CVD mortality and all-cause mortality compared to age-matched controls (8). In addition, females suffering from premature ovarian insufficiency (POI) present higher prevalence of hypertension and metabolic syndrome (9). Taken together, these results highlight the fact that females sex hormone deprivation strongly influences cardiovascular function in middle-aged females. Most of the protective effects of these hormones (essentially estrogens, in this review) have been attributed to their action on the vasculature, including regulation of vasodilator systems, vascular growth, reduction in platelet reactivity, oxidative stress and vascular inflammation (10), and consequently on BP. Estrogens may also modulate the renin-angiotensin aldosterone system (RAAS), another key mechanism involved in BP regulation. As a result, chronic cessation of estrogen synthesis experienced at menopause greatly influences vascular health, leading to a distinct increase in CVD risk.

Exercise is considered as a key component of lifestyle therapy in primary prevention and treatment of hypertension. Numerous studies have consistently demonstrated the beneficial effects of exercise on this disease, with substantial reduction in both systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). Although blood pressure response to exercise has been extensively studied in male subjects, much less research has been performed in the female population and more particularly, little attention has been paid to the possible interaction between exercise and female sex hormone concentrations at different stages of life (puberty, fertile life, pregnancy, menopause). However, the scientific literature highlights important sex differences in cardiovascular responses to exercise (11) which necessitate specific studies in female subjects, particularly after menopause. Indeed, physical exercise activates signaling pathways also triggered by estrogens and could therefore be an effective way to reduce the deleterious effects of estrogen loss at menopause (12). Once again, while it is well-accepted that exercise maintains or improves endothelial function and vascular tone regulation in males (regardless of age or training level), its effects in post-menopausal females are still controversial (13) and when a

response to exercise is observed, the underlying physiological mechanisms are still poorly understood (Figure 1).

The purpose of this narrative review is two-fold: 1) to describe the effect of sex hormone deprivation on the physiological mechanisms potentially involved in the menopause-induced rise of blood pressure, and; 2) to discuss whether exercise has a beneficial effect on these mechanisms in post-menopausal females. The current limitations of the literature are underscored, and specific recommendations for both research and clinical management of post-menopausal females are proposed. Although this narrative review focuses on humans, data obtained from animal studies or cell culture are provided when relevant.

## **2. Menopause-related changes in blood pressure regulation**

Natural menopause is defined as “the permanent cessation of menstruation resulting from the loss of ovarian follicular function and is recognized after 12 consecutive months without menstruation.” (14). Pre-menopause is defined as the period before menopause whereas post-menopause is defined as the period following menopause (14). In between, perimenopause is considered as the period immediately preceding menopause when endocrinological, biological and clinical signs of menopause appear and the first year after menopause (14).

### **2.1. Blood pressure profile**

Epidemiological studies evaluating blood pressure trajectories during the life course have shown that females have lower SBP and DBP values as compared to males, up until 60 years of age (15). This trend diminishes with aging and menopause, or even reverses (15). Several cross-sectional studies have reported that SBP and DBP are greater in physically inactive (or lightly active) late post-menopausal compared to pre-menopausal females (difference of 9-13 mmHg for SBP and 4-6 mmHg for DBP) (16–20). *Staessen et al.* were

among the first authors to demonstrate an effect of menopause on blood pressure. In 1989, in a study including pre- and post-menopausal females (35-60 years), the authors showed an association between SBP and DBP with menopause, independently of age and body mass index (BMI) (19). Later, in a prospective evaluation of ambulatory blood pressure measured during the menopausal transition, the same authors reported that the rise in SBP per decade was ~5 mmHg greater in post- compared to pre-menopausal females, whereas no difference was observed for DBP (20). In 2005, the SIMONA observational study (21) confirmed the alteration in BP profile with menopause in a larger cohort of 18,326 females (46-59 years). More precisely, among several age stratifications, menopause was shown to have an independent association with SBP and DBP, especially in the youngest stratum (46-47 years). However, in the scientific literature there is still a great heterogeneity of results concerning the effects of menopause on BP. While cross-sectional studies have generally shown an association between menopause and increased BP, it has not always been confirmed in longitudinal studies including females at different stages of menopause. The heterogeneity results from, but is not limited to, participant diversity in cardiovascular risk profile, or duration and type of menopause, and suggests that the rise in BP during menopause may also be related to confounding factors such as age or BMI (22,23).

More recently, the relationship between menopause and hypertension was clearly shown in a systematic review including a meta-analysis (24). When menopause occurs early (<45 years), females are at greater risk of hypertension (OR 1.10, 95% CI 1.01–1.19,  $p = 0.03$ ) compared to when it occurs at a normal age ( $\geq 45$  years). Finally, higher SBP (124 vs. 120 mmHg;  $p < 0.04$ ), DBP (81 vs. 78 mmHg;  $p < 0.01$ ) and prevalence of hypertension (37% vs. 17%;  $p < 0.01$ ) were also shown in middle-aged females with POI as compared to healthy controls (9). Taken together, these results suggest a more pronouncedly deleterious effect of hormonal deficiency on BP when menopause occurs early.

## 2.2. Oxidative stress and inflammation

Increased oxidative stress and inflammation are known to induce vascular aging and menopause-related increased blood pressure (25,26). Inflammatory states, indicated by elevated levels of circulating inflammation markers such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and C-reactive protein (CRP) (27), are involved in the pathogenesis of atherosclerosis, CVD, and the development of low-grade inflammation (28). In post-menopausal females, inflammatory markers have been shown to predict morbidity and mortality as observed by a positive association between CRP and future cardiovascular events, and also between IL-6 and future cardiovascular events (29). Estrogens may have a determining influence on immune and inflammatory processes due to their anti-inflammatory properties (30). Although the precise mechanisms are not well-known, estrogens are thought to modulate inflammation by maintaining the anti-inflammatory profile of macrophages in adipose tissue or by decreasing lipogenesis (31). All of these mechanisms help to generate an anti-inflammatory environment.

Oxidative stress is derived from an imbalance between the production of free radicals such as reactive oxygen species (ROS) and the ability to neutralize these ROS (25). In post-menopausal females, oxidative stress contributes to endothelial dysfunction (32,33) and arterial stiffness of large arteries (34,35) and exposes post-menopausal females to higher incidence of atherosclerosis (36,37). Moreover, the overproduction of ROS has been shown to influence nitric oxide (38), endothelin-1 (39), renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system (40) (Figure 2). Levels of oxidative stress are increased following menopause, as shown by higher concentrations of inflammatory cytokines and pro-oxidant biomarkers (such as oxidized low-density lipoprotein) and lower concentrations of glutathione (anti-oxidant) in post-menopausal as compared to pre-menopausal females (33,41).

The factors involved in the development of oxidative stress in post-menopausal females are not well established. Among them, abdominal and total fat that increase with menopause

seem to play a role, as they are associated with oxidative stress and inflammation (42). In addition, it was recently shown that the decline in estrogens may alter redox balance (33), thereby suggesting a specific effect of estrogen deficiency in increasing oxidative stress. While the mechanisms by which estrogens modulate oxidative balance are not completely understood, they seem to have an antioxidant effect and are thought to play an inhibitory role in the production and/or scavenging of ROS (43). In ovariectomized rats, estrogen therapy increases the ability of vascular BH4 (endothelial nitric oxide synthase cofactor) to attenuate  $O_2^-$  production and restores total antioxidant capacity, leading in improved NO-mediated vasodilation (43). In this respect, the reducing of oxidative stress and inflammation appears to be a major strategy in prevention of vascular disease and hypertension, especially in post-menopausal females who present higher risks.

### 2.3. Arterial stiffness

Arterial stiffness naturally increases with aging and contributes to the incidence of age-associated cardiovascular disease, including systolic hypertension, reduced baroreflex sensitivity, stroke, atherosclerotic coronary, ventricular hypertrophy, etc. (44). Arterial stiffness refers to structural and functional changes of the vascular wall that lead to loss of the elastic compliance of arteries (45,46) (Figure 2). With aging, the extracellular matrix that compounded the wall of arteries is altered. Fragmentation and decrease in elastin density and, subsequently, an increase in collagen, affect the stability of a protein balance that is normally subject to a production/degradation process, under the control of metalloproteinases (MMPs) (44). Calcification in the wall (47), accumulation of advanced glycation end products (AGEs) in the media of the artery and hypertrophy of vascular smooth muscle cells likewise exacerbate stiffness (44). In addition, functional changes that cause increased vascular smooth muscle tone (e.g. increased sympathetic nerve activity; decreased local vasodilators and increased local

vasoconstrictors) also contribute to the decrease in compliance with age (44). These changes alter internal diameter, blood flow and pulsatility (i.e., increase pulse wave velocity, pulse pressure, systolic pulse augmentation), configuring endothelial damage and a high-risk blood pressure profile.

In humans, different markers are used to evaluate arterial stiffness. Arterial stiffness is demonstrated by increases in systolic augmentation of the arterial pressure wave (i.e., increased augmentation index), increased carotid-to-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), and/or reduced large elastic artery compliance. Cf-PWV is a good predictor of cardiac morbidity and mortality (48) and is considered the gold standard method to assess central arterial stiffness (49,50). In this respect, recent meta-analysis showed that a change in cf-PWV on  $1 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$  was associated with an increased risk of 12% for CVD events (HR of 1.12 (95% CI: 1.07-1.18)) and 9% for CVD mortality (HR of 1.09 (95% CI: 1.04-1.14)) in patients with CVD (51).

Numerous epidemiological studies have shown that large artery stiffness is an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in the general population (48) and post-menopausal females (45,52,53). In humans, the majority of studies agree that post-menopausal females exhibit greater central arterial stiffness than pre-menopausal females (35,54,55). The increase in cf-PWV seems to appear at a specific moment of the menopausal transition. Indeed, data from the SWAN study (339 females,  $51 \pm 3$  years), revealed a significant increase in central PWV within 1 year of the final menstrual period, an increase that was greater in black females (53). The data concerning peripheral PWV are more controversial. Several authors have highlighted a weak association between the increase in peripheral PWV and menopause status ( $r=0.367$ ;  $p < 0.001$ ) in 589 females with a mean age of 50 years at different stages of menopause (56). Alternatively, no significant difference is observed in arm and leg PWV between healthy, sedentary, pre-, and post-menopausal females (55) while others have highlighted peripheral arterial stiffness decreases in females (52). These results support the

interest of measuring the aortic-brachial stiffness gradient (central PWV/peripheral PWV), which reflects both elastic and muscular arterial stiffness.

To investigate the potential underlying mechanisms, *Moreau et al.*, (35) assessed the role of oxidative stress in reducing carotid artery compliance in 21 post-menopausal females ( $55 \pm 1$  years), compared to 10 pre-menopausal females ( $23 \pm 1$  years). A 56% ( $p < 0.001$ ) lower arterial compliance was observed in post-menopausal females compared to younger ones, which was partially restored to 26% after vitamin C infusion. These results suggest that estrogen deficiency induces an imbalance in the pro/anti-oxidant balance that affects arterial compliance. Finally, *in vitro* studies conducted on human aortic smooth muscle cells have shown that estrogens (17-estradiol) combined with progesterone protect large arteries from stiffness by maintaining a higher elastin/collagen ratio in the vascular wall (57).

### 2.4. Endothelial function

The vascular endothelium is a second important mechanism in vascular aging and is essential for controlling vascular tone and local blood flow through a balance of vasomotor, inflammatory, oxidative, coagulant and cell proliferation modulating factors. Endothelial dysfunction is well-recognized as an important early marker of atherosclerosis risk (17). Endothelial function decreases with age regardless of sex, but the decline occurs ~10 years later in females compared to males, coinciding with the age of menopause (58,59). Once established, endothelial dysfunction is constant and homogeneous compared to males; however, the rate of decline is faster in females (58).

Endothelial function is conventionally assessed by the increase in whole-forearm blood flow, in response to intra-brachial artery infusion of an endothelium-dependent dilator (such as acetylcholine). In the peripheral arteries, endothelial function is assessed by duplex ultrasound-measured dilation of the brachial artery in response to an ischemia-induced increase in forearm

blood flow (“flow-mediated dilation” FMD) (60). This method has been shown to be prognostic of CV events in post-menopausal females (61) and previous studies have shown that brachial artery FMD is positively correlated to epicardial coronary dilation in response to acetylcholine (62) or ATP infusion (63). Moreover, meta-analyses indicate a significant (8–13%) lower risk of CV events per percent point increase in brachial artery FMD, relevant in both high- and low-risk populations (64,65) and therefore highlight the prognostic value of brachial artery FMD for CV events.

In several cross-sectional studies, post-menopausal females appear to have lower brachial artery FMD compared to pre-menopausal females (16–18). In this respect, Moreau et al. reported a progressive decrease of brachial artery FMD through the different menopausal stages, in 132 healthy and physically inactive females (22-70 years), categorized according to their hormonal status (17). In this study, FMD was more strongly related to menopausal stage than age, suggesting that menopause has an independent effect on the alteration in endothelial function. Interestingly, endothelial function was also shown to be positively correlated with plasma estrogen concentration and inversely correlated with the follicle-stimulating hormone concentration that follows menopause (17).

Regarding the mechanisms, some of the protective roles of estrogens on endothelial function are associated with endothelial production of both vasodilators and vasoconstrictors. The most well-established effect of estrogens is related to the production of NO. When binding their receptors ( $ER\alpha$ ,  $ER\beta$ , GPER30) on endothelial and vascular smooth muscle cells (12,16), estrogens activate signaling cascades, leading to increasing NO bioavailability by genomic and non-genomic mechanisms (7,66). Estrogens can also positively upregulate the production of endothelium-derived relaxing factors such as PGI<sub>2</sub> and the endothelium-derived hyperpolarizing factors that are important mediators of vascular relaxation in resistance-sized arteries (7). Alternatively, estrogens can suppress the formation of vasoconstrictors such as

endothelin I and angiotensin II (7). The alteration in vascular function occurring with menopause has been shown to offset both the NO and prostacyclin systems as shown by reduced sensitivity to acetylcholine and epoprostenol (67). However, smooth muscle cell sensitivity to NO does not appear to be affected by estrogen deprivation after menopause (18).

Current evidence also suggests that sex hormone deprivation following menopause results in endothelial dysfunction by a deficiency in NO substrate (L-arginine) (16). Another study highlighted the role of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the alteration of endothelial function (47). In this study, post-menopausal females treated with a TNF- $\alpha$  inhibitor displayed better endothelial function than post-menopausal females who did not receive the inhibitor. The improvement in endothelial function with TNF- $\alpha$  inhibition was not observed in pre-menopausal females, suggesting that the positive influence of estrogens on endothelial function during a female's fertile life may be exerted in part by inhibiting the deleterious effects of TNF- $\alpha$ .

Lastly, the endothelin-1 (ET-1) system pathway that plays an important role in vascular function regulation has also aroused interest because of its contrasting ability to induce both vasoconstriction (through binding ETA receptors located on vascular smooth muscle cells) and vasodilation (through binding ETB receptors located on endothelial cells) (68,69). Recently, estrogen have been shown to modulate ETB receptor function and to contribute to the regulation of microvascular endothelial function in pre-menopausal females (68), and impaired vasodilatory function in post-menopausal females has been shown to be partially due in part to a loss of ETB-mediated dilation (70). In this respect, ETB appears to be an interesting target for investigation in prevention of vascular dysfunction and cardiovascular disease in post-menopausal females.

## 2.5. Baroreflex functions and autonomic regulation

Baroreflex sensitivity (BRS) is an important mechanism in the regulation of cardiovascular system and especially in the control of vagal (cardiac control) and sympathetic (vasculature control) outflow to the heart and blood vessels. Arterial baroreceptors, mainly located in the carotid sinuses and aortic arch, continuously inform the central nervous system on changes in blood pressure (71). In this respect, cardiac BRS is seen as the ability to efficiently buffer beat-to-beat changes in BP by modulating heart rate and alternatively, sympathetic BRS is seen as the ability to buffer beat-to-beat changes in BP by modulating muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and peripheral resistance (72,73). The increase and the decrease in sympathetic activity represent an important means of supplying the vasodilator and vasoconstrictor systems in the regulation of vascular tone in females. When a rise in BP is detected, activation of the baroreceptors induces increased discharge of vagal cardioinhibitory neurons and decreased discharge of sympathetic neurons to both the heart and peripheral blood vessels. These results in bradycardia decreased cardiac contractility and decreased peripheral vascular resistance and venous return. Alternatively, decreased systemic blood pressure leads to deactivation of baroreceptors, with subsequent enhancement of sympathetic activity and vagal inhibition (71).

Age and sex hormone concentrations can modulate the baroreflex functions. More precisely, it has been observed that cardiac BRS declines with aging (74). Cardiovascular autonomic regulation, assessed by BRS and heart rate variability, is important in the prediction of cardiac mortality, as shown by a higher risk of cardiac mortality in populations with lower BRS and heart rate variability, after myocardial infection (75). Moreover, sympathovagal imbalance and altered BRS are involved in the development of prehypertension (76). In a healthy population, cardiac BRS has been shown to be lower in post-menopausal compared to pre-menopausal females (77,78). Cardiac BRS also predicts prehypertension status after

controlling for age in normotensive females at baseline (78). Estrogens seem to modulate cardiac BRS, as higher cardiac BRS has been observed in post-menopausal females treated with HRT (79) when compared with untreated counterparts (80). The decrease in cardiac BRS could be due to increased large-artery stiffness with menopause, in the areas where the arterial baroreceptors are localized. Previous study showed a positive correlation between carotid compliance and cardiovagal BRS in healthy subjects (81). In addition, changes in afferent/efferent pathways, central neural control, and sinus node function could affect the decrease in cardiac BRS, and they may be more dramatic in females than in males.

Regarding sympathetic BRS, menopause is accompanied by two major alterations: an accelerated age-related rise in sympathetic nerve activity and enhanced  $\alpha$ -adrenergic peripheral vasoconstriction (82). The autonomic support of blood pressure is greater in post- compared to pre-menopausal females. Data from cross-sectional studies have shown that pre-menopausal females present with greater sympathetic vasodilation at rest (via  $\beta_2$ -adrenergic receptor stimulation) than post-menopausal females, blunting the vasoconstrictor effect of resting MSNA and leading to less change in blood pressure for a given change in MSNA (83,84). This has been demonstrated by measurements of forearm vasoconstrictor responses to brachial artery noradrenaline infusions in males and females (pre-, and post-menopausal) (83,84). In contrast to males, norepinephrine administration does not induce an increase in peripheral resistance in pre-menopausal females. In addition, propranolol infusion ( $\beta$ -adrenergic receptor antagonist) promotes the vasoconstrictive effect of norepinephrine in pre-menopausal females, whereas the sensitivity of vascular  $\beta$ -adrenergic receptors to albuterol ( $\beta_2$ -adrenergic agonist) appears to be greater in pre-menopausal females compared with males (84) However, the ability of  $\beta$ -adrenergic receptors to offset noradrenaline-mediated vasoconstriction disappears in post-menopausal females without  $\beta$ -blockade. Postmenopausal women exhibit a positive relationship between MSNA and peripheral resistance, which contributes to the marked

increase in blood pressure (83). Taken together, these results suggest that the  $\beta$ -adrenergic receptors may partially protect pre-menopausal females from the effects of elevated MSNA and could explain the heightened risk of developing hypertension after menopause (85).

Here again, several studies have emphasized the role of estrogen in offsetting the transfer of sympathetic nerve activity into vasoconstrictor tone in pre-menopausal females. Estrogens modulate sympathetic vasoconstriction by increasing the  $\beta$ 2-adrenergic receptors' sensitivity, thereby promoting NO-dependent vasodilation (77,82,83). At menopause, blood pressure increases, which may in part be attributed to a reduced  $\beta$ -adrenergic effect, as shown by the pronounced effect of transdermal estrogen replacement therapy on the reduction in MSNA and blood pressure in treated post-menopausal females (86). Females also appear to have a lower quantity of  $\alpha$ 1-adrenergic receptors (87), which could also be less sensitive to noradrenaline (84).

### 2.6. The renin-angiotensin-aldosterone system

The RAAS is essential for controlling BP through its capacity to maintain electrolytic balance and plasma volume. Although this system was originally defined as an endocrine/enzymatic cascade that targets both peripheral and central receptors, abundant evidence reveals a tissue based RAAS that influences local cellular actions and exhibits intracellular or subcellular components ("local" RAAS concept) (88). Local RAAS have been found in a number of tissues (including kidneys, adrenal glands, the heart, vasculature, and nervous system) and have important biological functions. They refer, for example, to tissue-based mechanisms of angiotensin peptide (Ang - (1-7)) formation, which operate separately from the circulating RAAS and have opposite effects on the cardiovascular system (Figure 3).

It is now well-accepted that a shift in RAAS balance is involved in the pathogenesis of hypertension in post-menopausal women. While estrogens seem to exert a

protective role in eumenorrheic women, favoring the vasodilatory arm of the RAAS (Ang-(1-7)–ACE2–MasR/AT<sub>2</sub>R pathway), menopause shifts this balance by favoring the vasoconstrictor arm (89). Indeed, higher plasma renin concentration has been observed in post-menopausal compared to pre-menopausal women, and could be responsible for an increase in Ang II synthesis and Endothelin-1(66,90). Similarly, some animal studies have shown increased aldosteronemia in rats after oophorectomy (91) and altered pathways involved in the Ang-(1-7) vasodilatory response in female mice (92). The increase of these factors in the blood not only favors vasoconstriction, but also contributes to an increase in oxidative stress and inflammation that leads to endothelial dysfunction (66,93) and ultimately to deteriorated BP control (Figure 2). The mechanisms responsible for RAAS imbalance after menopause remain unknown and the specific role of endogenous or exogenous estrogens (with HRT) is still controversial. For example, several studies have shown that post-menopausal women with HRT have lower plasma renin levels than untreated post-menopausal women (94,95), suggesting a modulating effect of estrogen on the “classical” RAAS. Similarly, estrogen administration to ovariectomized rats has normalized aldosteronemia and improved BP (96). Conversely, other authors observed that HRT after menopause did not lead to a decrease in blood Endothelin-1 concentration and was occasionally responsible for an increase in this powerful vasoconstrictor (97). Although RAAS inhibitors improve BP in post-menopausal women, they do not normalize it, confirming that the RAAS is not the only system contributing to higher BP in post-menopausal women (98). However, further studies are needed to better understand the effect of female sex hormone deficiency on RAAS and the beneficial effects of HRT on that system.

### **3. Effect of physical exercise**

#### **3.1. Benefits on blood pressure profile**

Exercise is a first-line strategy for the prevention and treatment of hypertension (99). In females, the benefits of exercise on BP have been mainly observed in hypertensive and/or overweight and obese individuals (100–105). Intervention has focused on the effect of aerobic exercises, sometimes coupled with resistance training (106). Exercise programs mostly include 8 to 24-week interventions and have resulted in a 10-12 mmHg (100,101,103–105) to 24 mmHg (102) reduction in resting SBP ([supplementary file, Table S1](#)). More recently, interventions including resistance exercise have elicited a reduction in SBP of a smaller magnitude (-2.9 mmHg;  $p < 0.05$ ) (107) and these results are supported by one meta-analysis (108). However, this meta-analysis included young and middle-aged females and this modality of practice needs to be further explored, more specifically in post-menopausal females. When regarding the effect of exercise intervention in healthy normotensive post-menopausal females, the results are less conclusive. Decreased systolic and/or diastolic blood pressure has been observed following some interventions in several studies (109,110) but not in others (111,112). Lower SBP values have also been observed in a cross-sectional study that compared physically active vs. inactive post-menopausal females (18). These findings collectively support the idea that exercise could be an effective means of preventing hypertension and cardiovascular risk in post-menopausal females.

### 3.2. Benefits on oxidative stress and inflammatory state

Physical activity has been shown to positively influence inflammatory state (28) and oxidative stress (113). In post-menopausal females, 20 weeks of aerobic exercises combined with resistance training were followed by a decrease in pro-inflammatory marker TNF- $\alpha$  in exercise group compared with control group (114). Moreover, reduction in IL-10 concentrations (anti-inflammatory marker) was observed in the control group, as well as interaction between group and time of intervention, highlighting the protective effect of

exercise in maintaining the concentrations of this anti-inflammatory cytokine. Most interventions also showed reductions in body fat mass, BMI, as well as increased lean body mass. While these results suggest that exercise programs can contribute to reduce chronic inflammation in overweight and obese post-menopausal females, it is unclear whether this improvement is due to an exercise intervention itself or to weight loss associated with an exercise program (114).

In fact, different mechanisms seem involved in reducing inflammatory state. Firstly, regular exercise can reduce abdominal and visceral fat mass and, consequently, decrease the production and release of pro-inflammatory molecules (IL6, TNF- $\alpha$ , etc.) and promote an anti-inflammatory environment (28). On the other hand, exercise induces a transient increase in expression, production and release of IL-6 (from muscle contraction) immediately followed by an increase in circulating levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10 and IL-1 receptor antagonist) and adrenal hormones (cortisol, adrenaline). Exercise also inhibits TLR receptors present on monocytes and macrophages that normally stimulate a pro-inflammatory response, thereby inducing macrophage phenotype switching from M1 (pro-inflammatory) to M2 type (anti-inflammatory) in adipose tissues (28). Taken together, these mechanisms generate an anti-inflammatory environment.

Regarding oxidative stress, physical exercise has been shown to modulate levels of oxidative stress through different mechanisms (115,116). A transient increase in ROS concentrations is observed following acute aerobic and anaerobic exercise that is thought to act as a signaling molecule inducer by upregulating antioxidant defense mechanisms (116,117). Exercise training has been associated with reduced basal oxidant production and free radical leak during oxidative phosphorylation, helping to reduce the high oxidative stress levels seen during menopause (117). One study reported that post-menopausal females had higher levels

of oxidative stress associated with increased fat content compared to pre-menopausal females (115). Exercise in this population is highly beneficial insofar as it helps to reduce body fat by augmenting the antioxidant capacity of the body.

### 3.3 Benefits on arterial stiffness

In the general population and in post-menopausal females, cross-sectional study (118), as well as longitudinal studies (119–124) and meta-analysis (125) confirm the effectiveness of physical exercise on arterial stiffness. Among the different modalities of exercise, aerobic exercise has shown greater reduction in peripheral than in central PWV with a more pronounced effect in participants with stiffer arteries (125). In the literature, most interventions have lasted from 12 to 18 weeks and consisted in aerobic exercises, at times ([supplementary file: Table S2](#)) combined with resistance (123). Carotid arterial compliance, which is lower in post-menopausal females compared with pre-menopausal females has been enhanced by as much as 40% following 3 months of aerobic program in post-menopausal females, reaching levels that were no longer different than those of pre-menopausal females (122).

In one cross-sectional study, cf-PWV was 30% lower ( $p < 0.01$ ) in healthy active post-menopausal compared to physically inactive age-matched females ( $n=53$ ; 26-62 years) (55). However, cf-PWV did not differ between physically active and inactive pre-menopausal females. More recently, *Stamatelopoulos et al.* (118) observed that cf-PWV mean values decreased linearly with increasing time spent in moderate to vigorous physical activity level in post-menopausal females ( $n=625$ , normal weight,  $57 \pm 7$  years). Physically inactive post-menopausal females had higher values ( $9.1 \pm 1.2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ) compared to post-menopausal females who performed vigorous intensity exercise ( $7.9 \pm 0.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ;  $p = 0.003$ ). Taken together, these results suggest that habitual exercise can attenuate not only the age-related decrease in carotid arterial compliance, but also the increase in cf-PWV in healthy post-menopausal females.

In animal studies, physical exercise is associated with greater total elastin content and reduced calcium content of elastin in rat aortas (126). In addition, middle-aged and older exercise-trained rats presented with 50% less of collagen in the left ventricle than sedentary rats of the same age (127). These data suggest that, at least in rats, regular exercise is associated with changes in cardiovascular wall composition that may help to reduce arterial and cardiac wall stiffness.

### 3.4 Benefits on endothelial function

The effect of exercise on endothelial function in post-menopausal females is debated. Only a few intervention studies have shown beneficial effects of exercise at both the micro and macrovascular levels in post-menopausal females (67,128,129). Alternatively, many studies have not shown any effect of aerobic (18,47,130) or resistance (131) exercise in post-menopausal females (supplementary file : Table S3). In a study by *Pierce et al.* (130), an 8-week program of brisk walking did not improve endothelial function when the data were analyzed in a combined group of healthy sedentary post-menopausal females and age-matched males (n=26, 63 years). When participants were stratified by sex, improved endothelial function was observed in males, but no change was observed in females. In the same study, a cross-sectional analysis did not reveal any difference in endothelial function between trained vs. untrained post-menopausal females, whereas better endothelial function was observed in trained vs untrained males. The decline in FMD across menopause transition in physically active females with high cardiorespiratory fitness was also observed in a recent study (132). In this study, high-fit post-menopausal females (n=13, 60 ± 1 years) showed lower values of brachial artery FMD compared to high-fit pre-menopausal females (n=11, 44 ± 1 years). On the other hand, the author did not find any correlation between high cardiorespiratory fitness and FMD. These results indicate that the efficacy of aerobic exercise as a means of improving

or preserving endothelial function may differ between healthy middle-aged post-menopausal females and suggest that a high fitness level does not attenuate the decline in FMD with menopause

The lack of improvement in endothelial function following exercise training in post-menopausal females may be related to the absence of estrogens (47). This possibility was raised by the results of a 24-week randomized controlled intervention in which improvements in endothelial function following exercise training were observed in post-menopausal females only when it was combined with oral or transdermal estrogen replacement therapy. Alternatively, other studies have considered the effect of exercise intensity by comparing high intensity intermittent training (HIIT) vs. moderate intensity continuous training (133). Notwithstanding an improvement in cardiorespiratory fitness, no significant effect on endothelial function was observed after 2 weeks of HIIT, a finding suggesting the interest of examining the impact of a longer intervention.

Regarding the mechanisms involved, physical exercise activates signaling pathways in endothelial cells that are also triggered by estrogens and could therefore be an effective way to reduce the deleterious effects of estrogen loss at menopause (132,134). In this respect, physical exercise influences vessel tone and endothelial function via the increase in blood flow and shear stress that leads to eNOS expression and NO production. As mentioned earlier, physical exercise training can also reduce oxidative stress and increase expression of antioxidant and decrease activation of the pro-inflammatory transcription factor NF- $\kappa$ B and endothelium-disrupting inflammation (135).

To conclude, the effect of aerobic exercise on endothelial function in females remains controversial and seems to vary according to the menopausal transition or to whether HRT is taken or not. It also bears mentioning that most studies have involved females at an advanced

stage of menopause (>8 years). All in all, the results seem to support the “exercise timing hypothesis” (134), which suggests that only when exercise is initiated early in menopause do beneficial effects on endothelial function occur, and that they are attenuated when estrogens have been lacking over a sizable period.

### 3.5 Benefits on baroreflex functions and autonomic regulation

Among the beneficial effects of physical exercise on cardiovascular function, there is evidence that some are due to the modulation of the autonomic nervous system in both healthy individuals and in patients suffering from CVD. In healthy middle-aged and older males, there is evidence that physical exercise improves BRS (136,137). To our knowledge, however, the effects of exercise on BRS in women are unknown, and few studies have been carried out in female rats. Several authors (138) have evaluated the effects of an 8-week aerobic training intervention on cardiac BRS and oxidative stress in ovariectomized rats. They showed normalization of cardiac BRS, similar to younger rats, after 8 weeks of training, along with a decrease in oxidative stress and BP. While these results are corroborated by another study (139), more studies are needed to provide validation. Among the proposed hypotheses, BRS improvement could be the result of exercise-induced central nervous system plasticity, which can be explained by modulation of groups of neurons that are important in regulating cardiac and vascular autonomic tone (140). Several mechanisms can then contribute, such as better arterial compliance, better signal transduction by the baroreceptors, as well as better central integration of afferent information (141).

### 3.6 Benefits on Renin-Angiotensin-Aldosterone system

In humans and rats, exercise appears to modulate RAAS activity by reducing the expression of angiotensinogen (142), plasma renin activity (143) and by down-regulation of

AT<sub>1</sub>R in the renal arteries (142). Some studies have also shown that a 4-week aerobic exercise intervention decreases plasma aldosterone concentration in pre-hypertensive and grade I hypertensive men, resulting in improved BP (144). These results suggest a beneficial effect of exercise on RAAS with aging. To our knowledge, however, no studies have evaluated the influence of exercise on RAAS in post-menopausal women. In 2014, *O'Donnell et al.* (145) suggested potentially protective effects of exercise in young women with functional hypothalamic amenorrhea and hypoestrogenicity (145), but these data are difficult to transfer to post-menopausal women. Similarly, in a study of spontaneously hypertensive rats (SHR), *Endlich et al.* (146) showed that ovariectomy increased constrictor responses to Ang II and decreased dilatory responses to Ang-(1-7), which were reversed by swimming, independently of estrogenic status. The authors went on to suggest that the prescription of physical activity may be an interesting alternative to hormonal treatments in hypertensive post-menopausal women, but further studies are needed to confirm this hypothesis.

#### 4. Perspectives and conclusions

The results reported in the present review underscore the beneficial effect of physical exercise in the prevention and treatment of hypertension in post-menopausal females. However, when precise physiological mechanisms are considered, discrepancies arise among the studies. While the beneficial effects of exercise on BP-regulating mechanisms have been clearly demonstrated in males, they remain unclear in post-menopausal females. In fact, regular endurance exercise appears to decrease age-related changes in arterial stiffness in post-menopausal females, with or without HRT. To date, however, there is insufficient evidence of a beneficial effect of aerobic exercise on endothelial function, BRS and RAAS activity. This lack of evidence is mainly due to limited scientific data regarding this population. Although CVD is the leading cause of mortality in post-menopausal females, two-thirds of cardiovascular

research is conducted in males only (147). Moreover, most studies conducted in females are based on small sample sizes and do not always take into consideration the factors that contribute to inter-individual variability in exercise responses in this population. It would appear necessary to conduct more randomized controlled trials, involving larger cohorts of females that would be designed to simultaneously evaluate endothelial function, arterial stiffness, BRS, and RAAS activity, the objective being to clearly establish the effects of exercise on these mechanisms in post-menopausal women. Below, we highlight some of the factors to consider as subjects for future studies in this area of research.

First, the hormonal status of the females included and timing since the onset of menopause needs to be considered and reported. Most studies have enrolled females at an advanced stage of menopause, at times 8 to 10 years after the initial effects of estrogen deficiency have been observed and confirmed. This may attenuate the efficiency of physical exercise in restoring arterial function and/or structure. That is why it seems important to focus on earlier stages of menopause, in view of determining the effectiveness of aerobic exercise in reducing the deleterious effects on arterial health of aging and menopause in post-menopausal females.

Second, it would matter that the cohort of participants included be heterogenic concerning comorbidities, type of menopause, or estrogen therapy. Thus, these participants are not always equal in their Initial profiles of CV risks are not necessarily similar, and a number of confounding factors can help to explain inter-variability in results across studies.

Third, the exercise modalities considered by previous studies are variable in terms of intensity, duration, and frequency. Alternative aerobic exercise modalities combined with resistance training should be evaluated for their effectiveness in improving the regulation of BP in post-menopausal females.

Finally, it bears mentioning that most previous studies do not provide sufficient information about initial physical activity levels. Better understanding of the link between the level of physical activity and the cardiovascular changes associated with menopause will determine the extent to which physical activity modulates the effects of menopause on BP regulation and minimizes the risk of developing CVD in post-menopausal females. The results will form the basis of future studies aimed at optimizing the prescription of physical activity in females, and helping the clinician to prevent and treat the deleterious effects of menopause on cardiovascular health.

### *Conflict of Interest*

The authors declare that there is no conflict of interest.

### *Authorship confirmation statement*

All authors contributed to the final manuscript.; A.D and C.E drafted the article; all authors contributed to substantial revision and editing for important intellectual content; all authors approved of the final version of the article.

### *Authors' disclosure statement*

The authors declare that no competing financial interests exist.

### *Funding Information*

No funding was received for this article.

Supplementary file: [https://figshare.com/articles/dataset/Supplementary\\_file/16619764](https://figshare.com/articles/dataset/Supplementary_file/16619764)

## References

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 sept 2018;39(33):3021-104.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 23 févr 2021;143(8):e254-743.
3. Muiesan ML, Salvetti M, Rosei CA, Paini A. Gender Differences in Antihypertensive Treatment: Myths or Legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens*. juin 2016;23(2):105-13.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 5 mars 2019 [cité 30 avr 2020];139(10).
5. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN, et al. Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol*. 11 juill 2017;70(2):123-32.
6. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2017. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. juin 2019;68(6):1-77.
7. Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina P, Hermenegildo C. Vascular Aging in Women: is Estrogen the Fountain of Youth? *Front Physiol* [Internet]. 2012
8. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause N Y N*. févr 2009;16(1):15-23.
9. Gunning MN, Meun C, van Rijn BB, Daan NMP, Roeters van Lennep JE, Appelman Y, et al. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PloS One*. 2020;15(3):e0229576.
10. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*. juin 2008;60(2):210-41.
11. Parker BA, Kalasky MJ, Proctor DN. Evidence for sex differences in cardiovascular aging and adaptive responses to physical activity. *Eur J Appl Physiol*. sept 2010;110(2):235-46.
12. Hellsten Y, Gliemann L. Limb vascular function in women-Effects of female sex hormones and physical activity. *Transl Sports Med*. janv 2018;1(1):14-24.
13. Seals DR, Nagy EE, Moreau KL. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women. *J Physiol*. oct 2019;597(19):4901-14.
14. World Health Organization. Recherches sur la ménopause: Rapport. Genève: OMS;

1982.

15. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol.* 1 mars 2020;5(3):19-26.
16. Klawitter J, Hildreth KL, Christians U, Kohrt WM, Moreau KL. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. *Physiol Rep.* sept 2017;5(17):e13409.
17. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, Deane KD, Kohrt WM. Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2012;97(12):4692-700.
18. Santos-Parker JR, Strahler TR, Vorwald VM, Pierce GL, Seals DR. Habitual aerobic exercise does not protect against micro- or macrovascular endothelial dysfunction in healthy estrogen-deficient postmenopausal women. *J Appl Physiol.* janv 2017;122(1):11-9.
19. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens.* déc 1989;3(6):427-33.
20. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens.* août 1997;11(8):507-14.
21. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R, et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens.* déc 2005;23(12):2269-76.
22. Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens.* oct 2008;26(10):1976-82.
23. Portaluppi F, Pansini F, Manfredini R, Mollica G. Relative influence of menopausal status, age, and body mass index on blood pressure. *Hypertension.* avr 1997;29(4):976-9.
24. Anagnostis P, Theocharis P, Lallas K, Konstantis G, Mastrogiannis K, Bosdou JK, et al. Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* mai 2020;135:74-9.
25. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and Hypertension: An Age-Old Debate. *Hypertension.* 1 avr 2008;51(4):952-9.
26. Seals D, Moreau K, Gates P, Eskurza I. Modulatory influences on ageing of the vasculature in healthy humans. *Exp Gerontol.* mai 2006;41(5):501-7.
27. Störk S, van der Schouw YT, Grobbee DE, Bots ML. Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal. *Trends Endocrinol Metab TEM.* mars 2004;15(2):66-72.
28. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-

inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 5 août 2011;11(9):607-15.

29. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA.* 28 août 2002;288(8):980-7.

30. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation.* déc 2020;17(1):317.

31. Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:615917.

32. Moreau KL, DePaulis AR, Gavin KM, Seals DR. Oxidative stress contributes to chronic leg vasoconstriction in estrogen-deficient postmenopausal women. *J Appl Physiol.* mars 2007;102(3):890-5.

33. Moreau KL, Hildreth KL, Klawitter J, Blatchford P, Kohrt WM. Decline in endothelial function across the menopause transition in healthy women is related to decreased estradiol and increased oxidative stress. *GeroScience.* déc 2020;42(6):1699-714.

34. Hildreth KL, Kohrt WM, Moreau KL. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition. *Menopause N Y N.* juin 2014;21(6):624-32.

35. Moreau KL, Gavin KM, Plum AE, Seals DR. Ascorbic Acid Selectively Improves Large Elastic Artery Compliance in Postmenopausal Women. *Hypertension.* juin 2005;45(6):1107-12.

36. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a « set up » for vascular disease. *Circulation.* 7 janv 2003;107(1):139-46.

37. Wittman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ.* 11 mars 1989;298(6674):642-4.

38. Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res.* 15 août 1999;43(3):562-71.

39. Kähler J, Ewert A, Weckmüller J, Stobbe S, Mittmann C, Köster R, et al. Oxidative stress increases endothelin-1 synthesis in human coronary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* juill 2001;38(1):49-57.

40. Hornig B, Landmesser U, Kohler C, Ahlersmann D, Spiekermann S, Christoph A, et al. Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease: role of superoxide dismutase. *Circulation.* 13 févr 2001;103(6):799-805.

41. Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Pino LD, Costa MP, Marchese G, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*. 10 janv 2006;53(1):77-82.
42. Keaney JF, Larson MG, Vasani RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 mars 2003;23(3):434-9.
43. Lam K-K, Lee Y-M, Hsiao G, Chen S-Y, Yen M-H. Estrogen therapy replenishes vascular tetrahydrobiopterin and reduces oxidative stress in ovariectomized rats. *Menopause N Y N*. avr 2006;13(2):294-302.
44. Seals DR. Habitual exercise and the age-associated decline in large artery compliance. *Exerc Sport Sci Rev*. avr 2003;31(2):68-72.
45. Coutinho T. Arterial Stiffness and Its Clinical Implications in Women. *Can J Cardiol*. juill 2014;30(7):756-64.
46. Ogola BO, Zimmerman MA, Clark GL, Abshire CM, Gentry KM, Miller KS, et al. New insights into arterial stiffening: does sex matter? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1 nov 2018;315(5):H1073-87.
47. Moreau KL, Deane KD, Meditz AL, Kohrt WM. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *Atherosclerosis*. oct 2013;230(2):390-6.
48. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. mai 2001;37(5):1236-41.
49. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens Dallas Tex* 1979. sept 2015;66(3):698-722.
50. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A, et al. ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Res*. 2010;4(2):34.
51. Zhong Q, Hu M-J, Cui Y-J, Liang L, Zhou M-M, Yang Y-W, et al. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. août 2018;69(7):617-29.
52. Laucyte-Cibulskiene A, Vickiene A, Ryliskyte L, Badariene J, Rimsevicius L, Miglinas M. Should we calculate arterial stiffness gradient in middle-aged women with increased cardiovascular risk? *Blood Press*. 4 mai 2019;28(3):199-205.
53. Samargandy S, Matthews KA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Magnani JW, Janssen I, et al. Arterial Stiffness Accelerates Within 1 Year of the Final Menstrual Period: The SWAN Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. avr 2020;40(4):1001-8.

54. Staessen J, van der Heijden-Spek J, Safar M, Den Hond E, Gasowski J, Fagard R, et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *J Hum Hypertens*. août 2001;15(8):511-8.
55. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of Age-Related Increase in Central Arterial Stiffness in Physically Active Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. janv 1998;18(1):127-32.
56. Yang R, Zhou Y, Li C, Tao M. Association between pulse wave velocity and hot flashes/sweats in middle-aged women. *Sci Rep [Internet]*. déc 2017 [cité 10 sept 2018];7(1).
57. Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, Drew BG, Thearle DJ, Dilley RJ, et al. Sex Steroids Modulate Human Aortic Smooth Muscle Cell Matrix Protein Deposition and Matrix Metalloproteinase Expression. *Hypertension*. 1 nov 2005;46(5):1129-34.
58. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. août 1994;24(2):471-6.
59. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. oct 1996;28(4):576-82.
60. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Faita F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 7 août 2019;40(30):2534-47.
61. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic Role of Flow-Mediated Dilation and Cardiac Risk Factors in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol*. mars 2008;51(10):997-1002.
62. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1 nov 1995;26(5):1235-41.
63. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 15 déc 1998;82(12):1535-9, A7-8.
64. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 20 sept 2013;168(1):344-51.
65. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juill 2014;15(7):736-46.
66. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in Postmenopausal Women. *Curr Hypertens Rep*. juin 2012;14(3):254-60.

67. Nyberg M, Egelund J, Mandrup CM, Nielsen MB, Mogensen AS, Stallknecht B, et al. Early Postmenopausal Phase Is Associated With Reduced Prostacyclin-Induced Vasodilation That Is Reversed by Exercise Training. *Novelty and Significance: The Copenhagen Women Study*. *Hypertension*. oct 2016;68(4):1011-20.
68. Shoemaker LN, Haigh KM, Kuczmarski AV, McGinty SM, Welti LM, Hobson JC, et al. ETB Receptor-Mediated Vasodilation is Regulated by Estradiol in Young Women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 20 août 2021;
69. Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 déc 2018;315(6):H1569-88.
70. Wenner MM, Sebzda KN, Kuczmarski AV, Pohlig RT, Edwards DG. ETB receptor contribution to vascular dysfunction in postmenopausal women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1 juill 2017;313(1):R51-7.
71. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex Sensitivity: Measurement and Clinical Implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. avr 2008;13(2):191-207.
72. Dutoit AP, Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Joyner MJ. Cardiac baroreflex sensitivity is not correlated to sympathetic baroreflex sensitivity within healthy, young humans. *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2010;56(6):1118-23.
73. Hissen SL, Sayed KE, Macefield VG, Brown R, Taylor CE. The Stability and Repeatability of Spontaneous Sympathetic Baroreflex Sensitivity in Healthy Young Individuals. *Front Neurosci*. 2018;12:403.
74. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 1998;84(2):576-83.
75. Rovere MTL, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*. févr 1998;351(9101):478-84.
76. Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, Pal P, Nanda N, Thiyagarajan D, et al. Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. *Am J Cardiol*. 1 déc 2013;112(11):1757-62.
77. Barnes JN, Matzek LJ, Charkoudian N, Joyner MJ, Curry TB, Hart EC. Association of Cardiac Baroreflex Sensitivity with Blood Pressure Transients: Influence of Sex and Menopausal Status. *Front Physiol [Internet]*. 2012 [cité 24 sept 2018];3.
78. Subhashri S, Pal P, Pal GK, Papa D, Nanda N. Decreased baroreflex sensitivity is associated with cardiometabolic risks and prehypertension status in early-postmenopausal women. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 17 févr 2021;43(2):112-9.
79. De Meersman RE, Zion AS, Giardina EGV, Weir JP, Lieberman JS, Downey JA. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women.

Am J Physiol-Heart Circ Physiol. 1 mai 1998;274(5):H1539-44.

80. Huikuri HV, Pikkujämsä SM, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*. 15 juill 1996;94(2):122-5.
81. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. juill 2001;281(1):H284-289.
82. Vongpatanasin W. Autonomic Regulation of Blood Pressure in Menopause. *Semin Reprod Med*. juill 2009;27(04):338-45.
83. Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Eisenach J, Joyner MJ. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the  $\beta$ -adrenergic receptors: Vascular tone,  $\beta$ -adrenergic receptors and sympathetic activity. *J Physiol*. nov 2011;589(21):5285-97.
84. Kneale BJ, Chowieńczyk PJ, Brett SE, Coltart DJ, Ritter JM. Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. *J Am Coll Cardiol*. oct 2000;36(4):1233-8.
85. Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, et al. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2014;63(2):303-8.
86. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation*. 19 juin 2001;103(24):2903-8.
87. Schmitt JAM, Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG, Hart EC. Sex differences in alpha-adrenergic support of blood pressure. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. août 2010;20(4):271-5.
88. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 1 janv 2018;98(1):505-53.
89. Medina D, Mehay D, Arnold AC. Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. oct 2020;30(5):393-408.
90. Alexander BT, Cockrell KL, Rinewalt AN, Herrington JN, Granger JP. Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 1 mai 2001;280(5):R1388-92.
91. Clark JT, Chakraborty-Chatterjee M, Hamblin M, Wyss JM, Fentie IH. Estrogen Depletion Differentially Affects Blood Pressure Depending on Age in Long-Evans Rats. *Endocrine*. 2004;25(2):173-86.
92. Costa-Fraga FP, Goncalves GK, Souza-Neto FP, Reis AM, Capettini LA, Santos RA, et

- al. Age-related changes in vascular responses to angiotensin-(1-7) in female mice. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. sept 2018;19(3):1470320318789332.
93. Yung LM, Wong WT, Tian XY, Leung FP, Yung LH, Chen ZY, et al. Inhibition of Renin-Angiotensin System Reverses Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Estrogen Deficient Rats. Borrás C, éditeur. *PLoS ONE*. 29 mars 2011;6(3):e17437.
94. Prime DD, Brosnihan KB, Herrington DM. Effects of hormone therapy on blood pressure and the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Minerva Cardioangiol*. août 2007;55(4):477-85.
95. Schunkert H, Danser AHJ, Hense H-W, Derckx FHM, Kurzinger S, Riegger GAJ. Effects of Estrogen Replacement Therapy on the Renin-Angiotensin System in Postmenopausal Women. *Circulation*. 7 janv 1997;95(1):39-45.
96. Roesch DM, Tian Y, Zheng W, Shi M, Verbalis JG, Sandberg K. Estradiol Attenuates Angiotensin-Induced Aldosterone Secretion in Ovariectomized Rats 1. *Endocrinology*. déc 2000;141(12):4629-36.
97. de Kraker AT, Kenemans P, Smolders RGV, Kroeks MVAM, van der Mooren MJ. Short-term effects of two continuous combined oestrogen–progestogen therapies on several cardiovascular risk markers in healthy postmenopausal women: A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. févr 2009;142(2):139-44.
98. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff JF. Postmenopausal Hypertension: Role of the Renin-Angiotensin System. *Hypertension*. sept 2010;56(3):359-63.
99. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. juin 2020;75(6):1334-57.
100. Ammar T. Effects of aerobic exercise on blood pressure and lipids in overweight hypertensive postmenopausal women. *J Exerc Rehabil*. 30 juin 2015;11(3):145-50.
101. Jarrete AP, Novais IP, Nunes HA, Puga GM, Delbin MA, Zanesco A. Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women. *J Clin Transl Endocrinol*. sept 2014;1(3):108-14.
102. Khalid T, Nesreen E, Ramadhan O. Effects of exercise training on postmenopausal hypertension: implications on nitric oxide levels. *Med J Malaysia*. déc 2013;68(6):459-64.
103. Latosik E, Zubrzycki IZ, Ossowski Z, Bojke O, Clarke A, Wiacek M, et al. Physiological Responses Associated with Nordic-Walking Training in Systolic Hypertensive Postmenopausal Women. *J Hum Kinet*. 1 déc 2014;43(1):185-90.
104. Moreau KL, Degarmo R, Langley J, McMahon C, Howley ET, Bassett DR, et al. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women: *Med Sci Sports Exerc*. nov 2001;33(11):1825-31.
105. Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on

elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 1 juill 1997;80(1):49-55.

106. Son W-M, Sung K-D, Cho J-M, Park S-Y. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension: *Menopause.* mars 2017;24(3):262-8.

107. Son W-M, Pekas EJ, Park S-Y. Twelve weeks of resistance band exercise training improves age-associated hormonal decline, blood pressure, and body composition in postmenopausal women with stage 1 hypertension: a randomized clinical trial. *Menopause.* févr 2020;27(2):199-207.

108. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2011;58(5):950-8.

109. Pospieszna B, Karolkiewicz J, Tarnas J, Lewandowski J, Laurentowska M, Pilaczyńska-Szcześniak Ł. Influence of 12-week Nordic Walking training on biomarkers of endothelial function in healthy postmenopausal women. *J Sports Med Phys Fitness.* sept 2017;57(9):1178-85.

110. Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, et al. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens.* juin 2012;25(6):651-6.

111. Paolillo FR, Corazza AV, Borghi-Silva A, Parizotto NA, Kurachi C, Bagnato VS. Infrared LED irradiation applied during high-intensity treadmill training improves maximal exercise tolerance in postmenopausal women: a 6-month longitudinal study. *Lasers Med Sci.* févr 2013;28(2):415-22.

112. Seo D-I, Jun T-W, Park K-S, Chang H, So W-Y, Song W. 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* févr 2010;20(1):21-6.

113. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med Auckl NZ.* févr 2017;47(2):277-93.

114. Chagas EFB, Bonfim MR, Turi BC, Brondino NCM, Monteiro HL. Effect of Moderate-Intensity Exercise on Inflammatory Markers Among Postmenopausal Women. *J Phys Act Health.* juin 2017;14(6):479-85.

115. Attipoe S, Park J-Y, Fenty N, Phares D, Brown M. Oxidative stress levels are reduced in postmenopausal women with exercise training regardless of hormone replacement therapy status. *J Women Aging.* 2008;20(1-2):31-45.

116. Thirupathi A, Pinho RA, Ugbohue UC, He Y, Meng Y, Gu Y. Effect of Running Exercise on Oxidative Stress Biomarkers: A Systematic Review. *Front Physiol.* 20 janv 2021;11:610112.

117. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med*

Chem. juin 2001;8(7):829-38.

118. Stamatelopoulos K, Tsoltos N, Armeni E, Paschou SA, Augoulea A, Kaparos G, et al. Physical activity is associated with lower arterial stiffness in normal-weight postmenopausal women. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* sept 2020;22(9):1682-90.

119. Edwards D. Effect of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease\*1. *Am J Hypertens.* juin 2004;17(6):540-3.

120. Endes S, Schaffner E, Caviezel S, Dratva J, Autenrieth CS, Wanner M, et al. Long-term physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults: longitudinal results of the SAPALDIA cohort study. *Age Ageing.* janv 2016;45(1):110-5.

121. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-Term Aerobic Exercise Reduces Arterial Stiffness in Older Adults With Type 2 Diabetes, Hypertension, and Hypercholesterolemia. *Diabetes Care.* 1 août 2009;32(8):1531-5.

122. Moreau K. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res.* 1 mars 2003;57(3):861-8.

123. Pekas EJ, Shin J, Son W-M, Headid RJ, Park S-Y. Habitual Combined Exercise Protects against Age-Associated Decline in Vascular Function and Lipid Profiles in Elderly Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health.* 30 mai 2020;17(11):E3893.

124. Wong A, Figueroa A, Son W-M, Chernykh O, Park S-Y. The effects of stair climbing on arterial stiffness, blood pressure, and leg strength in postmenopausal women with stage 2 hypertension: Menopause. *Menopause.* juill 2018;25(7):731-7.

125. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2014;9(10):e110034.

126. Matsuda M, Nosaka T, Sato M, Ohshima N. Effects of physical exercise on the elasticity and elastic components of the rat aorta. *Eur J Appl Physiol.* 1993;66(2):122-6.

127. Thomas DP, Zimmerman SD, Hansen TR, Martin DT, McCormick RJ. Collagen gene expression in rat left ventricle: interactive effect of age and exercise training. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2000;89(4):1462-8.

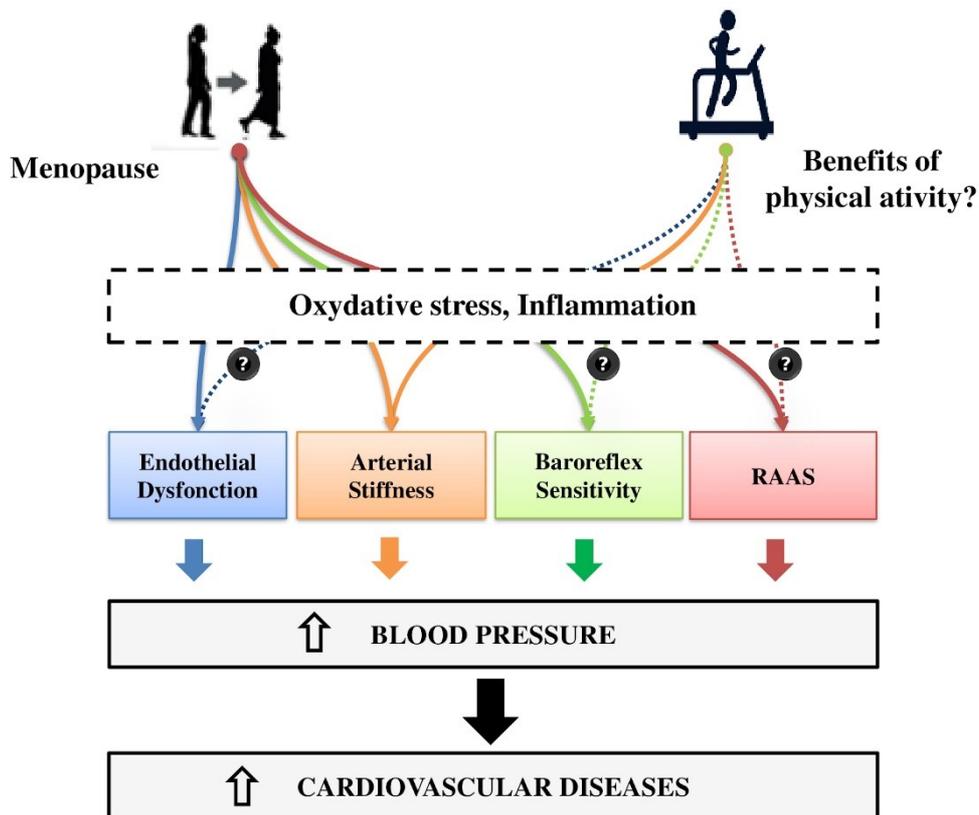
128. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Ajisaka R, et al. Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women. *Nutr Res.* oct 2012;32(10):795-9.

129. Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* sept 2009;297(3):H1109-16.

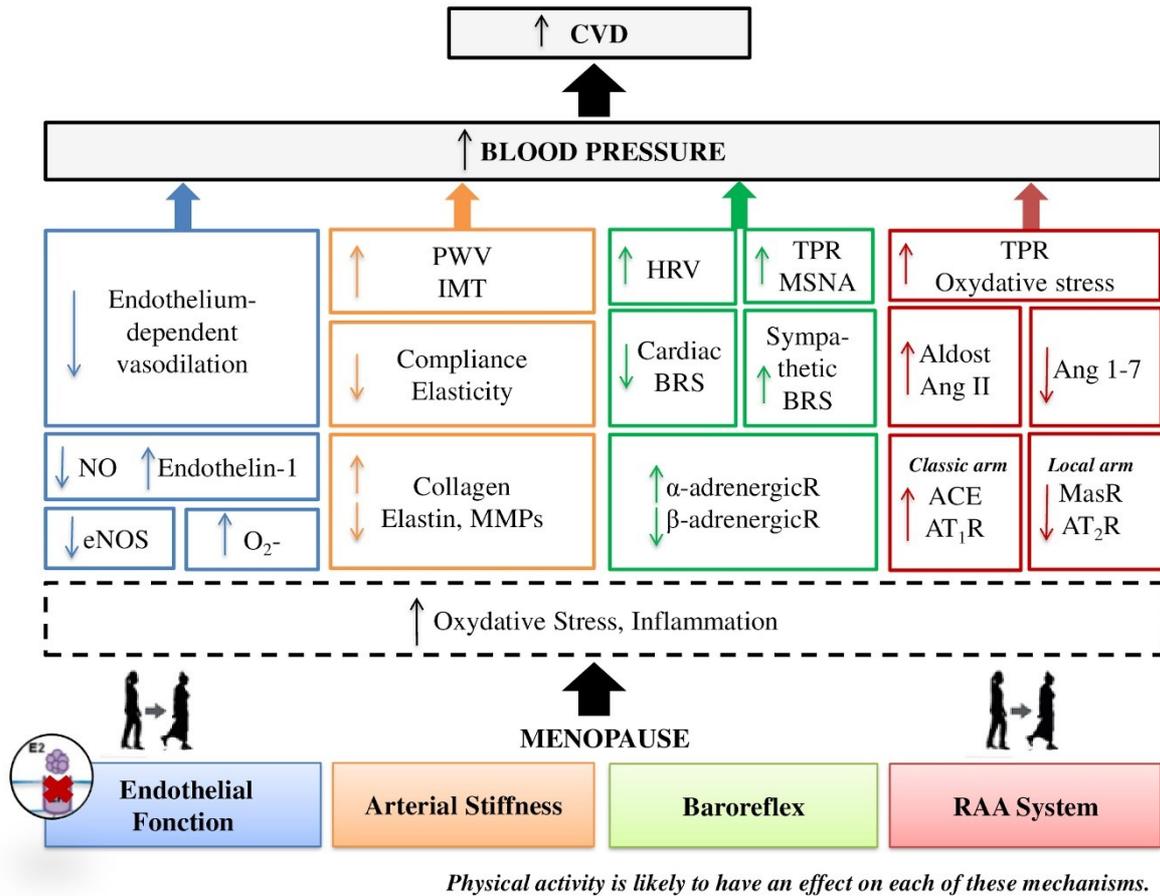
130. Pierce GL, Eskurza I, Walker AE, Fay TN, Seals DR. Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults. *Clin Sci.* 1 janv 2011;120(1):13-23.

131. Casey DP, Pierce GL, Howe KS, Mering MC, Braith RW. Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol.* 11 mai 2007;100(4):403-8.
132. Serviente C, Witkowski S. Follicle-stimulating hormone, but not cardiorespiratory fitness, is associated with flow-mediated dilation with advancing menopausal stage. *Menopause N Y N.* mai 2019;26(5):531-9.
133. Klonizakis M, Moss J, Gilbert S, Broom D, Foster J, Tew GA. Low-volume high-intensity interval training rapidly improves cardiopulmonary function in postmenopausal women: *Menopause.* oct 2014;21(10):1099-105.
134. Gliemann L, Hellsten Y. The exercise timing hypothesis - Can exercise training compensate for the reduction in blood vessel function after menopause if timed right? *J Physiol.* 11 mai 2019.
135. Santos-Parker JR, LaRocca TJ, Seals DR. Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Adv Physiol Educ.* déc 2014;38(4):296-307.
136. Monahan KD, Dinunno FA, Tanaka H, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovascular baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol.* nov 2000;529(1):263-71.
137. Okazaki K, Iwasaki K, Prasad A, Palmer MD, Martini ER, Fu Q, et al. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *J Appl Physiol.* sept 2005;99(3):1041-9.
138. da Silva Dias D, Moraes-Silva IC, Bernardes N, de Oliveira Brito-Monzani J, Stoyell-Conti FF, Machi JF, et al. Exercise training initiated at old stage of lifespan attenuates aging- and ovariectomy-induced cardiac and renal oxidative stress: Role of baroreflex. *Exp Gerontol.* sept 2019;124:110635.
139. Irigoyen M-C, Paulini J, Flores LJF, Flues K, Bertagnolli M, Dias Moreira E, et al. Exercise Training Improves Baroreflex Sensitivity Associated With Oxidative Stress Reduction in Ovariectomized Rats. *Hypertension.* oct 2005;46(4):998-1003.
140. Martins-Pinge MC. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. *Braz J Med Biol Res.* sept 2011;44(9):848-54.
141. La Rovere MT, Pinna GD. Beneficial Effects of Physical Activity on Baroreflex Control in the Elderly: Baroreflex Sensitivity, Age, and Physical Activity. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* juill 2014;19(4):303-10.
142. Silva Jr. SD, Zampieri TT, Ruggeri A, Ceroni A, Aragão DS, Fernandes FB, et al. Downregulation of the Vascular Renin-Angiotensin System by Aerobic Training – Focus on the Balance Between Vasoconstrictor and Vasodilator Axes –. *Circ J.* 2015;79(6):1372-80.
143. Goessler K, Polito M, Cornelissen VA. Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* mars 2016;39(3):119-26.

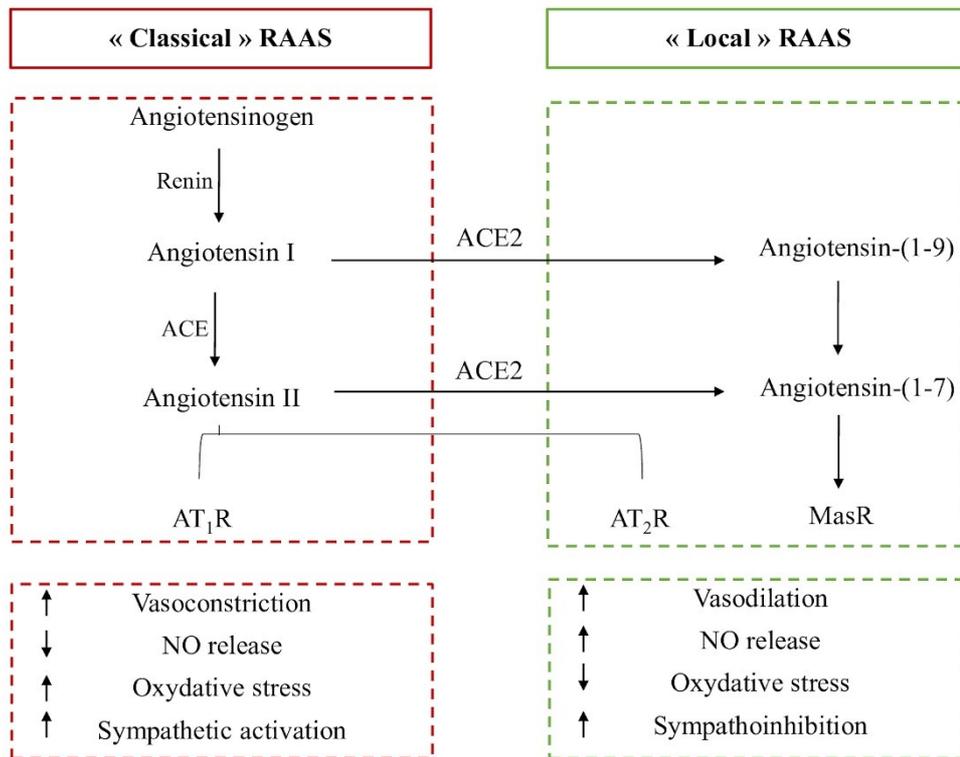
144. Collier SR, Sandberg K, Moody AM, Frechette V, Curry CD, Ji H, et al. Reduction of plasma aldosterone and arterial stiffness in obese pre- and stage1 hypertensive subjects after aerobic exercise. *J Hum Hypertens.* janv 2015;29(1):53-7.
145. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* sept 2014;307(5):R498-500.
146. Endlich PW, Claudio ERG, Lima LCF, Ribeiro Júnior RF, Peluso AAB, Stefanon I, et al. Exercise modulates the aortic renin-angiotensin system independently of estrogen therapy in ovariectomized hypertensive rats. *Peptides.* janv 2017;87:41-9.
147. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, Saw J, Johnston N, Schenck-Gustafsson K, et al. Sex differences in cardiovascular disease - Impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol.* juill 2017;46:46-70.



**Figure1: Increased oxidative stress and inflammation during aging and menopause alter the regulatory mechanisms of blood pressure and promote deterioration of blood pressure profile in post-menopausal females.** Physical activity could be an alternative strategy in the maintenance of blood pressure but the potential benefits on the regulatory mechanisms are not clearly demonstrated in post-menopausal females. RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system



**Figure2: Effects of estrogen deficiency on blood pressure regulation mechanisms.** The increase in oxidative stress and inflammation with menopause alters the blood pressure regulatory mechanisms by promoting: endothelial dysfunction, increased in arterial stiffness, decreased baroreflex sensitivity, and promoting hyperactivity of the renin angiotensin aldosterone system and angiotensin II synthesis. ACE = Angiotensin converting enzyme; Aldost = Aldosterone; Ang = Angiotensin; AT<sub>1-2</sub> = Angiotensin<sub>1-2</sub>; BRS = baroreflex sensitivity; CVD = cardiovascular diseases; eNOS = endothelial nitric oxide synthase; HRV = heart rate variability; IMT = intima-media thickness of elastic arteries; MMPs = metalloproteinases; MSNA = Muscle sympathetic nervous activity; NO = nitric oxide; O<sub>2</sub><sup>-</sup> = superoxide anion; R = Receptor; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system; TPR = total peripheral resistances; PWV = pulse wave velocity.



**Figure3: Schematic representation of the classical and local RAAS pathways.** ACE = Angiotensin converting enzyme; AT<sub>1-2</sub> = Angiotensin<sub>1-2</sub>; NO = nitric oxide; R = Receptor; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system.

## III.2. Etude Expérimentale 1

### « Comparaison transversale de la pression artérielle et des marqueurs vasculaires chez des femmes en pré- et post-ménopause physiquement actives. »

#### Cette étude a fait l'objet :

- D'une publication dans un journal scientifique international à comité de lecture (Medicine & Science in Sports & Exercise, février 2022).
- D'une présentation orale à un congrès international en ligne de « *Experimental Biology* » en mai 2021 et d'un résumé publié.
- D'une présentation poster à un congrès international en ligne de « *American College of Sport Medicine* » en juin 2020 et d'un résumé publié.
- D'une présentation poster aux journées scientifiques annuelles de la société québécoise d'hypertension artérielle (Montréal, 01/2021).

#### Contexte de l'étude :

Les bénéfices de l'activité physique sur la santé vasculaire sont contradictoires chez les femmes post-ménopausées. Nous avons cherché à savoir si les femmes post-ménopausées en début de ménopause et physiquement actives présentent une pression artérielle et des marqueurs de santé vasculaire similaires par rapport aux femmes pré-ménopausées tardives et physiquement actives. Pour tester cette hypothèse nous avons effectué une comparaison transversale de la pression artérielle sur 24 heures, de la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale (FMD), de la réactivité microvasculaire (hyperémie réactive), de la vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale (cf-PWV) et de la sensibilité du baroréflexe cardiaque (cBRS) entre des femmes ménopausées physiquement actives en fin de pré-ménopause (n=16, 48 ± 2 ans) et en début de post-ménopause (n=14, 53 ± 2 ans).

#### Résultats principaux :

## Partie II – Contributions personnelles – Étude 1

- Le niveau d'activité physique était similaire entre les femmes pré-ménopausées ( $490 \pm 214$  min/semaine) et post-ménopausées ( $550 \pm 303$  min/semaine) ( $p=0,868$ ).
- Les valeurs de pression artérielles systolique ( $+5$  mmHg [IC 95% -1 ; +10],  $p=0,972$ ) et diastolique ( $+4$  mmHg [IC 95% -1 ; +9],  $p=0,655$ ) sur 24 heures étaient similaires.
- La FMD l'artère brachiale (pré :  $4,6 \pm 3,9$  vs. post :  $4,7 \pm 2,2\%$  ;  $p=0,724$ ), l'hyperémie réactive totale (pré :  $1,2 \pm 0,5$  vs. post :  $1,0 \pm 0,5$  mL/mmHg ;  $p=0,479$ ), et la vélocité de l'onde de pouls (pré :  $7,9 \pm 1,7$  vs. post :  $8,1 \pm 1,8$  m/s ;  $p=0,477$ ) ne différaient pas entre les groupes.
- L'hyperémie réactive maximale ( $-0,36$  mL/min/mmHg [IC 95 % :  $-0,87$  ;  $+0,15$ ],  $p=0,009$ ) et le SBR cardiaque ( $-8$  ms/mmHg [IC 95 % :  $-20,55$  ;  $4,62$ ],  $p=0,249$ ) étaient plus faibles chez les femmes ménopausées.

Conclusion : Cette étude a observé que la pression artérielle sur 24 heures, la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale, la rigidité artérielle centrale et l'hyperémie réactive totale ne diffèrent pas entre les femmes physiquement actives en post-ménopause (53 ans, ~5 ans après la ménopause) et les femmes physiquement actives en pré-ménopause tardive (48 ans). Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que des niveaux élevés d'activité physique peuvent compenser certaines, mais pas toutes, des altérations de la santé vasculaire généralement associées à la transition ménopausique.

# Comparison of Blood Pressure and Vascular Health in Physically Active Late Pre- and Early Postmenopausal Females

AQ1 AMELIE DEBRAY<sup>1,2,3</sup>, CARINA ENEA<sup>3</sup>, NICHOLAS RAVANELLI<sup>4</sup>, GEORGIA KATE CHASELING<sup>1</sup>, HUGO GRAVEL<sup>1</sup>, LAURENT BOSQUET<sup>3,5</sup>, LOUIS BHERER<sup>1,2,5</sup>, and DANIEL GAGNON<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Montreal Heart Institute, Montreal, QC, CANADA; <sup>2</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, CANADA; <sup>3</sup>Laboratoire Mobilité Vieillesse et Exercice, Université de Poitiers, Poitiers, FRANCE; <sup>4</sup>School of Kinesiology, Lakehead University, Thunder Bay, ON, CANADA; <sup>5</sup>Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, QC, CANADA; and <sup>6</sup>School of Kinesiology and Exercise Science, Université de Montréal, Montreal, QC, CANADA

## ABSTRACT

DEBRAY, A., C. ENEA, N. RAVANELLI, G. K. CHASELING, H. GRAVEL, L. BOSQUET, L. BHERER, and D. GAGNON. Comparison of Blood Pressure and Vascular Health in Physically Active Late Pre- and Early Postmenopausal Females. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 54, No. 7, pp. 00–00, 2022. **Purpose:** The benefits of exercise on vascular health are inconsistent in postmenopausal females. We investigated if blood pressure and markers of vascular function differ between physically active early post- and late premenopausal females. **Methods:** We performed a cross-sectional comparison of 24-h blood pressure, brachial artery flow-mediated dilation, microvascular reactivity (reactive hyperemia), carotid-femoral pulse wave velocity, and cardiac baroreflex sensitivity between physically active late premenopausal ( $n = 16$ ,  $48 \pm 2$  yr) and early postmenopausal ( $n = 14$ ,  $53 \pm 2$  yr) females. **Results:** Physical activity level was similar between premenopausal ( $490 \pm 214$  min·wk<sup>-1</sup>) and postmenopausal ( $550 \pm 303$  min·wk<sup>-1</sup>) menopausal females ( $P = 0.868$ ). Brachial artery flow-mediated dilation (pre,  $4.6 \pm 3.9$ , vs post,  $4.7\% \pm 2.2\%$ ;  $P = 0.724$ ), 24-h systolic ( $+5$  mm Hg, 95% confidence interval [CI] =  $-1$  to  $+10$ ,  $P = 0.972$ ) and diastolic ( $+4$  mm Hg, 95% CI =  $-1$  to  $+9$ ,  $P = 0.655$ ) blood pressures, total reactive hyperemia (pre,  $1.2 \pm 0.5$ , vs post,  $1.0 \pm 0.5$  mL·mm Hg<sup>-1</sup>;  $P = 0.479$ ), carotid-femoral pulse wave velocity (pre,  $7.9 \pm 1.7$ , vs post,  $8.1 \pm 1.8$  m·s<sup>-1</sup>;  $P = 0.477$ ), and cardiac baroreflex sensitivity ( $-8$  ms·mm Hg<sup>-1</sup>, 95% CI =  $-20.55$  to  $4.62$ ,  $P = 0.249$ ) did not differ between group. By contrast, peak reactive hyperemia ( $-0.36$  mL·min<sup>-1</sup>·mm Hg<sup>-1</sup>, 95% CI =  $-0.87$  to  $+0.15$ ,  $P = 0.009$ ) was lower in postmenopausal females. **Conclusion:** These results suggest that blood pressure and markers of vascular function do not differ between physically active late pre- and early postmenopausal females. **Key Words:** ARTERIAL STIFFNESS, CARDIOVASCULAR, ENDOTHELIAL FUNCTION, EXERCISE, WOMEN'S HEALTH

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality in postmenopausal females, and the prevalence of CVD within this population is estimated at 19% (1). Cardiovascular risk after menopause is partly attributed to a greater prevalence of hypertension (1). As highlighted by evidence in females with early ovarian failure (2), the greater risk of hypertension is largely explained by the consequences of estrogen deficiency on blood pressure regulation.

Different mechanisms have been suggested to underlie this observation. First, cross-sectional studies have demonstrated that the transition from pre- to postmenopause is associated with endothelial dysfunction (3,4) and greater central arterial stiffness (5). Both of these physiological markers predict the risk of CVD and hypertension in postmenopausal females (6,7). Second, greater cardiac baroreflex sensitivity (cBRS) has been observed in postmenopausal females treated with estrogen compared with untreated age-matched counterparts (8). Together, these results suggest that vascular aging and alterations in cBRS may constitute targets for the prevention of hypertension and cardiovascular risk after menopause.

Aerobic exercise, sometimes combined with resistance exercise, is associated with a lower risk of hypertension and CVD in postmenopausal females (9,10). Aerobic exercise notably activates signaling pathways (MAPK and PG1 $\alpha$ ) within endothelial cells that are also triggered by estrogens and that lead to the synthesis of nitric oxide (11). Therefore, aerobic exercise should be an effective strategy to counteract the deleterious effects of estrogen loss on vascular health. However, the benefits of aerobic exercise for vascular health

Address for correspondence: Daniel Gagnon, Ph.D., Centre ÉPIC, Montreal Heart Institute, 5055 rue St-Zotique Est, Montréal, QC, Canada H1T 1N6; E-mail: daniel.gagnon.3@umontreal.ca

Submitted for publication September 2021.

Accepted for publication January 2022.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.aspm-mss.org](http://www.aspm-mss.org)).

0195-9131/22/5407-0000/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2022 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0000000000002887

remain unclear in postmenopausal females (12,13). In terms of arterial stiffness, the effect of aerobic exercise is consistently protective (5,14). By contrast, the effects of aerobic exercise on endothelial function are mixed. Initial studies did not observe a benefit of 8- to 12-wk aerobic exercise interventions on endothelial function in females at a late stage (~9 yr) of menopause (15,16). Furthermore, cross-sectional studies have shown that endurance-trained females at a late stage of menopause (~6 to 8 yr) do not demonstrate improved endothelial function relative to their inactive peers (16,17). By contrast, a more recent study observed that 12 wk of aerobic exercise improves endothelial function in previously inactive females who are within an early stage (~1 to 3 yr) of menopause (18). Taken together, these previous studies support the “exercise timing hypothesis,” stating that aerobic exercise may be more effective at improving endothelial function if it is initiated before, during, or shortly after the onset of menopause rather than 5 to 10 yr later (11). Despite these observations, it remains unclear if females who are physically active before menopause can offset the deleterious changes in vascular health associated with the menopausal transition. Previous intervention studies recruited inactive females (15,16,18), whereas cross-sectional studies compared females at a late stage of menopause to relatively young (18–36 yr of age) premenopausal females (16,17). Lastly, it should be noted that studies demonstrating alterations in blood pressure and/or markers of vascular health with menopause recruited relatively inactive females (3,4).

The overall objective of this study was to determine, with the use of a cross-sectional design, if blood pressure and vascular function differ between physically active late pre- and early postmenopausal females. The primary hypothesis was that blood pressure would not differ between physically active early post- and late premenopausal females. The secondary hypothesis was that endothelial function, central arterial stiffness, and cBRS would not differ between physically active early post- and late premenopausal menopausal females. Finally, we explored the possibility that endothelial function is modulated by physical activity levels within these populations by testing the hypothesis that a positive correlation exists between physical activity levels and endothelial function.

## METHODS

**Ethical approval.** This study was performed as a collaboration between the Montreal Heart Institute (MHI, Canada) and the Laboratory of Mobility, Aging and Exercise of Poitiers (MOVE, France). The study was approved by the MHI Ethics Board (ICM no. 2019-2524) and the French national ethics committee for noninterventional research (CERSTAPS no. 2018-21-09-26). Written informed consent was obtained from all participants before their participation in the study.

**Participants.** Of 112 participants who were assessed for eligibility, 16 premenopausal ( $48 \pm 2$  yr) and 14 postmenopausal ( $53 \pm 2$  yr) females completed the study (see Appendix, Fig. S1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MSS/C516>). Twenty of the participants (11 premenopausal

and 9 postmenopausal) were recruited at the MHI, whereas the remaining 10 participants (5 premenopausal and 5 postmenopausal) were recruited at the laboratory MOVE. To be eligible for the study, participants had to be between 45 and 55 yr of age and be physically active ( $\geq 150$  min-wk<sup>-1</sup> of moderate-intensity physical activity or  $\geq 75$  min-wk<sup>-1</sup> of vigorous-intensity physical activity). Participants also had to be free of any disease or risk factors for CVD, nonsmoker, nonobese, and not taking any medication that could alter cardiovascular function. Menopausal status was characterized according to the STRAW+10 classification (19). Premenopausal females were recruited only if they had regular menstrual cycles and were not using oral contraceptives, and postmenopausal females were recruited if they were  $\geq 1$ -yr postmenopausal and not taking hormone replacement therapy within the previous 12 months.

**Study design.** Eligibility was determined during a screening visit during which a review of medical records and lifestyle habits was performed, and measurements of body height, weight, as well as a resting ECG and blood pressure were taken. Body composition was assessed by bioelectrical impedance analysis (BC-418; Tanita, Arlington Heights, IL). At the end of the visit, participants were provided with an accelerometer (wGT3X-BT; ActiGraph, Pensacola, FL) to quantify physical activity level for seven consecutive days on the dominant hip. Participants were asked to remove the device at bedtime and during bathing activities (shower, bath, and swimming) and to complete a log to note the type of physical activity completed during the week. Participants were asked to maintain their normal lifestyle habits over the 7-d measurement period. Then participants volunteered for two laboratory visits (see Appendix, Fig. S2, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MSS/C516>). For both visits, participants were advised to avoid strenuous exercise at least 24 h prior, alongside caffeine and alcohol 12 h prior. For the first laboratory visit during which blood sample was obtained and brachial artery flow-mediated dilation (FMD), central arterial stiffness, and cBRS were assessed, participants were also required to arrive fasted (12 h), and premenopausal females performed this visit within the first 7 d after the onset of their menses.

Upon arrival for laboratory visit no. 1, a blood sample was obtained. Participants were subsequently instrumented and rested in the supine position for 10 min in a quiet, thermoneutral ( $\sim 21^\circ\text{C}$ ) laboratory with the lights dimmed. At the end of this resting period, blood pressure was measured in triplicate. Then endothelial function was assessed by brachial artery FMD, followed by central arterial stiffness as carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and lastly cBRS during 5 min of spontaneous breathing in supine position. At the end of the visit, participants underwent ambulatory blood pressure monitoring for 24 h (Mobil-O-Graph; IEM GmbH, Aachen, Germany). Blood pressure was measured every 30 min during the day (from 7:00 AM to 10:00 PM) and once per hour during the night. Participants filled out a log to note awake and sleep times, and activities. Upon arrival for laboratory visit no. 2, participants were instrumented and rested in the supine position

for 10 min after which a resting 12-lead ECG and blood pressure measurement was performed. The participants subsequently performed a cardiopulmonary exercise test on a treadmill with continuous measurements of gas exchange.

**Measurements.** All blood samples were obtained after a 12-h fast and analyzed by clinical biochemistry laboratories (MHI: Hematology and Biochemistry Laboratory; MOVE: BIO 86 Medical Analysis and Biology Laboratory) for serum glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglycerides, 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone. Heart rate was obtained from lead II of a 5-lead ECG (MHI: Solar i8000, GE Healthcare, Chicago, IL; MOVE: Physioflow Enduro, Cortex Medical, Leipzig, Germany). Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured by automated auscultation of the brachial artery (MHI: Tango M2, SunTech Medical, Morrisville, NC; MOVE: Omron M3, Healthcare).

FMD was measured according to expert guidelines (20) by a single trained operator. Brachial artery diameter and blood velocity were measured simultaneously by high-resolution Doppler ultrasound (MHI: uSmart3300, Terason, Burlington, MA; MOVE: CX-50, Philips, Amsterdam, The Netherlands), equipped with a 4- to 15-MHz linear array transducer maintained at an insonation angle of 60°. A rapid inflation/deflation pneumatic cuff (SCS; Hokanson, Bellevue, WA) was placed immediately distal to the antecubital fossa. The ultrasound probe was placed 5–15 cm proximal to the antecubital fossa, where an optimal B-mode image could be obtained. Brachial artery diameter and blood velocity were recorded for 1 min after which the forearm cuff was inflated to 250 mm Hg for 5 min by a rapid cuff inflator (MHI: E20, Hokanson) or by an aneroid sphygmomanometer (MOVE: DS 400, Hokanson). After cuff pressure release, brachial artery diameter and velocity measurements continued for 3 min postocclusion. Ultrasound recordings were sent to a remote computer using a frame grabber (DVTUSB 3.0; Epiphan, Ottawa, ON, Canada) and were video captured and analyzed using edge-detection and wall-tracking software (Cardiovascular Suite v.3; Quipu SRL, Pisa, Italy). This method provided measurements of arterial diameter and time-averaged positive (antegrade)/negative (retrograde) blood velocities based on the Doppler envelope, at a sampling rate of 30 Hz. cf-PWV was measured using applanation tonometry according to expert guidelines (21). Pressure waveforms were obtained from the common carotid and femoral arteries with a pencil tip tonometer (MHI: SPT-301 and PCU-2000; Miller Instruments, Houston, TX) or by the Sphygmocor device (MOVE: SphygmoCor v8.0; AtCor Medical, Naperville, IL). Transit time between the foot of the carotid and the femoral waveforms was determined using a continuously recorded ECG signal. The pressure waveforms were recorded for a minimum of 10 consecutive cardiac cycles. Distance traveled by the pulse wave was measured, in triplicate, as the direct distance between the two measurement sites with a correction factor of 0.8 (21). cf-PWV was calculated as distance traveled (m) divided by transit time (s). Spontaneous cBRS was calculated by the Finapres monitoring

system (MOVE: NOVA; Finapres Medical Systems, Enschede, The Netherlands) or LabChart software (MHI: LabChart Pro v8; ADInstruments, Colorado Springs, CO) using the sequence method of beat-to-beat time series of SBP and R-R intervals (22) during 5 min at rest in a supine position.

A modified Balke incremental exercise treadmill protocol (23) was used to determine maximal oxygen consumption. Speed and inclination were set between 5.0 and 5.3 km·h<sup>-1</sup> and 0%, respectively, for the first minute. Subsequently, inclination increased to 6% for the second minute and by 2% every minute thereafter until participants were unable to continue or when signs or symptoms indicated the exercise test should be terminated. Continuous 12-lead ECG monitoring was performed during exercise, and blood pressure was measured by auscultation every 2 min. RPE (Borg scale) was determined every 2 min and at peak exercise. Expired gases were continuously measured and analyzed with calibrated gas analyzers (MHI: Quark, Cosmed, Rome, Italy; MOVE: Metalyzer 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). For the test to be considered maximal, one of the following primary criteria had to be attained: a plateau of oxygen consumption despite an increase in exercise intensity and/or a respiratory exchange ratio >1.10 in addition to two of the following secondary criteria: attainment of 95% of age-predicted maximal heart rate, inability to maintain exercise intensity, and/or exhaustion with cessation caused by fatigue and/or other clinical symptoms (dyspnea, abnormal blood pressure responses) or ECG abnormalities that required exercise cessation.

**Data analyses.** Baseline brachial artery diameter was defined as the average diameter during the 1-min baseline recording. Peak brachial artery diameter was defined as the maximal 1-s average during the postocclusion period. FMD was calculated as the percentage change in brachial artery diameter from baseline to peak. Shear rate ( $4 \times$  mean blood velocity/diameter) area under the curve (SR<sub>AUC</sub>) up to peak diameter was considered the stimulus for FMD. Antegrade and retrograde shear rates were calculated using positive and negative mean blood velocity, respectively. Microvascular reactivity was quantified as peak and AUC forearm vascular conductance (FVC = forearm blood flow/mean arterial pressure) during the 3-min postocclusion period. For cBRS, sequences of at least three consecutive cardiac cycles were identified during which changes in SBP and R-R interval were in the same direction (i.e., consecutive up or down sequences). Parameters were set to detect sequences when changes in SBP were  $\geq 1$  mm Hg and the variation in R-R interval was  $\geq 5$  ms (24). Linear regression analyses were applied to each potential sequence, and the  $R^2$  value was calculated. Acceptable baroreflex sequences were determined when  $R^2$  was  $\geq 0.85$ . Spontaneous cBRS was calculated separately for up and down sequences, and overall cBRS was calculated as the average for up and down sequences. During ambulatory blood pressure monitoring, mean daytime (awake), nighttime (sleep), and 24-h values of SBP, DBP, mean, and pulse (PP) pressures were computed. Nocturnal blood pressure decline was calculated as the difference between mean diurnal and mean nocturnal blood pressure divided by the mean diurnal

blood pressure (25). Nondippers were defined by a <10% reduction in blood pressure from day to night, whereas individuals with ≥10% reduction in blood pressure were considered as dippers.

**Statistics.** The study was powered based on a previous study (17) demonstrating that SBP is lower in physically active postmenopausal females (mean ± SD, 105 ± 8 mm Hg) compared with sedentary postmenopausal females (mean ± SD, 118 ± 15 mm Hg). An *a priori* power calculation determined that 15 participants per group (pre- and postmenopause) were required to detect a similar effect size ( $d = 1.08$ ) with 80% power and a two-tailed alpha of 0.05. Data were analyzed using SPSS software (SPSS Statistics, IBM), and figures were created using GraphPad software (GraphPad, Prism v8). A Shapiro-Wilk test was performed to assess the distribution of normality. An ANCOVA was used to compare dependent variables between pre- and postmenopausal females with age as a covariate. For the analysis of brachial artery FMD, values were analyzed using unadjusted values and values adjusted for baseline diameter after allometric scaling (26). A Spearman correlation was used to evaluate the association between physical activity level and brachial artery FMD. The significance level for all analyses was set at  $P < 0.05$ . The effect size for analyses of covariance was assessed with partial eta squared ( $\eta^2$ ) and classified as small ( $\eta^2 = 0.01$ ), medium ( $\eta^2 = 0.06$ ), or large ( $\eta^2 > 0.14$ ). All values are reported as mean ± SD, except for between-group differences (post minus pre) that are presented as mean with 95% confidence intervals.

**RESULTS**

**Participant characteristics.** Participant characteristics are reported in Tables 1 and 2, and dietary habits are reported in the supplementary file (see Appendix, Table S1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MSS/C516>). All postmenopausal females experienced a natural menopause and were at an average of 4 ± 3 yr postmenopause (13 females ≤5 yr, 1 female at 7 yr). Body mass index, fat and lean body mass, triglycerides, moderate to vigorous physical activity levels,

TABLE 1. Participant characteristics.

	Premenopause (n = 16)	Postmenopause (n = 14)	P
Age (yr)	48 ± 2	53 ± 2	<0.001
BMI (kg m <sup>-2</sup> )	23.8 ± 3.5	22.2 ± 2.8	0.187
Body mass (kg)	63.5 ± 9.7	59.9 ± 8.8	0.520
Fat mass (kg)	18.9 ± 6.0	17.3 ± 6.4	0.502
Lean body mass (kg)	44.7 ± 4.9	42.6 ± 3.6	0.197
VO <sub>2max</sub> (mL kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	35.8 ± 6.0	34.0 ± 6.1	0.184
Glycemia (mmol L <sup>-1</sup> )	4.7 ± 0.3	5.1 ± 0.4	0.004
HbA1c (%)	5.1 ± 0.4	5.5 ± 0.2	0.003
Total cholesterol (mmol L <sup>-1</sup> )	4.8 ± 0.7	6.2 ± 1.6	0.004
LDL (mmol L <sup>-1</sup> )	2.5 ± 0.6	3.5 ± 1.3	0.010
HDL (mmol L <sup>-1</sup> )	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.4	0.018
Triglycerides (mmol L <sup>-1</sup> )	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.643
17β-estradiol (pg mL <sup>-1</sup> )	72.7 ± 48.8	<12.0	<0.001
LH (U L <sup>-1</sup> )	7.8 ± 8.1	29.3 ± 8.4	<0.001
FSH (U L <sup>-1</sup> )	12.0 ± 13.3	82.8 ± 23.8	<0.001

Data are presented as mean ± SD. P value is for an independent samples *t* test. BMI, body mass index; VO<sub>2max</sub>, maximal oxygen consumption; HbA1c, hemoglobin A1c; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone.

TABLE 2. Physical activity history.

Physical Activity Levels	Premenopause (n = 16)	Postmenopause (n = 14)	P
MVPA (min wk <sup>-1</sup> )	480 ± 214	550 ± 303	0.968
Sedentary time (min d <sup>-1</sup> )	582 ± 383	580 ± 307	0.408
Years of physical activity	7 ± 8	8 ± 13	0.450
Type of Physical Activity			
Characteristics	Aerobic	Resistance	Combined
Participants, n (%)	14 (47)	5 (17)	11 (37)
Frequency (d wk <sup>-1</sup> )	3 ± 2	2 ± 1	3 ± 1
Duration (min wk <sup>-1</sup> )	75 ± 53	51 ± 42	55 ± 23

Data are presented as mean ± SD. P value is for an ANCOVA with age as a covariate. MVPA, moderate to vigorous physical activity.

sedentary time, and maximal oxygen consumption did not differ between groups. The postmenopausal group was older ( $P < 0.001$ ) and had greater levels of fasting glucose ( $P = 0.004$ ), glycated hemoglobin ( $P = 0.003$ ), total cholesterol ( $P = 0.004$ ), HDL and LDL (both  $P = 0.010$ ), luteinizing hormone ( $P < 0.001$ ), and follicle-stimulating hormone ( $P < 0.001$ ). 17β-estradiol level was greater in pre- compared with postmenopausal females ( $P < 0.001$ ).

**24-h ambulatory blood pressure.** The 24-h SBP (+5 mm Hg, 95% confidence interval [CI] = -1 to +10,  $P = 0.972$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ), DBP (+4 mm Hg, 95% CI = -1 to +9,  $P = 0.655$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ), mean blood pressure (+4 mm Hg, 95% CI = 0 to +9,  $P = 0.789$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ), and PP (+1 mm Hg, 95% CI = -4 to +5,  $P = 0.596$ ,  $\eta^2 = 0.01$ ) did not differ between groups (Fig. 1). There were no differences in day or nighttime SBP, DBP, mean blood pressure, and PP between groups (see Appendix, Figs. S3 and S4, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MSS/C516>). There were no differences in the proportion of participants who were classified as nighttime dippers ( $n = 5$  premenopause and  $n = 4$  postmenopause, +2.1%, 95% CI = -7.2 to +11.6,  $P = 0.183$ ,  $\eta^2 = 0.06$ ).

**Markers of vascular health.** Brachial artery FMD variables are reported in Table 3. Data were not useable for one premenopausal female and were excluded. Baseline SBP ( $P = 0.692$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ), DBP ( $P = 0.062$ ,  $\eta^2 = 0.13$ ), brachial artery diameter ( $P = 0.077$ ,  $\eta^2 = 0.12$ ), antegrade shear rate ( $P = 0.696$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ), and retrograde shear rate ( $P = 0.062$ ,  $\eta^2 = 0.06$ ) did not differ between groups. Unadjusted (+0.04%, 95% CI = -2.38 to +2.47,  $P = 0.724$ ,  $\eta^2 = 0.04$ ) and adjusted ( $P = 0.750$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) brachial artery FMD did not differ between groups. SR<sub>AUC</sub> ( $P = 0.657$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) and time to peak dilation ( $P = 0.844$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) also did not differ between groups. Baseline forearm blood flow ( $P = 0.629$ ,  $\eta^2 < 0.01$ ) and FVC ( $P = 0.582$ ,  $\eta^2 = 0.01$ ) were not different between groups. Reactive hyperemia expressed as FVC<sub>AUC</sub> (-0.15 mL·mm Hg<sup>-1</sup>, 95% CI = -0.54 to 0.25,  $P = 0.479$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ) did not differ between post- and premenopausal females (Fig. 2). By contrast, reactive hyperemia quantified as FVC peak was lower in post- compared with premenopausal females (-0.36 mL·min<sup>-1</sup>·mm Hg<sup>-1</sup>, 95% CI = -0.87 to +0.15,  $P = 0.009$ ,  $\eta^2 = 0.23$ ). c-f-PWV did not differ between groups (+0.29 m s<sup>-1</sup>, 95% CI = -1.03 to 1.62,  $P = 0.477$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ).

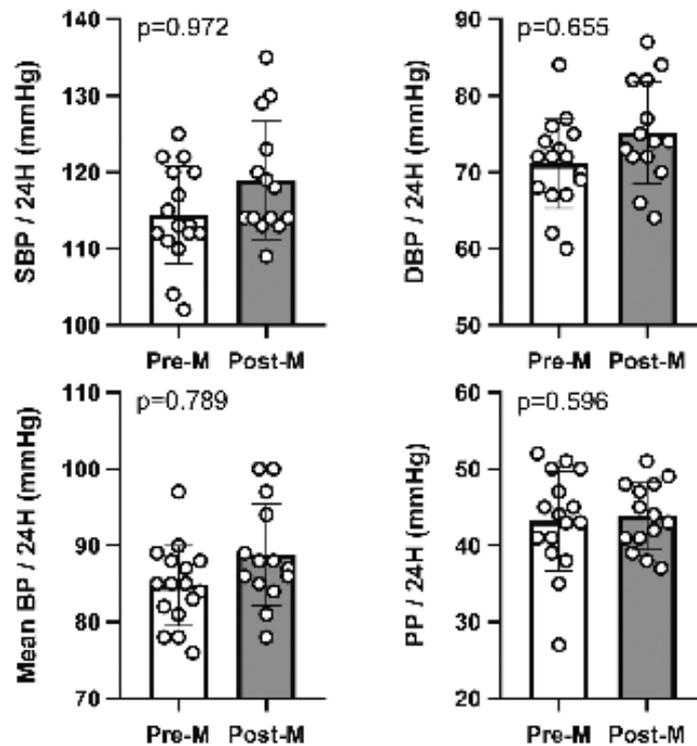


FIGURE 1—24-h ambulatory blood pressure in physically active premenopausal (Pre-M, white) and postmenopausal (Post-M, gray) females. SBP (top left panel); DBP (top right panel); mean BP (bottom left panel); PP, pulse pressure (bottom right panel). Data are presented as mean  $\pm$  SD with individual values for 16 pre- and 14 postmenopausal females. P value is for an ANCOVA with age as a covariate.

**Relation between physical activity levels and brachial artery FMD.** There was no association between brachial artery FMD and total physical activity level in the combined group ( $r = -0.08, P = 0.634$ ) and when performing the analysis separately for premenopausal ( $r = 0.04, P = 0.873$ ) and postmenopausal ( $r = -0.38, P = 0.079$ ) females (Fig. 3). A negative correlation was observed between brachial artery FMD and moderate to vigorous physical activity level in the combined group ( $r = -0.48, P = 0.007$ ). When the analysis was performed separately for each group, this relationship was significant in postmenopausal ( $r = -0.83, P < 0.001$ ) but not premenopausal ( $r = -0.23, P = 0.392$ ) females (Fig. 4).

**cBRS.** Because of technical difficulties, cBRS could only be measured in nine pre- and nine postmenopausal females. cBRS during spontaneous breathing did not differ between groups ( $-8 \text{ ms}\cdot\text{mm Hg}^{-1}$ , 95% CI =  $-20.55$  to  $4.62$ ,  $P = 0.249$ ,  $\eta^2 = 0.09$ ).

## DISCUSSION

This study compared blood pressure, markers of vascular health, and cBRS between physically active late pre- and early postmenopausal females. The findings show that 24-h blood pressure, endothelial function, total reactive hyperemia, central

arterial stiffness, and spontaneous baroreflex sensitivity do not differ between physically active late pre- and early postmenopausal females. By contrast, peak reactive hyperemia was lower in postmenopausal females.

**Blood pressure, physical activity, and menopause.** Blood pressure is altered with menopause (27,28), and postmenopausal females have a higher prevalence of hypertension (1). The rise in blood pressure after menopause has been evaluated in several studies, and the specific effect of menopause is debated (29). Cross-sectional studies show that SBP and DBP

TABLE 3. Brachial artery FMD variables.

Variable	Premenopause (n = 15)	Postmenopause (n = 14)	P
SBP (mm Hg)	108 $\pm$ 5	114 $\pm$ 12	0.692
DBP (mm Hg)	71 $\pm$ 5	77 $\pm$ 7	0.062
Baseline artery diameter (mm)	3.56 $\pm$ 0.27	3.42 $\pm$ 0.38	0.077
Baseline FBF (mL·min <sup>-1</sup> )	24 $\pm$ 16	29 $\pm$ 17	0.629
Baseline FVC (mL·min <sup>-1</sup> ·mm Hg <sup>-1</sup> )	0.28 $\pm$ 0.18	0.32 $\pm$ 0.16	0.582
Baseline antegrade SR (s <sup>-1</sup> )	64 $\pm$ 25	72 $\pm$ 39	0.696
Baseline retrograde SR (s <sup>-1</sup> )	-16 $\pm$ 14	-11 $\pm$ 12	0.062
Peak dilation (mm)	0.16 $\pm$ 0.13	0.15 $\pm$ 0.08	0.540
Time to peak dilation (d)	44 $\pm$ 25	47 $\pm$ 20	0.844
SR <sub>ALL</sub> to peak (a.u.)	7620 $\pm$ 4090	7634 $\pm$ 2919	0.657
Dbase-adjusted FMD (%)	4.39 $\pm$ 3.94	4.92 $\pm$ 3.81	0.750

Data are presented as mean  $\pm$  SD. P value is for an ANCOVA with age as a covariate. FBF, forearm blood flow; Dbase, baseline brachial artery diameter.

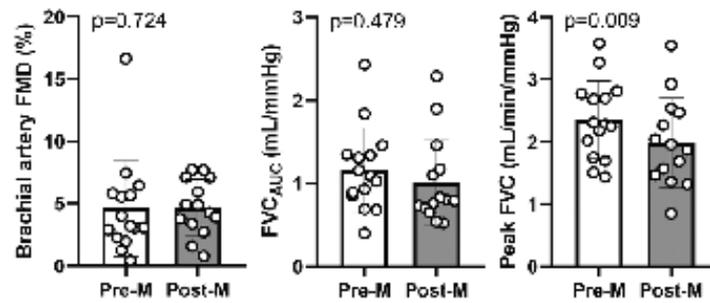


FIGURE 2—Markers of macro- and microvascular functions in physically active premenopausal (Pre-M, white) and postmenopausal (Post-M, gray) females. FMD, unadjusted flow-mediated dilation (left panel); FVC<sub>AUC</sub>, forearm vascular conductance area under the curve (middle panel); Peak FVC, peak forearm vascular conductance (right panel). Data are presented as mean  $\pm$  SD with individual values for 15 pre- and 14 postmenopausal females. P value is for an ANCOVA with age as a covariate.

are 4 to 10 mm Hg and 3 to 6 mm Hg greater, respectively, in late post- compared with premenopausal females (27,30). In a prospective evaluation of ambulatory blood pressure measured during the menopausal transition, the rise in SBP was  $\sim$ 5 mm Hg greater per decade in post- compared with premenopausal females, whereas no difference was observed for DBP (30). The effect of physical activity on blood pressure in postmenopausal females has been evaluated in several cross-sectional (16,17,31) and longitudinal studies (10,32–34). Two cross-sectional studies did not observe a difference in SBP between sedentary and active postmenopausal females (16,31), whereas one study observed that SBP is lower in physically active postmenopausal females ( $\geq$ 6 yr) compared with sedentary peers and similar to a group of sedentary premenopausal females who were  $\sim$ 30 yr younger (17). The current study builds upon these previous studies by focusing on a relatively earlier stage of menopause ( $\sim$ 5 yr) and by narrowing the age gap between pre- and postmenopausal females to minimize potential differences attributable to aging. With this approach, 24-h blood pressure did not differ between physically active late pre- and early postmenopausal females.

**Endothelial function, physical activity, and menopause.** The menopausal transition is also associated with a reduction in brachial artery FMD (3), which is an independent predictor of hypertension and cardiovascular events in postmenopausal females (6,7). We observed that brachial artery FMD does not differ between groups of physically active late pre- and early postmenopausal females. Previous studies have observed inconsistent effects of aerobic exercise on endothelial function in postmenopausal females. Cross-sectional comparisons do not consistently observe a different brachial artery FMD in physically active postmenopausal females compared with sedentary peers (16,17). In addition, interventional studies (15,16) did not observe an effect of aerobic exercise (8 to 12 wk) on brachial artery FMD in postmenopausal females (35). The findings of the current study are difficult to reconcile with these previous observations. Notably, previous cross-sectional studies compared brachial artery FMD between late (6–10 yr) postmenopausal and relatively young (18–36 yr)

premenopausal females (16,17). Nonetheless, the current findings are consistent with the timing hypothesis (11), stating that aerobic exercise may be more effective at improving endothelial function if it is initiated before, or shortly after, the onset of menopause rather than many years later (5–10 yr).

**Relation between physical activity level and brachial FMD.** One aspect that has received less attention to explain the variable effect of aerobic exercise on brachial artery FMD in postmenopausal females is physical activity levels. Because we only set a lower limit of physical activity level as an inclusion criterion, we expected varying levels of physical activity between participants that would positively correlate with brachial artery FMD. Contrary to our hypothesis, we observed that greater levels of moderate to vigorous physical activity are associated with a lower brachial artery FMD in late pre- and early postmenopausal females. Furthermore, this relationship was primarily driven by the group of postmenopausal females. We explored (*a posteriori*) the possibility that differences in brachial artery diameter (36) and/or that the stimulus for FMD (37) explained this negative correlation. We observed a negative correlation between brachial artery FMD and baseline diameter in the combined group, but this relationship was driven by the premenopausal group (see Appendix, Fig. S5, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MSS/CS16>). For the FMD stimulus, we only observed a positive correlation between brachial artery FMD and SR<sub>AUC</sub> within postmenopausal females (see Appendix, Fig. S6, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MSS/CS16>). Surprisingly, few studies have evaluated the relationship between physical activity level and brachial artery FMD. In children, habitual physical activity was positively correlated with brachial artery FMD (38), whereas leisure-time physical activity positively correlated with brachial artery FMD in teenage boys, but not teenage girls (39). It should be noted that these previous studies quantified self-reported physical activity levels using the Global Physical Activity Questionnaire (40), rather than by accelerometry in the current study. When we performed the correlation analyses with self-reported physical activity levels using the Global Physical Activity Questionnaire, we did not observe a correlation between

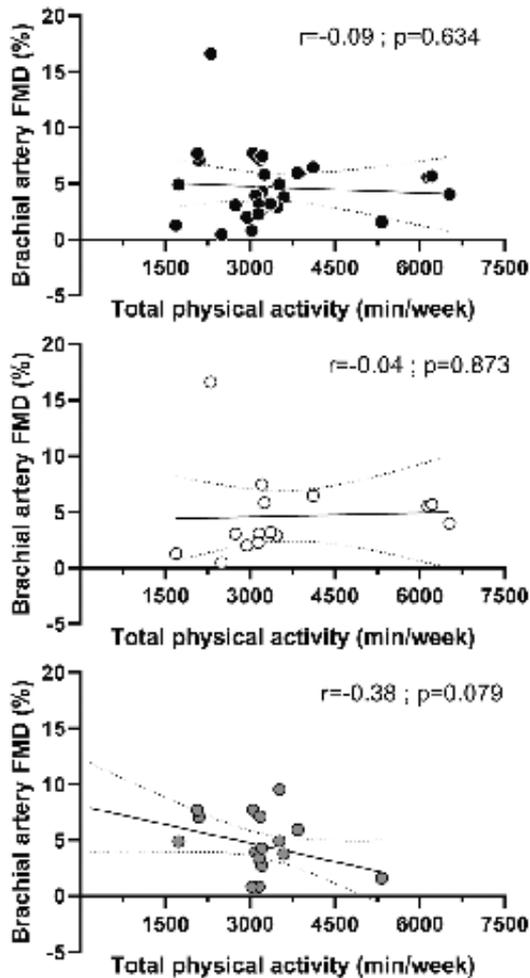


FIGURE 3—Relationship between brachial artery FMD and total physical activity level in pre- and postmenopausal females. *Top panel:* Premenopausal ( $n = 15$ ) and postmenopausal ( $n = 14$ ) females combined. *Middle panel:* Premenopausal females only. *Bottom panel:* Postmenopausal females only.  $r$  and  $P$  values are for a Spearman correlation analysis.

brachial artery FMD and physical activity level (see Appendix, Fig. S7, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MSSC516>). In adult females (44–60 yr), no association was observed between cardiorespiratory fitness and brachial artery FMD (41). In this same study (41), postmenopausal females with greater cardiorespiratory fitness had a lower FMD compared with postmenopausal females with lower cardiorespiratory fitness, suggesting that fitness does not attenuate the decline in FMD with aging after menopause. Future studies including larger samples sizes and a greater age range are needed confirm or refute the negative correlation between physical activity level and brachial artery FMD observed in the current study.

**Physical activity, microvascular function, and menopause.** In contrast to endothelial function, the effect of aerobic exercise on microvascular function in postmenopausal females has received less attention. This may be an important marker to consider in future studies considering that a decline in microvascular function may precede the decline in endothelial function and that markers of microvascular function independently predict the risk of cardiovascular events (42). Two previous cross-sectional studies have considered the effect of physical activity on microvascular reactivity in postmenopausal females. Santos-Parker et al. (17) first observed that the increase in forearm blood flow during intra-arterial acetylcholine

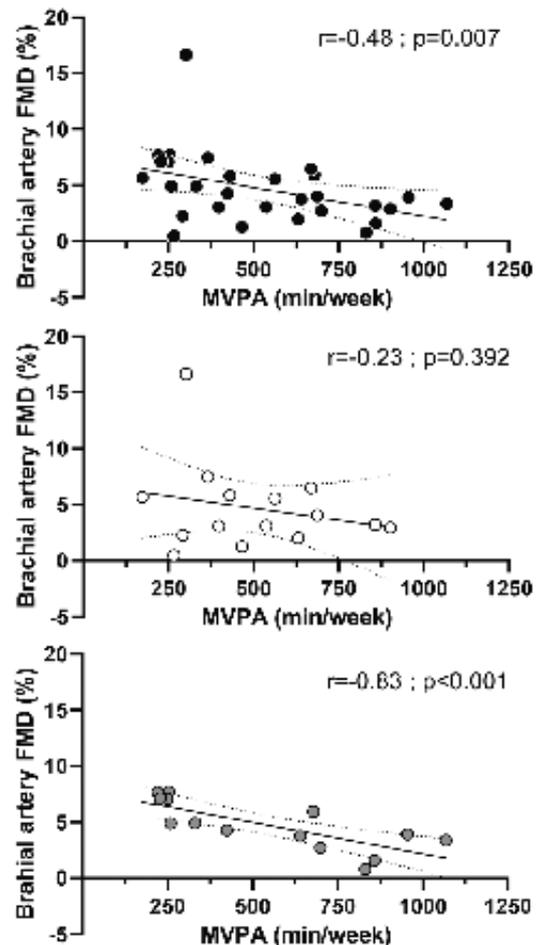


FIGURE 4—Relationship between brachial artery FMD and moderate to vigorous physical activity (MVPA) level in pre- and postmenopausal females. *Top panel:* Premenopausal ( $n = 15$ ) and postmenopausal ( $n = 14$ ) females combined. *Middle panel:* Premenopausal females only. *Bottom panel:* Postmenopausal females only.  $r$  and  $P$  values are for a Spearman correlation analysis.

infusion is lower in physically active post- compared with sedentary premenopausal females, but similar between physically active and sedentary postmenopausal females. A subsequent intervention study observed that microvascular function is improved after 12 wk of exercise training in early premenopausal females (18). Recently, Gliemann et al. (43) observed that the increase in femoral artery blood flow during intra-arterial acetylcholine infusion is greater in lifelong physically active postmenopausal females compared with moderately active and inactive peers. In the current study, total reactive hyperemia (FVC<sub>AUC</sub>) was not different between groups, whereas peak reactive hyperemia was lower in postmenopausal females. The index of reactive hyperemia (FVC<sub>AUC</sub> or peak FVC) that best reflects microvascular function is unclear (44), and it is therefore difficult to conclude whether physically active early postmenopausal females display preserved or reduced forearm microvascular function. However, it has been previously shown that inwardly rectifying potassium (K<sub>IR</sub>) channels contribute to peak reactive hyperemia, whereas both the K<sub>IR</sub> channels and the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase pump contribute to total reactive hyperemia in young healthy adults (45). It is therefore possible that the lower peak, but not total reactive hyperemia observed in early postmenopausal females, may reflect an alteration of K<sub>IR</sub> channels, but future studies are needed to investigate this possibility.

**Physical activity, central arterial stiffness, and menopause.** Menopause accelerates the age-related increase in central arterial stiffness (5). We observed that carotid-femoral pulse wave velocity did not differ between groups, suggesting that physically active females may offset the increase in central arterial stiffness associated with the menopausal transition. Contrary to endothelial function, the effect of exercise on arterial stiffness in postmenopausal females is consistently protective as observed in cross-sectional (5,46) and interventional studies (47,48). Our results extend these previous findings to females within a relatively earlier stage of menopause ( $\leq 5$  vs  $-9$  yr in previous studies).

**Physical activity, cBRS, and menopause.** cBRS did not differ between groups. In a recent cross-sectional study (49), cBRS was shown to be, on average, 4 ms·mm Hg<sup>-1</sup> lower in early postmenopausal females ( $48 \pm 3$  yr,  $<5$  yr postmenopausal) relative to premenopausal females ( $43 \pm 3$  yr). Moreover, cBRS predicted prehypertension status after controlling for age in normotensive females at baseline (49). The current results suggest that physically active females may offset these changes associated with the menopausal transition. Such a possibility would be consistent with cross-sectional (50) and interventional (51) studies performed in males, demonstrating that aerobic exercise modulates the age-related decline in cBRS.

**Limitations.** When interpreting the results of this study, some limitations should be considered. First, we used a cross-sectional design, and as such, the differences (or lack thereof) between groups may not solely be due to menopausal status. We did observe a greater glycemia in postmenopausal females, but values are within the normoglycemic range. Furthermore, we minimized the influence of potential confounding variables such as age, body composition, physical activity level, and

fitness. Second, we did not include groups of sedentary pre- and postmenopausal females. This would have allowed us to more directly determine whether physically active females offset some of the physiological changes associated with the menopausal transition. Importantly, both groups of females were highly active, surpassing by three- to fourfold the currently recommended target of 150 min of moderate to vigorous physical activity time per week, which is not reflective of the general population. Third, the study was powered to detect an estimated effect size of 1.08 for a potential difference in SBP between groups. The actual effect size values for the difference in SBP ( $d = 0.71$ ) and DBP ( $d = 0.61$ ) were lower than this estimation. It is worth noting that the mean values of 24-h SBP ( $-5$  mm Hg) and DBP ( $-4$  mm Hg) were greater in postmenopausal females. Nonetheless, the mean values of blood pressure remained within the normotensive range in postmenopausal females. The current study cannot determine whether the observed mean differences are indicative of further increase in blood pressure that may occur with aging. Future studies are needed to determine whether physical exercise modulates the age-related increase in blood pressure within females, as has been observed in males (52).

**Perspectives.** In recent years, much attention has been drawn to the inconsistent effects of aerobic exercise on brachial artery FMD in postmenopausal females (13,53). An important consideration when interpreting this inconsistency is the fact that most studies recruited female participants at a relatively advanced stage of menopause ( $-9$  yr). This led to the prevailing hypothesis that aerobic exercise training may be most beneficial at improving vascular function when it is initiated early after menopause (11). A recent study supports this "timing" hypothesis, as evidenced by improved leg endothelial function after 12 wk of exercise training in early premenopausal females (18). The current study adds to this emerging field of research by showing that physically active early postmenopausal females display preserved markers of vascular health, including brachial artery FMD, relative to physically active late postmenopausal females. These findings suggest that high levels of physical activity may attenuate the alterations in blood pressure and vascular health that normally accompany the menopausal transition (3). However, future studies are required to confirm this possibility and determine whether high levels of physical activity can provide protective effects for the long-term.

## CONCLUSIONS

Using a cross-sectional study design, this study demonstrates that 24-h blood pressure, endothelial function, total reactive hyperemia, central arterial stiffness, and spontaneous baroreflex sensitivity do not differ between physically active late pre- and early postmenopausal females. By contrast, peak reactive hyperemia is lower in postmenopausal females. These results suggest that blood pressure and markers of vascular health do not differ between physically active late pre- and early postmenopausal females.

The authors thank all the participants as well as the medical staff, technicians, and nurses who helped with data collection. In France, this research was funded by the regional council of Nouvelle Aquitaine and the HABISAN (Handicap Biologie Santé) program. In Canada, this research was funded by the Mirella and Lino Saputo Research Chair in Cardiovascular Health and the Prevention of Cognitive

Decline, and la Société québécoise d'hypertension artérielle. The authors have no conflicts of interest to declare. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine. The results of the study are presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–743.
2. Gunning MN, Mean C, van Rijn BB, et al. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: a case-control study. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229576.
3. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, Deane KD, Kohrt WM. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4692–700.
4. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28(4):576–82.
5. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(1):127–32.
6. Rossi R, Chiarla E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1636–40.
7. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):997–1002.
8. Huikuri HV, Pääkkönen SM, Airaksinen KE, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-age subjects. *Circulation*. 1996;94(2):122–5.
9. Louim-Bettour AF, Chulivi-Medrano I, Díaz-López VA, Gómez-Tomás C. The effect of exercise training on blood pressure in menopause and postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause*. 2021;149:40–55.
10. Son WM, Sung KD, Cho JM, Park SY. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. *Menopause*. 2017;24(3):262–8.
11. Gliemann L, Hellsten Y. The exercise timing hypothesis—can exercise training compensate for the reduction in blood vessel function after menopause if timed right? *J Physiol*. 2019;597(19):4915–25.
12. Witkowski S, Serviente C. Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? *Climacteric*. 2018;21(3):267–75.
13. Seals DR, Nagy EE, Moreau KL. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women. *J Physiol*. 2019;597(19):4901–14.
14. Moreau KL, Gavin KM, Plum AE, Seals DR. Ascorbic acid selectively improves large elastic artery compliance in postmenopausal women. *Hypertension*. 2005;45(6):1107–12.
15. Moreau KL, Stauffer BL, Kohrt WM, Seals DR. Essential role of estrogen for improvements in vascular endothelial function with endurance exercise in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4507–15.
16. Pierce GL, Eakunza I, Walker AE, Fay TN, Seals DR. Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-age and older adults. *Clin Sci*. 2011;120(1):13–23.
17. Santos-Parker JR, Stahler TR, Vorwald VM, Pierce GL, Seals DR. Habitual aerobic exercise does not protect against micro- or macrovascular endothelial dysfunction in healthy estrogen-deficient postmenopausal women. *J Appl Physiol*. 2017;122(1):11–9.
18. Nyberg M, Egelund J, Mandrup CM, et al. Early postmenopausal phase is associated with reduced prostacyclin-induced vasodilation that is reversed by exercise training: the Copenhagen Women Study. *Hypertension*. 2016;68(4):1011–20.
19. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–95.
20. Thijsen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534–47.
21. Townsend RR, Wilkinson IB, Schifflin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722.
22. Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*. 1988;12(2):214–22.
23. Aadland E, Solbraa AK, Resaland GK, et al. Reference values for and cross-validation of time to exhaustion on a modified Balke protocol in Norwegian men and women. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(11):1248–57.
24. Panti G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*. 2000;18(1):7–19.
25. Karaagac K, Vatanserver F, Tenekcioglu E, et al. The relationship between non-dipper blood pressure and thoracic aortic diameter in metabolic syndrome. *Eurasian J Med*. 2014;46(2):120–5.
26. Adkinson G. The dependence of FMD% on baseline diameter: a problem solved by allometric scaling. *Clin Sci*. 2013;125(1):53–4.
27. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3(6):427–33.
28. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005;23(12):2269–76.
29. Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S. Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens*. 2008;26(10):1976–82.
30. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens*. 1997;11(8):507–14.
31. Black MA, Cable NT, Thijsen DHJ, Green DJ. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(3):H1109–16.
32. Ammar T. Effects of aerobic exercise on blood pressure and lipids in overweight hypertensive postmenopausal women. *J Evid Based Rehabil*. 2015;11(3):145–50.
33. Moreau KL, Degamo R, Langley J, et al. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(11):1825–31.
34. Seals DR, Silverman HG, Reiling MJ, Davy KP. Effect of regular aerobic exercise on elevated blood pressure in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1997;80(1):49–55.
35. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Sugawara J, Ajioka R, Maeda S. Aerobic exercise training increases cerebral blood flow in postmenopausal women. *Artery Res*. 2012;6(3):124–9.

36. Thijssen DHJ, van Bemmel MM, Bullens LM, et al. The impact of baseline diameter on flow-mediated dilation differs in young and older humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(4):H1594–8.
37. Holder SM, Brislane A, Dawson EA, et al. Relationship between endothelial function and the eliciting shear stress stimulus in women: changes across the lifespan differ to men. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(4):e010994.
38. Abbott RA, Harkness MA, Davies PSW. Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5–10 year old children. *Atherosclerosis*. 2002; 160(1):233–9.
39. Pahlala K, Heinonen OJ, Lagstöm H, et al. Vascular endothelial function and leisure-time physical activity in adolescents. *Circulation*. 2008; 118(23):2353–9.
40. Cleland CL, Hunter RF, Kee F, Cupples ME, Salis JP, Tully MA. Validity of the global physical activity questionnaire (GPAQ) in assessing levels and change in moderate-vigorous physical activity and sedentary behaviour. *BMC Public Health*. 2014; 14:1255.
41. Serviente C, Witkowski S. Follicle-stimulating hormone, but not cardiorespiratory fitness, is associated with flow-mediated dilation with advancing menopausal stage. *Menopause*. 2019; 26(5):531–9.
42. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, et al. Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the firefighters and their endothelium (FATE) study. *Circulation*. 2011; 123(2):163–9.
43. Gliemann L, Rytter N, Tamariz-Ellemann A, et al. Lifelong physical activity determines vascular function in late postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2020; 52(3):627–36.
44. Limberg JK, Casey DP, Trinity JD, et al. Assessment of resistance vessel function in human skeletal muscle: guidelines for experimental design, Doppler ultrasound, and pharmacology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318(2):H301–25.
45. Crecelius AR, Richards JC, Luckasen GJ, Larson DG, Dineno FA. Reactive hyperemia occurs via activation of inwardly rectifying potassium channels and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in humans. *Circ Res*. 2013; 113(8):1023–32.
46. Samateopoulos K, Tsollos N, Armeni E, et al. Physical activity is associated with lower arterial stiffness in normal-weight postmenopausal women. *J Clin Hypertens*. 2020; 22(9):1682–90.
47. Moreau K. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res*. 2003; 57(3):861–8.
48. Wong A, Figueroa A, Son WM, Cherykh O, Park SY. The effects of stair climbing on arterial stiffness, blood pressure, and leg strength in postmenopausal women with stage 2 hypertension. *Menopause*. 2018; 25(7):731–7.
49. Subhashri S, Pal P, Pal GK, Papa D, Nanda N. Decreased baroreflex sensitivity is associated with cardiometabolic risks and prehypertension status in early-postmenopausal women. *Clin Exp Hypertens*. 2021; 43(2):112–9.
50. Hunt BE, Farquhar WB, Taylor JA. Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovascular baroreflex function in older, physically active men? *Circulation*. 2001; 103(20):2424–7.
51. Monahan KD, Dineno FA, Tanaka H, Cleveland CM, DeSouza CA, Seals DR. Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovascular baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol*. 2000; 529(1):263–71.
52. Liu J, Sui X, Lavie CJ, et al. Effects of cardiorespiratory fitness on blood pressure trajectory with aging in a cohort of healthy men. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(12):1245–53.
53. Moreau KL, Ozemek C. Vascular adaptations to habitual exercise in older adults: time for the sex talk. *Exerc Sport Sci Rev*. 2017; 45(2):116–23.

### III.3. ETUDE Expérimentale 2

**« Comparaison transversale de la rigidité artérielle et des fonctions cognitives chez des femmes en pré- et postménopause, physiquement actives. »**

Le manuscrit proposé pour cette étude est une première version.

#### Contexte de l'étude :

Dans la population générale, la rigidité artérielle est considérée comme un prédicteur indépendant de maladies cardiovasculaires et de déclin cognitif. De récentes études montrent un effet de la ménopause sur l'augmentation de la rigidité artérielle liée à l'âge, ainsi qu'une altération des fonctions cognitives avec la ménopause. Néanmoins, les effets d'un mode de vie physiquement actif sur la rigidité artérielle, les fonctions cognitives et le lien qui existent entre les deux, n'ont à ce jour pas été étudiés chez des femmes pré/post-ménopausées. Nous avons donc cherché à savoir si la ménopause impactait les fonctions cognitives chez des femmes physiquement actives, et si une altération éventuelle de ces fonctions était due à une rigidité artérielle accrue. Pour tester cette hypothèse nous avons effectué une comparaison transversale de la mesure de la pression artérielle, de la vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale (cf-PWV) et des fonctions cognitives entre des femmes physiquement actives en fin de pré-ménopause (n=16, 48 ± 2 ans) et en début de ménopause (n=14, 53 ± 2 ans).

#### Résultats principaux :

- Les valeurs de pressions artérielles systolique (pré: 108 ± 5 vs. post : 114 ± 11 mmHg ; p=0.27 ;  $\eta^2 = 0.044$ ) et diastolique (pré: 70 ± 4 vs. post : 77 ± 7 mmHg ; p=0.06 ;  $\eta^2 = 0.123$ ) et la vitesse de l'onde de pouls (pré : 7,9 ± 1,7 vs. post : 8,1 ± 1,8 m/s ; p=0,477) ne différaient pas entre les groupes.

- Les femmes post-ménopausées ont un score plus faible au N-BACK que les femmes pré-ménopausées ( $p=0.01$  ;  $\eta^2 = 0.315$ ) pour un temps de réaction similaire ( $p=0.7$ ;  $\eta^2 = 0.007$ ). Cependant, il n'y a pas d'associations entre les marqueurs de santé cardiovasculaires et le test de NBACK.
- Les femmes post-ménopausées ont des scores similaires pour la composante inhibition ( $p=0.53$ , ;  $\eta^2 = 0.016$ ) alternance ( $p=0.73$ , ;  $\eta^2 = 0.005$ ) et pour la vitesse de traitement ( $p=0.31$ , ;  $\eta^2 = 0.046$ ).
- Il existe une corrélation négative ( $r=-0.42$  ;  $p=0.05$ ) entre la performance au test du N-BACK et la sévérité des symptômes de la ménopause.

Conclusion : Les femmes post-ménopausées physiquement actives performant aussi bien que leurs homologues pré-ménopausées aux tests cognitifs évaluant la vitesse de traitement et les fonctions exécutives notamment pour les composantes inhibition et alternance. En revanche, elles performant significativement moins bien que le groupe pré-ménopausé pour les tests évaluant la mémoire de travail. Par ailleurs cette performance est inversement associée à la sévérité des symptômes présents. Nous concluons que d'être physiquement actif permet de compenser certaines conséquences vasculaires, mais pas certaines conséquences cognitives associées à la péri-ménopausique.

**A cross-sectional comparison of arterial stiffness and cognitive functions in physically active late pre- and early post-menopausal females.**

Amélie Debray<sup>1,2,3</sup>, Louis Bherer<sup>1,2,4</sup>, Christine Gagnon<sup>1</sup>, Laurent Bosquet<sup>3,4</sup>, Eva Hay<sup>3</sup>,  
Audrey-Ann Bartlett<sup>1,5</sup>, Daniel Gagnon<sup>1,5</sup>, Carina Enea<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Montreal Heart Institute, Montreal, QC, Canada.

<sup>2</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>3</sup>Laboratoire Mobilité Vieillessement et Exercice, Université de Poitiers, France

<sup>4</sup>Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>5</sup>School of Kinesiology and Exercise Science, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

**Running title:** Menopause, physical activity level, and cognitive health

**Corresponding author**

Carina Enéa, PhD

Laboratoire Mobilité Vieillessement et Exercice

Allé Jean Monnet, 86000 Poitiers

carina.enea@univ-poitiers.fr

**ABSTRACT**

**Background:** Menopause is associated with age-related increases in arterial stiffness, as well as with decreased cognitive performances. To date, the effects of a physically active lifestyle on arterial stiffness and cognitive function and the link between these two have not been studied in pre/post-menopausal females. **Objective:** To determine whether menopause impacts cognitive performances in physically active females and whether a decrease in these performances is associated with increased arterial stiffness. **Methods:** We performed a cross-sectional comparison of 24h blood pressure, carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), and cognitive performances between physically active late pre- (n=16, 48±2 years) and early post- (n=14, 53±2 years) menopausal females. **Results:** 24-hour systolic (+5 mmHg [95% CI -1; +10], p=0.972) and diastolic (+4 mmHg [95% CI -1; +9], p=0.655) blood pressures, cf-PWV (pre: 7.9 ± 1.7 vs. post: 8.1 ± 1.8 m/s; p=0.477) did not differ between group. The scores on cognitive tests assessing processing speed (p=0.31,  $\eta^2 = 0.046$ ) and executive functions, in particular for inhibition (p=0.53;  $\eta^2 = 0.016$ ) and switching (p=0.73;  $\eta^2 = 0.005$ ) subcomponents did also not differ between groups. However, post-menopausal females had lower performances in a challenging condition of a working memory task (p=0.01;  $\eta^2 = 0.315$ ). Moreover, this performance was inversely associated with the severity of menopausal symptoms (r=-0.549; p=0.03). **Conclusion:** These results suggest that physically active post-menopausal females perform as well as their pre- menopausal counterparts in cognitive tests evaluating processing speed and executive functions. However, they performed worse than the pre-menopausal group on tests assessing working memory. This lower performance is not related with a higher arterial stiffness.

**Key words:** arterial stiffness, blood pressure, executive functions, working memory, exercise, cognitive performance.

**INTRODUCTION**

Aging is associated with alterations in structure and function of the central and peripheral arteries, which can influence cerebral hemodynamics (De Roos et al., 2017; Rensma et al., 2020) and lead to cognitive impairments (Thorin-Trescases et al., 2018). Indeed, central arterial stiffness is associated with reduced cerebral blood flow and consequently hypoperfusion of the brain (Tomoto et al., 2020) and is considered as an independent predictor of cognitive decline and cerebrovascular diseases in the general population (Alvarez-Bueno et al., 2020; Laurent et al., 2001). In middle-aged females, increasing data suggest that menopause could be a critical period in the natural progression of cognitive decline, and potentially, in future vascular and/or degenerative dementias such as Alzheimer's disease (Pertesi et al., 2019). Indeed, the estrogen levels drop at menopause has been hypothesized to contribute to increased blood pressure and arterial stiffness (Samargandy et al., 2020), that exposes post-menopausal females to a higher risk of cardiovascular diseases and cognitive decline than their male counterparts (Volgman et al., 2019; El Khoudary et al., 2020). Studies have shown that executive functions are particularly affected during the menopausal transition (Epperson et al., 2013; Luetters et al., 2007), memory impairment representing the most common subjective cognitive complaint (Mitchell et al., 2011). Nevertheless, the mechanisms implicated in cognitive decline during the menopausal transition are still poorly understood. In pre-menopausal females, estrogens appear to contribute in maintaining cognitive function, as shown by a positive correlation between estrogen levels and performance in cognitive tests (Brinton, 2009). Thus, estrogen deprivation associated with menopause could have a negative impact on the brain by worsening central arterial stiffness (Li et al., 2017), but also via direct cellular effects on the prefrontal cortex (PFC), a critical area in focused attention and working memory (Shanmugan & Epperson, 2014). Interestingly, frequent and persistent Vasomotor Menopausal Symptoms (VMS) are associated with increased risk of later cardiovascular events

(Thurston et al., 2021) and poorer cognitive performance (Kaur and Kaur, 2022), thus reinforcing the vascular hypothesis.

Epidemiological evidence consistently shows that physical activity is associated with both cardiovascular and cognitive health throughout the lifespan. Regular exercise has been shown to improve vascular function in the large central arteries and in the peripheral circulation (Tanaka, 2019), but the extent to which this translates to the cerebral circulation, influences neuronal function, or impacts cognition is unclear. Recently, a systematic review with meta-analysis showed that exercise interventions are associated with a small but clinically relevant reduction in blood pressure in post-menopausal females (Loaiza-Betancur et al., 2021). In the same way, it has showed that one year of aerobic exercise reduced carotid arterial stiffness and increased cerebral blood flow in amnesic mild cognitive impairment (Tomoto et al., 2021). Therefore, physical activity should be an effective strategy to counteract the deleterious effects of menopause on the brain, especially regarding the benefits on arterial stiffness (vascular hypothesis), but also by improving brain plasticity (neurogenesis hypothesis) (Yau et al., 2016). Unfortunately, a majority of the preclinical studies examining the effects of physical activity on vascular component have primarily been performed in males only and the beneficial effects of exercise on central arterial stiffness remain uncertain in post-menopausal females (DuPont et al., 2019). Moreover, a majority of studies so far have enrolled late post-menopausal females or have not always reported the level of physical activity or assessed physical fitness. Therefore, the relationship between blood pressure, arterial stiffness and cognitive functions in post-menopausal females need to be further investigated.

The main objective of this study was to determine whether menopause impacts cognitive performances in physically active females and whether these performances are inversely correlated to blood pressure and central arterial stiffness. Finally, we explored the relationship

between VMS, central arterial stiffness and performance on cognitive tests in these females to determine if there is link between these variables.

### **METHODS**

**Ethical approval.** This study was performed as a collaboration between the Montreal Heart Institute (MHI, Canada) and the Laboratory of Mobility, Aging and Exercise of Poitiers (MOVE, France). The study was approved by the MHI Ethics Board (ICM# 2019-2524) and the French national ethics committee for non-interventional research (CERSTAPS# 2018-21-09-26). Written informed consent was obtained from all participants prior to their participation in the study.

**Participants.** Thirty participants, 16 pre- ( $48 \pm 2$  years) and 14 post- ( $53 \pm 2$  years) menopausal females, between 45 and 55 years of age were enrolled in the study. Twenty of the participants (11 pre and 9 post) were recruited at the MHI while the remaining 10 participants (5 pre and 5 post) were recruited at the laboratory MOVE. Participants were included based on 1) Absence of cognitive impairment (total score for global cognition  $\geq 26/30$  on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA); 2) being physically active ( $\geq 150$  min/week of moderate intensity physical activity or  $\geq 75$  min/week of vigorous intensity physical activity). Participants also had to be free of any disease or cardiovascular risk factor, and not taking any medication that could alter cardiovascular function. Inclusion criteria for pre-menopausal females were regular menstrual cycles and not using oral contraceptives. Inclusion criteria for post-menopausal females were  $\geq 1$ -year post-amenorrhea and not taking hormone replacement therapy within the previous 12 months. Eligibility was determined throughout a screening visit during which a review of medical records and lifestyle habits was performed, and measurements of body height, weight, as well as a resting ECG and blood pressure were taken. The study was powered based on

previous observations from (Santos-Parker et al., 2017). An a priori power calculation determined that 15 participants per group (pre- and post-menopause) were required to detect a similar effect size ( $d=1.08$ ) with 80% power and a two-tailed alpha of 0.05.

### **Study design.**

During screening visit, all participants underwent a baseline evaluation that included a medical history, physical examination with measurement of height and weight and body composition (bioimpedance, model BC418; Tanita Corporation of America, Arlington, IL). At the end of the screening visit, physical activity level was quantified using an accelerometer (Actigraph wGT3X- BT) worn for 7 consecutive days on the dominant hip.

Then, participants took part in two laboratory visits. For both laboratory visit, participants were advised to avoid strenuous exercise at least 24h prior. For the first laboratory visit, during which arterial stiffness was assessed, participants were also required to arrive fasted (12 h), to avoid caffeine and alcohol consumption 12h prior and a fasting blood sample was also obtained. Pre-menopausal females performed this visit between the first 7 days following the onset of their menses. Participants were instrumented and rested in the supine position for 10 minutes in a quiet, thermoneutral ( $\sim 21^{\circ}\text{C}$ ) laboratory, following which a resting 12-lead ECG and blood pressure measurement was performed. Then, arterial stiffness was assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV). At the end of the visit, participants underwent ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for 24 hours (Mobil-O-Graph, IEM). Blood pressure was measured every 30 minutes during the day (from 7am to 10pm) and once per hour during the night. Participants filled out a log to note awake and sleep times, and activities. During the second laboratory visit, all participants underwent a complete validated neuropsychologic test battery to assess cognitive functions. The same day and following cognitive testing, participants

performed a maximal cardiopulmonary exercise testing with continuous measurement of gas exchange.

### **Blood samples.**

All blood samples were obtained after a 12-hour fast and analyzed by clinical biochemistry laboratories (MHI: Hematology and Biochemistry Laboratory, MOVE: BIO 86 Medical Analysis and Biology Laboratory) for serum glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), triglycerides,  $17\beta$ -estradiol, luteinizing hormone (LH), and follicle stimulating hormone (FSH).

### **Cardiovascular assessment.**

*Central arterial stiffness:* Central arterial stiffness was assessed by carotid to femoral pulse wave velocity (cf-PWV) using applanation tonometry according to expert guidelines (Townsend et al., 2015). Pressure waveforms were obtained from the common carotid and femoral arteries with a pencil tip tonometer (MHI: SPT-301 and PCU-2000, Millar Instruments) or by the Sphygmocor device (MOVE: SphygmoCor v8.0, AtCor Medical, Australia). Transit time between the foot of the carotid and femoral waveforms was determined using a continuously recorded ECG signal. The pressure waveforms were recorded for a minimum of 10 consecutive cardiac cycles. Distance traveled by the pulse wave was measured, in triplicate, as the direct distance between the two measurement sites with a correction factor of 0.8 (Townsend et al., 2015). cf-PWV was calculated as distance traveled (m) divided by transit time (s).

### **Neuropsychological assessment.**

The Montréal Cognitive Assessment (MoCA) was used to screen global cognition. MoCA items are the short-term memory, visuospatial abilities, multiple aspects of executive function,

attention, concentration, working memory, language, fluency task, and orientation to time and place (Nasreddine et al., 2005). The cut-off was 26/30.

The N-Back test (Kane et al., 2007) was used to assess working memory and was provided by the Neuropeak web platform using an iPad Tab. The updating training involved N-back-type exercises (1-, 2- and 3-back). The set comprised stimuli made from digits (1 to 9) that were displayed on the center of the screen, one by one, at the rate of 1 seconds per item. Participants were asked to indicate whether each item matches the one presented in the *n* position previously. Each round comprised blocks grouped by N- back level and performed in the following order: 1-back (4 blocks × 16 trials), 2-back (4 blocks × 16 trials), and 3-back (2 blocks × 16 trials). Participants were able to reach the 3-back level only if their accuracy was equal or above 75% at the 2-back level. Each level was preceded by a practice that consisted in 3x 5 trials. If they were below this percentage, they finished the test at the end of the 2-back level. Participants were instructed to respond as fast as possible without making mistakes. “Match” and “Mismatch” buttons were permanently displayed on the right side of the screen and participants were required to answer with their right thumb. Measures selected from the NBACK test were accuracy and reaction time to complete each n-back level.

The Digit Span Test (DSST, WAIS-III, Wechsler, 1997) was used to assess short-term and working memory by asking participants to repeat series of digits in direct order (forward, condition 1) or backward order (condition 2). The measures were the longest number of digits correctly repeated in each condition (Axelrod & Ryan, 2000; Ryan et al., 2000).

The Digit Symbol Substitution Test (DSST, WAIS-III, Wechsler, 1997) was used to assess processing speed. Participants had to associate specific symbols corresponding to numbers by

referring to a response key. The score provided was the maximum symbols drawn in 120 seconds (Axelrod & Ryan, 2000; Ryan et al., 2000).

The Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) was used to assess verbal learning and retrieval. The examiner read a list of 15 words and participants were asked to repeat the maximum number of words afterwards. Five successive trials were done to assess learning capacity. A second 15-word list was then presented for one trial in aim to create interference. After this single trial, participants were asked to retrieve a maximal number of words from the first list. To evaluate long-term retention, participants are asked to recall the words from the first list after a 30-minute delay. Measures selected from the RAVLT were the total number of words (out of 75), the number of words (out of 15) retrieved after interference and the number of words recalled after delay (30min) (Stallings et al., 1995).

The computerized Stroop task is based on the Modified Stroop Color Test (Bohnen et al., 1992; (Bohnen et al., 1992) and assessed executive functions including 3 conditions: naming, inhibition and switching. All trial began with a fixation cross for 1.5 sec, and all visual stimuli appeared in the center of the computer screen for 2.5 sec. Each test consisted in 60 trials and was preceded by a practice of 20 trials. In the colour naming condition, participants had to read the colour of words that appears in the center of the computer screen (blue, green, yellow or red) and provide their responses by pressing the right key on the AZERTY keyboard (“e” for red; “r” for green; “o” for blue; “p” for yellow). Participants were instructed to respond as fast as possible without making mistakes. The inhibition condition required participants to inhibit reading the words to read the incongruent ink colours in which the words was printed; 3) in the switching condition, each test started with the fixation of a symbol (a cross "+" or a square "□") for 1.5 sec. Participants were asked to alternate between reading the incongruent ink colours (cross) and reading (square) the words. This latter condition assessed both inhibition and

cognitive flexibility. Measures selected from the Stroop test were accuracy and reaction time to complete each condition.

### **Maximal cardiopulmonary exercise.**

The maximal cardiopulmonary exercise test was performed on a treadmill according to the modified Balke protocol (Aadland et al., 2017) was used to determine maximal oxygen consumption. Continuous 12-lead ECG monitoring was performed during exercise and blood pressure was measured by auscultation every 2 minutes. Ratings of perceived exertion (RPE, Borg scale) were determined every 2 minutes and at peak exercise. Expired gases were continuously measured and analyzed with calibrated gas analyzers (MHI: Cosmed, Quark, Roma, Italy; MOVE: Metalyzer 3B, Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany).

### **Menopausal symptoms.**

The severity and intensity of menopausal symptoms were assessed using the menopausal rating scale (MRS) (Heinemann et al., 2004). This questionnaire regroups 11 items, including hot flashes, heart discomfort, sleep disturbance, depressive mood, irritability, anxiety, physical/mental fatigue, sexual problems, bladder discomfort, vaginal dryness, and muscle discomfort. For each item, a scale of 0–4 points was used to evaluate the severity of the complaint (0: none; 1: mild; 2: moderate; 3: severe; and 4: very severe). The total score of MRS is the sum of the scores on each item. The severity of menopausal symptoms is divided into 4 degrees based on the MRS scores: 0–4 points are asymptomatic, 5–8 points are mild, 9–15 points are moderate, and  $\geq 16$  points are severe (Heinemann et al., 2004).

### **Data analyses:**

*Neuropsychological tests:*

A 2BACK-cost was computed by subtracting reaction time in the 2-Back condition from the reaction time in the 1-BACK condition, divided by reaction time of the 1-BACK condition. The 3-BACK cost was computed by subtracting reaction time of the 3-BACK condition from the reaction time of the 2-BACK condition, divided by reaction time of the 2-BACK condition (Wylie & Allport, 2000).

An inhibition cost was computed by subtracting reaction time of the inhibition condition from the reaction time of the naming condition, divided by the reaction time of the naming condition. The switching cost was computed by subtracting the reaction time of the switching condition from the reaction time of the inhibition condition, divided by the reaction time of the inhibition condition (Wylie & Allport, 2000).

### Statistics

Data were analyzed using SPSS software (SPSS Statistics, IMB, Armonk, NY, USA) and figures were created using GraphPad software (GraphPad, Prism, v8, USA). A Shapiro-Wilk test was performed to assess the distribution of normality. Participants' characterization was done through independent-samples t-tests (pre-menopausal vs. post-menopausal) comparing both groups' age, body mass index (BMI), years of education, blood pressure values, as well as biochemical blood parameters. An analysis of covariance was used to compare dependent variables between pre- and post-menopausal females with age as a covariate. To compare mean values of cognitive performances in both groups, we performed a repeated measures ANCOVA with age as covariate. The significance level for all analyses was set at  $p < 0.05$ . The effect size for analyses of covariance was assessed with partial eta squared ( $\eta^2$ ) and classified as small ( $\eta^2 = 0.01$ ), medium ( $\eta^2 = 0.06$ ), or large ( $\eta^2 > 0.14$ ) (ref?). All values are reported as mean  $\pm$  SD, except for between-group differences (post – pre) that are presented as mean with 95%

confidence intervals. Pearson correlations were performed to evaluate the association between blood pressures values (SBP, SBP or PP), cf-PWV and cognitive performances.

### **RESULTS**

*Participant characteristics.* Participant characteristics are reported in Table 1. All post-menopausal females experienced a natural menopause and were at an average of  $4 \pm 3$  years post-menopause. Body mass index, fat and lean body mass, triglycerides, moderate to vigorous physical activity levels, sedentary time and maximal oxygen consumption did not differ between groups. The post-menopausal group was older ( $p < 0.001$ ) and had greater levels of fasting glucose ( $p = 0.004$ ), glycated hemoglobin ( $p = 0.003$ ), total cholesterol ( $p = 0.004$ ), low- and high-density lipoprotein (both  $p = 0.010$ ), luteal hormone ( $p < 0.001$ ), and follicle stimulating hormone ( $p < 0.001$ ). Estradiol levels were greater in pre- compared to post-menopausal females ( $p < 0.001$ ), (Table 1).

#### *Cardiovascular assessment.*

Mean values of SBP, DBP, PP and cf-PWV values are presented in Figure 1. The 24hours values of SBP (+5 mmHg [95% CI -1; +10],  $p = 0.972$ ), DBP (+4 mmHg [95% CI -1; +9],  $p = 0.655$ ) and PP (+1 mmHg [95% CI -4; +5],  $p = 0.596$ ;  $\eta^2 = 0.01$ ) did not differ between groups. The cf-PWV did not differ between groups (+0.29 m/s [95% CI -1.03; 1.62],  $p = 0.477$ ;  $\eta^2 = 0.02$ ).

#### *Correlation analysis.*

We did not find any significant correlation between cognitive performances and either of the following variables: SBP, DBP, PP and cf-PWV. We did not find any significant correlation between cognitive performances and maximal oxygen consumption. We also found a negative

correlation ( $r=-0.549$ ;  $p=0.03$ ) between accuracy on the 3-BACK task and the total menopausal symptoms (Figure 3), such that greater menopausal symptoms were associated with lower accuracy.

### *Neuropsychological assessment.*

All results are presented in Table 2. Both groups performed similarly on the clinical neuropsychological tests (see Table 2): Digit Span Test forward and backward, the Stroop test (Table 2), the Digit Symbol Substitution Test, the Trail Making test A & B, and the Rey Auditory Verbal Learning Test. Group differences were observed in the computerized working memory task (n-back). Post-hoc comparisons (Bonferroni correction) showed that post-menopausal females had lower accuracy ( $p=0.01$ ;  $\eta^2 = 0.315$ ), but similar reaction time ( $p=0.70$ ;  $\eta^2 = 0.007$ ) for the 3-BACK condition compared with pre-menopausal females (Table 2 and Figure 2).

## **DISCUSSION**

The main objective of this cross-sectional study was to determine whether menopause impacts cognitive performances in physically active females and whether these performances are inversely correlated to blood pressure and central arterial stiffness. We therefore compared blood pressure, arterial stiffness and cognitive performances in physically active pre- and post-menopausal females. In sedentary females, menopause is usually associated with an increase in blood pressure and arterial stiffness, themselves responsible for decreased cognitive functions. To date, it remains unknown whether a physically active lifestyle and high fitness make it possible to limit the deleterious effects of menopause that are usually observed in sedentary females. In our study, we hypothesized that physically active early post-menopausal females

would exhibit similar blood pressure, arterial stiffness, and cognitive performances, relative to active late and fit pre-menopausal females.

The main results of our study highlighted that physically active post-menopausal females show similar results in blood pressure and arterial stiffness compared with late pre-menopausal females. Physically active pre- and post-menopausal females also show similar results in neuropsychological tests assessing cognitive flexibility, inhibition, episodic memory and processing speed. However, post-menopausal females had poorer performances on a challenging computerized working memory task than pre-menopausal females. Our results showed that using more sensitive cognitive tests allowed to observe cognitive deficits in the menopausal transition of physically active late pre- and early post-menopausal females and that these deficits were not related to blood pressure or arterial stiffness.

*Menopause, arterial stiffness, and cognitive performance.* Menopause is known to accelerate the age-related increase in central arterial stiffness (Samargandy et al., 2020; Tanaka et al., 1998). Arterial stiffness has previously been associated with brain damage and cognitive decline (Alvarez-Bueno et al., 2020). Our results showed that carotid-femoral pulse wave velocity did not differ between groups, suggesting that physically active females may offset the increase in central arterial stiffness associated with the menopausal transition. Previous studies have shown that physical activity modifies the relationship between arterial stiffness and cognitive functions in older adults free of disease (Nascimento et al., 2019). Nevertheless, this relationship has not been tested in post-menopausal females. Our results support previous cross-sectional (Stamatelopoulos et al., 2020; Tanaka et al., 1998) and interventional studies (Casey et al., 2007; Moreau, 2003; Wong et al., 2018) that have suggested a protective effect of physical activity on arterial stiffness in late post-menopausal females. The present results did not show any relationship between cardiovascular parameters (including SBP, DBP, cf-PWV

and PP) and cognitive performances. Thus, the differences on working memory performances we observed are not related with the vascular parameters.

*Menopause, physical activity, and executive functions.* Executive functions are a cognitive domain particularly affected by vascular aging. Data from meta-analyses showed that older adults perform worse than younger adults on working memory tasks (Bopp & Verhaeghen, 2005). Our results show that physically active post-menopausal females perform as well as their pre-menopausal counterparts on tests evaluating executive functions, particularly for the inhibition and the switching components. However, post-menopausal females performed significantly worse on the more challenging condition of a computerized working memory task (3-back). In the literature, some studies have examined the effects of estrogens on working memory performances in post-menopausal females and have found advantages associated with hormonal replacement therapy compared to placebo (Duff & Hampson, 2000; Keenan et al., 2001). Thus, post-menopausal females treated with hormonal replacement therapy performed significantly better on tests assessing working memory than post-menopausal females not treated. Our results are difficult to compare with these previous results. Indeed, in these studies, post-menopausal females were at a late stage of menopause (~ 9 years). Moreover, these studies did not take into account the level of physical activity. Our results therefore extend these current findings to younger, physically active post-menopausal females. Moreover, our results suggest that high level of physical activity does not limit the decline in working memory performances associated with menopause. Therefore, this difference in performance between our two groups could be explained by other hypotheses than vascular health, including the loss of the neuroprotective effects of estrogen in post-menopausal females. However, understanding the effects of estrogen on the neural correlates of active information handling in working memory still requires further investigation (Dumas et al., 2010).

*Cognitive function, physical activity and Vasomotor symptoms.* Vasomotor symptoms, such as hot flashes, night sweats, are the most common symptoms of menopause and affect 50.3% to 82.1% of post-menopausal females (Dibonaventura et al., 2013; Reed et al., 2013). The intensity and duration of these symptoms is variable (Reed et al., 2013) and they are overall associated with increased cardiovascular risk in post-menopausal females (Muka et al., 2016). These symptoms have been shown to negatively affect cognitive functions (Greendale et al., 2010) and this relationship could therefore be mediated by vascular health. Our results showed a negative correlation between working memory performances for the 3-back condition and the severity of menopausal symptoms in our groups of physically active females. These results have not been always reported in the literature. One study previously showed that subjective reported hot flashes were related to cognitive decline (Regestein et al., 2015), while another study showed no relationship between memory symptoms during peri-menopause and performance on neuropsychological tests (Weber & Mapstone, 2009). Furthermore, physical activity has been relatively well demonstrated to reduce menopausal symptoms, particularly vasomotor symptoms (Bailey et al., 2016; Elavsky & McAuley, 2007). However, women's physical activity level is rarely reported. Because our results do not appear to be mediated by vascular health, we investigated whether this correlation was mediated by hormonal factors, however we did not observe a correlation with estrogen concentrations, nor with FSH and LH concentrations.

*Menopause, physical activity and episodic memory.* Menopause and episodic memory. Menopause is associated with increased forgetfulness and “brain fog” earlier in the aging process and post-menopausal females have an increased risk for memory disorders later in life.

(Greendale et al., 2011). A recent study showed that deficits in verbal episodic memory learning before age 50 could predict further cognitive impairment in adults over 65 years of age (Ferreira et al., 2015). Episodic memory may also reflect disruptions of attentionally mediated memory processes (encoding and retrieval) as opposed to true retentive memory loss. By evaluating episodic memory, we wanted to explore if subjective memory loss commonly reported in perimenopause is also observed in physically active females, early in menopause. Our results showed that physically active post-menopausal females have similar results on tests assessing episodic memory compared to physically active pre-menopausal females. These findings suggest that adopting a physically active lifestyle may alleviate cognitive aging effects on episodic memory, similar as their pre-menopausal counterparts on these cognitive tests. In post-menopausal females, estrogen levels are not clearly related to episodic memory and results are contradictory. One study showed a positive relationship between estradiol concentrations and verbal episodic memory (recall of word lists), but these results are not always found (Henderson, 2008).

*Perspectives.* The findings of the present study suggest post-menopausal females with high levels of physical activity, displayed lower results in a challenging condition of a working memory task compared with pre-menopausal females. Thus, future studies should seek to understand the effects of physical activity on the underlying mechanisms involved in the manipulation of working memory since these mechanisms, in addition to being more sensitive to aging, could also be more sensitive to the hormonal changes associated with menopause. From the current study design, it cannot be determined whether these differences are indicative of more prominent alterations in cognitive function that may manifest with further aging. Future studies are required to determine whether high levels of physical activity simply delay the onset of cognitive alterations associated with the menopausal transition or whether they can

provide a longer-term protective effect. Additional research focusing on the effect of physical activity on vascular health and brain plasticity during and shortly after the menopausal transition will ultimately help improve primary prevention efforts to minimize cardiovascular risk in post-menopausal females.

### **CONCLUSION**

In this study, we observed that physically active pre- and post-menopausal women had similar arterial stiffness values (cf-PWV) and scores on tests assessing memory, processing speed and executive functions, particularly for the inhibition and alternation components. On the other hand, post-menopausal women had significantly lower scores on a challenging condition of a working memory task. Furthermore, we found that performances on the working memory task negatively correlated with vasomotor symptoms. Our results suggest that some but not all cognitive functions differ between physically active late pre- and early post-menopausal females. These differences in performance could not be explained by increased arterial stiffness, but probably by hormonal differences.

### **FUNDING**

In France, this research was funded by the regional council of Nouvelle Aquitaine and the HABISAN (Handicap Biologie Santé) program. In Canada, this research was funded by the Mirella and Lino Saputo Research Chair in Cardiovascular Health and the Prevention of Cognitive Decline, la Société québécoise d'hypertension artérielle.

### **DISCLOSURES**

None.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all the participants, as well as the medical staff, technicians and nurses who helped with data collection.

Supplementary file: <https://figshare.com/account/projects/125758/articles/16915879>

## REFERENCES

- Aadland, E., Solbraa, A. K., Resaland, G. K., Steene-Johannessen, J., Edvardsen, E., Hansen, B. H., & Anderssen, S. A. (2017). Reference values for and cross-validation of time to exhaustion on a modified Balke protocol in Norwegian men and women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27(11), 1248-1257.
- Alvarez-Bueno, C., Cunha, P. G., Martinez-Vizcaino, V., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Visier-Alfonso, M. E., Jimenez-Lopez, E., & Caverro-Redondo, I. (2020). Arterial Stiffness and Cognition Among Adults : A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *Journal of the American Heart Association*, 9(5), e014621.
- Bopp, K. L., & Verhaeghen, P. (2005). Aging and verbal memory span : A meta-analysis. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 60(5), P223-233.
- Brinton, R. D. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: Predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(4), 212-222.
- Casey, D. P., Pierce, G. L., Howe, K. S., Mering, M. C., & Braith, R. W. (2007). Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*, 100(4), 403-408.
- Dibonaventura, M. D., Chandran, A., Hsu, M.-A., & Bushmakina, A. (2013). Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *International Journal of Women's Health*, 5, 261-269.
- Duff, S. J., & Hampson, E. (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Hormones and Behavior*, 38(4), 262-276.
- Dumas, J. A., Kutz, A. M., Naylor, M. R., Johnson, J. V., & Newhouse, P. A. (2010). Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Hormones and Behavior*, 58(5), 929-935.
- El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., Limacher, M. C., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Allison, M. A., & American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention;

and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. (2020). Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk : Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(25), e506-e532.

- Epperson, C. N., Sammel, M. D., & Freeman, E. W. (2013). Menopause effects on verbal memory: Findings from a longitudinal community cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(9), 3829-3838.
- Ferreira, D., Correia, R., Nieto, A., Machado, A., Molina, Y., & Barroso, J. (2015). Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. *Psicothema*, 27(3), 216-222.
- Greendale, G. A., Wight, R. G., Huang, M. H., Avis, N., Gold, E. B., Joffe, H., Seeman, T., Vuge, M., & Karlamangla, A. S. (2010). Menopause-associated Symptoms and Cognitive Performance : Results From the Study of Women’s Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology*, 171(11), 1214-1224.
- Heinemann, K., Ruebig, A., Potthoff, P., Schneider, H. P. G., Strelow, F., Heinemann, L. A. J., & Do, M. T. (2004). The Menopause Rating Scale (MRS) scale : A methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 45.
- Henderson, V. W. (2008). Cognitive changes after menopause : Influence of estrogen. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 51(3), 618-626.
- Keenan, P. A., Ezzat, W. H., Ginsburg, K., & Moore, G. J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen’s effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 577-590.
- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P., & Benetos, A. (2001). Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241.
- Li, X., Lyu, P., Ren, Y., An, J., & Dong, Y. (2017). Arterial stiffness and cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 380, 1-10.
- Luetters, C., Huang, M.-H., Seeman, T., Buckwalter, G., Meyer, P. M., Avis, N. E., Sternfeld, B., Johnston, J. M., & Greendale, G. A. (2007). Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance : Cross-sectional results from the study of women’s health across the nation (SWAN). *Journal of Women’s Health* (2002), 16(3), 331-344.
- Mitchell, G. F., van Buchem, M. A., Sigurdsson, S., Gotlib, J. D., Jonsdottir, M. K., Kjartansson, Ó., Garcia, M., Aspelund, T., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2011). Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function : The Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik Study. *Brain*, 134(11), 3398-3407.
- Moreau, K. (2003). Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovascular Research*, 57(3), 861-868.

- Nascimento, A., Barros, D., Oliveira, J., Carvalho, J., & Bohn, L. (2019). Physical Fitness is a Mediator in the Relationship between Arterial Stiffness and Cognitive Function: *Artery Research*, 25(3-4), 151.
- Pertesi, S., Coughlan, G., Puthusseryppady, V., Morris, E., & Hornberger, M. (2019). Menopause, cognition and dementia – A review. *Post Reproductive Health*, 25(4), 200-206.
- Reed, S. D., Lampe, J. W., Qu, C., Gundersen, G., Fuller, S., Copeland, W. K., & Newton, K. M. (2013). Self-reported menopausal symptoms in a racially diverse population and soy food consumption. *Maturitas*, 75(2), 152-158.
- Regestein, Q., Friebely, J., & Schiff, I. (2015). How self-reported hot flashes may relate to affect, cognitive performance and sleep. *Maturitas*, 81(4), 449-455.
- Rensma, S. P., Stehouwer, C. D. A., Van Boxtel, M. P. J., Houben, A. J. H. M., Berendschot, T. T. J. M., Jansen, J. F. A., Schalkwijk, C. G., Verhey, F. R. J., Kroon, A. A., Henry, R. M. A., Backes, W. H., Dagnelie, P. C., van Dongen, M. C. J. M., Eussen, S. J. P. M., Bosma, H., Köhler, S., Reesink, K. D., Schram, M. T., & van Sloten, T. T. (2020). Associations of Arterial Stiffness With Cognitive Performance, and the Role of Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Hypertension*, 75(6), 1607-1614.
- Salthouse, T. A., & Ferrer-Caja, E. (2003). What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables? *Psychology and Aging*, 18(1), 91-110.
- Samargandy, S., Matthews, K. A., Brooks, M. M., Barinas-Mitchell, E., Magnani, J. W., Janssen, I., Hollenberg, S. M., & El Khoudary, S. R. (2020). Arterial Stiffness Accelerates Within 1 Year of the Final Menstrual Period: The SWAN Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(4), 1001-1008.
- Santos-Parker, J. R., Strahler, T. R., Vorwald, V. M., Pierce, G. L., & Seals, D. R. (2017). Habitual aerobic exercise does not protect against micro- or macrovascular endothelial dysfunction in healthy estrogen-deficient postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology*, 122(1), 11-19.
- Shanmugan, S., & Epperson, C. N. (2014). Estrogen and the prefrontal cortex : Towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Human Brain Mapping*, 35(3), 847-865.
- Stamatelopoulos, K., Tsoltos, N., Armeni, E., Paschou, S. A., Augoulea, A., Kaparos, G., Rizos, D., Karagouni, I., Delialis, D., Ioannou, S., Apostolakis, M., Makrakis, E., & Lambrinouadaki, I. (2020). Physical activity is associated with lower arterial stiffness in normal-weight postmenopausal women. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 22(9), 1682-1690.
- Tanaka, H., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (1998). Absence of Age-Related Increase in Central Arterial Stiffness in Physically Active Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(1), 127-132.
- Thorin-Trescases, N., de Montgolfier, O., Pinçon, A., Raignault, A., Caland, L., Labbé, P., & Thorin, E. (2018). Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related

cognitive decline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 314(6), H1214-H1224.

- Townsend, R. R., Wilkinson, I. B., Schiffrin, E. L., Avolio, A. P., Chirinos, J. A., Cockcroft, J. R., Heffernan, K. S., Lakatta, E. G., McEniery, C. M., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Nichols, W. W., Urbina, E. M., Weber, T., & American Heart Association Council on Hypertension. (2015). Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness : A Scientific Statement From the American Heart Association, 66(3), 698-722.
- Weber, M., & Mapstone, M. (2009). Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause*, 16(4), 694-700.
- Wong, A., Figueroa, A., Son, W.-M., Chernykh, O., & Park, S.-Y. (2018). The effects of stair climbing on arterial stiffness, blood pressure, and leg strength in postmenopausal women with stage 2 hypertension: *Menopause*, 25(7), 731-737.
- World Health Organization. (1982). *Recherches sur la ménopause : Rapport*. OMS.
- Yau, S. Y., Li, A., Sun, X., Fontaine, C. J., Christie, B. R., & So, K.-F. (2016). Potential Biomarkers for Physical Exercise-Induced Brain Health. In M. Wang & F. A. Witzmann (Éds.), *Role of Biomarkers in Medicine*.

Table 1. Participant characteristics.

	Pre-menopause (n=16)	Post-menopause (n=14)	p value
Age (years)	48 ± 2	53 ± 2	<0.001
Education (years)	19 ± 3	19 ± 3	0.509
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 3.5	22.2 ± 2.8	0.187
Body mass (kg)	63.5 ± 9.7	59.9 ± 8.8	0.520
VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg)	35.8 ± 6.0	34.0 ± 6.1	0.184
Glycemia (mmol/L)	4.7 ± 0.3	5.1 ± 0.4	0.004
HbA1c (%)	5.1 ± 0.4	5.5 ± 0.2	0.003
Total cholesterol (mmol/L)	4.8 ± 0.7	6.2 ± 1.6	0.004
LDL-C (mmol/L)	2.5 ± 0.6	3.5 ± 1.3	0.010
HDL-C (mmol/L)	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.4	0.018
Triglycerides (mmol/L)	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.643
Estradiol (pmol/L)	267.0 ± 179.1	<36.7	<0.001
LH (U/L)	7.8 ± 8.1	29.3 ± 8.4	<0.001
FSH (U/L)	12.0 ± 13.3	82.8 ± 23.8	<0.001

Data are presented as mean ± SD. BMI, body mass index; C, cholesterol; VO<sub>2</sub>max, maximal oxygen consumption; HbA1c, hemoglobin A1c; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone. p value is for an independent samples t-test.

**Table 2: Neuropsychological variables**

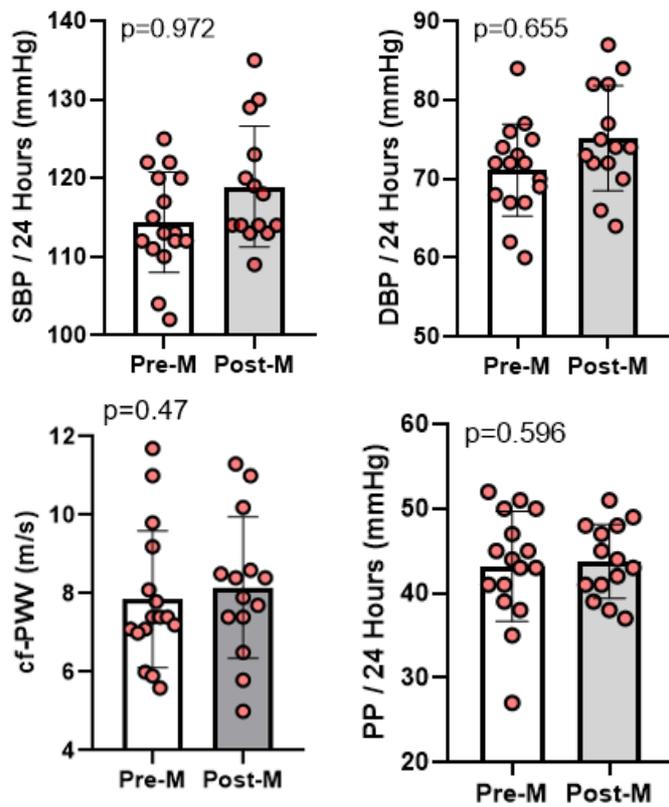
Neuropsychological Tests	Pre-menopause (n=16)	Post-menopause (n=14)	p value
MoCA (/30)	29 ± 1	28 ± 2	0.24
DSST	100 ± 0	100 ± 1	0.31
TMT A (s)	25.6 ± 6.1	27.0 ± 5.0	0.26
TMT B (s)	49.6 ± 9.7	53.0 ± 10.7	0.20
TMT (B-A) / A	1.00 ± 0.48	1.00 ± 0.44	0.9
EMPAN forward	5.5 ± 0.7	5.4 ± 1.2	0.26
EMPAN backward	4.2 ± 1.3	3.9 ± 1.3	0.07
<b>Stroop test - Accuracy (%)</b>			
Naming	99.0 ± 1.6	99.2 ± 1.3	0.24
Inhibition	99.2 ± 1.1	98.9 ± 1.5	0.63
Switching	92.0 ± 6.6	88.5 ± 13.4	0.70
<b>Stroop test - Reaction Time (ms)</b>			
Naming (N)	736 ± 113	743 ± 139	0.23
Inhibition (I)	775 ± 70	809 ± 137	0.46
Switching (S)	1096 ± 194	1201 ± 216	0.58
Stroop (I-N) / N	0.07 ± 0.11	0.10 ± 0.13	0.38
Stroop (S-I) / I	0.42 ± 0.23	0.50 ± 0.30	0.90
<b>N-BACK test – Accuracy (%)</b>			
1-BACK	96.4 ± 5.1	97.7 ± 2.7	0.34
2-BACK	90.0 ± 5.8	90.7 ± 7.3	0.96
3-BACK	83.9 ± 5.3	78.3 ± 12.2	<b>0.02</b>
<b>N-BACK - Reaction Time (ms)</b>			
1-BACK	785 ± 100	800 ± 100	0.70
2-BACK	950 ± 179	918 ± 139	0.45
3-BACK	1037 ± 262	1055 ± 224	0.81
N-BACK (2-1) / 1	0.22 ± 0.26	0.19 ± 0.17	0.51
N-BACK (3-2) / 2	0.09 ± 0.13	0.05 ± 0.37	0.58
<b>RAVLT</b>			
Rey 1-5 total words (/75)	60 ± 3	56 ± 8	0.39
Immediate recall (/15)	13 ± 1	13 ± 2	0.33
Delayed recall (/15)	13 ± 1	13 ± 2	0.52

Data are presented as mean ± SD. p value is for an ANCOVA with age as a covariate. *MoCA*,

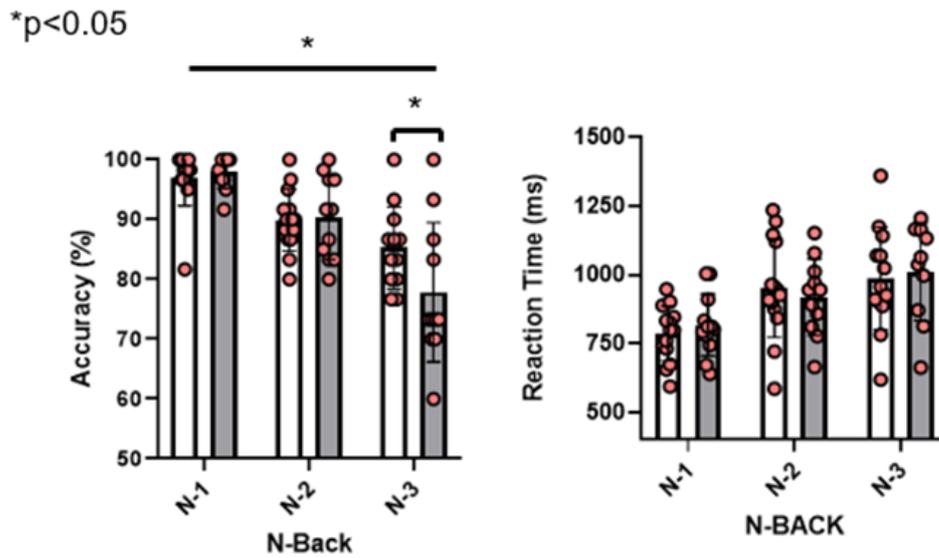
*Montreal Cognitive Assessment*; *DSST*, Digit Symbol Substitution Test. *TMT*: Trail Making

Test. *RAVLT*: Rey auditory verbal learning test.

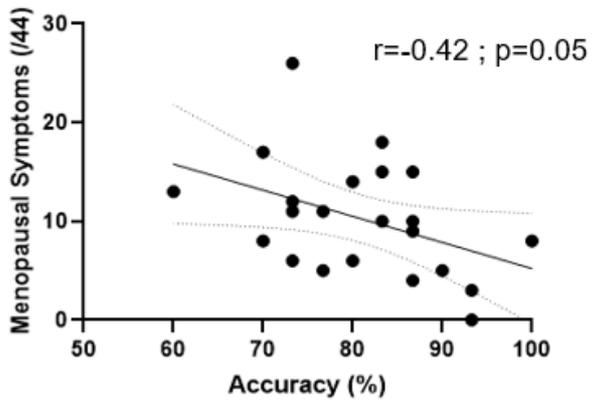
## FIGURES



**Figure 1: Blood pressure and central stiffness assessed in physically active pre- (Pre-M, white) and post- (Post-M, grey) menopausal females.** SBP, systolic blood pressure (top left panel); DBP, diastolic blood pressure (top right panel); cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity (bottom left panel); PP, pulse pressure (bottom right panel). Data are presented as mean  $\pm$  SD with individual values for 16 pre- and 14 post-menopausal females. p value is for an analysis of covariance with age as a covariate.



**Figure 2: NBACK accuracy (left panel) and reaction time (right panel) in physically active pre- (Pre-M, white) and post- (post-M, grey) menopausal females.** Data are presented as mean  $\pm$  SD with individual values for 16 pre- and 14 post-menopausal females. p value is for an analysis of covariance with age as a covariate.



**Figure 3: Relationship between accuracy in N-BACK test and total menopausal symptoms evaluated by the menopause rating scale, in pre- and post-menopausal females.** Dots show individual values for  $n=15$  (pre-menopause) and  $n = 14$  (post-menopause). Data were analyzed together in pre- and in post- menopausal females. Pearson correlation coefficient was used to examine the relationship between accuracy in N-BACK test and menopausal symptoms.

**PARTIE III.**  
**DISCUSSION GENERALE**

L'objectif de cette partie est de discuter les résultats obtenus dans cette thèse. Dans la première étude, les objectifs étaient de déterminer si les femmes physiquement actives présentaient une pression artérielle (1) et des mécanismes de régulation de la pression artérielle (2) préservés, tôt après la ménopause. Un objectif exploratoire était d'évaluer la relation entre la fonction endothéliale et les niveaux d'activité physique au sein de ces populations (3). Pour cela, nous avons émis les hypothèses suivantes : les femmes physiquement actives en début de ménopause présentent une pression artérielle (1) et des marqueurs de la santé vasculaire (2) (fonction endothéliale, rigidité artérielle, sensibilité du baroréflexe) préservés, par rapport aux femmes physiquement actives en préménopause tardive. Enfin, nous envisageons l'hypothèse qu'une corrélation positive existe entre les niveaux d'activité physique et la fonction endothéliale (3).

Dans la seconde étude les objectifs étaient de déterminer l'influence de la ménopause sur la pression artérielle, la rigidité artérielle et les fonctions cognitives chez des femmes physiquement actives (4). Puis nous avons investigué la relation entre les performances aux tests cognitifs et les symptômes de la ménopause au sein de ces populations (5). Nos hypothèses étaient que les femmes physiquement actives en début de ménopause ont une pression artérielle et une rigidité artérielle similaires (4) et une performance cognitive préservée (5) par rapport aux femmes physiquement actives en préménopause tardive.

Cette discussion générale sera présentée en trois parties.

## I. MENOPAUSE, ACTIVITE PHYSIQUE ET PRESSION ARTERIELLE

La pression artérielle est modifiée avec la ménopause (Staessen et al., 1989; Zanchetti et al., 2005) et l'effet de l'activité physique sur la pression artérielle des femmes ménopausées laisse entrevoir certaines contradictions dans les études transversales (Black et al., 2009; Pierce, Eskurza, et al., 2011; Santos-Parker et al., 2017) et longitudinales (Ammar, 2015; Jarrete et al., 2014; Khalid et al., 2013; Latosik et al., 2014; Moreau et al., 2001; Son et al., 2017). Ces différences dans les résultats résultent très probablement du fait que ces études regroupent des femmes pré- et post-ménopausées à des stades très variables de la ménopause (stade -4 de la classification STRAW vs. stade +2 STRAW) »

Selon les résultats de notre première étude, nous n'observons pas de différences significatives dans les valeurs de PAS et PAD moyennes sur 24 heures entre nos groupes de femmes pré- et post-ménopausées physiquement actives. Nous n'observons pas non plus de différences entre nos deux groupes sur les valeurs moyennes au cours de la nuit et de la journée. En nous concentrant à un stade relativement tôt de la ménopause et en réduisant l'écart d'âge entre les femmes pré et post-ménopausées, nous souhaitons évaluer les effets immédiats de la privation en œstrogènes sur la pression artérielle. Si nos résultats ne sont pas complètement comparables à ceux de *Santos Parker et al.* ils ont en commun le fait de regrouper des femmes post-ménopausées physiquement actives à un stade relativement précoce dans la ménopause, ( $\leq 6$  ans pour l'étude de Parker et 4 ans dans notre étude), ce qui correspond dans les deux cas au Stade +1 de la classification STRAW+10.

Par ailleurs, dans l'étude transversale de *Santos Parker et al.* les valeurs observées chez les femmes post-ménopausées physiquement actives étaient similaires à celles de femmes sédentaires pré-ménopausées qui étaient ~30 ans plus jeunes. Dans notre étude dimensionnée

pour évaluer les effets de la ménopause sur la pression artérielle, bien que nous n'ayons pas observé de différences statistiques de pressions artérielles entre nos deux groupes, les valeurs de PAS (~5 mmHg) et PAD (~4 mmHg) étaient légèrement plus élevées chez les femmes post-ménopausées, et ce, malgré des niveaux d'activité physique élevés. Nous ignorons si des différences de cette ampleur peuvent être considérées comme cliniquement significatives en augmentant le risque cardiovasculaire futur. Nous ignorons également si l'activité physique peut moduler l'augmentation de la pression artérielle liée à l'âge chez les femmes, comme cela a été observé chez les hommes (Liu et al., 2014). Cependant, dans une étude plus ancienne, lors d'une évaluation de la pression artérielle ambulatoire mesurée pendant péri-ménopause la transition ménopausique et sur une période de 5 ans, *Staessen et al.*, ont mis en avant une augmentation de la pression artérielle systolique d'environ 5mmHg/décennie de plus, chez les femmes post-ménopausées par rapport aux femmes pré-ménopausées (n=315 ; 30-70ans) (*Staessen et al.*, 1997). Nos résultats reflètent cette même différence chez une population plus active.

Enfin, dans notre évaluation de la pression artérielle sur 24 heures, nous avons cherché à savoir si l'adoption d'un mode de vie actif avait un effet sur les variations de pression artérielle la nuit. Dans notre population, nous n'avons pas constaté de différences dans la proportion de participantes classées « dippers » (n=5 pré- et n=4 postménopause) et « non dippers » (réduction inférieure à 10% de la pression artérielle journalière, durant la nuit) (n=11 pré- et n=10 postménopause). Il est généralement admis que les personnes « non dippers », c'est-à-dire qui maintiennent une pression artérielle élevée la nuit sont exposées à un plus grand risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire que les personnes « dippers », considérées comme ayant une baisse de la pression artérielle la nuit supérieure à 10% de la valeur journalière (*Kario et al.*, 1996). Cependant les effets spécifiques de la ménopause sur les variations circadiennes ne sont pas établis. Une étude a montré une corrélation négative entre l'âge de la ménopause chez

des personnes hypertendues et le taux de diminution de la pression artérielle systolique et diastolique la nuit, suggérant ainsi, que l'âge de la ménopause pourrait servir de facteur de risque chez les femmes ménopausées hypertendues (Su et al., 2018). Cependant, les mécanismes responsables de l'absence de chutes de la pression artérielle ne sont pas entièrement compris. Le système nerveux autonome et plus particulièrement le système nerveux sympathique pourraient avoir un effet sur la variation circadienne de la pression artérielle.

Avec cette approche, la pression artérielle sur 24 heures ne diffère pas entre les femmes physiquement actives en fin de pré-ménopause et celles physiquement actives en début de post-ménopause. Des études futures sont nécessaires pour déterminer si l'activité physique peut moduler les trajectoires de la pression artérielle avec le vieillissement après la ménopause chez les femmes.

#### **Ce que l'on sait déjà**

L'âge est un facteur confondant dans l'augmentation de la pression artérielle à la ménopause.  
La relation entre activité physique, ménopause et pression artérielle n'est pas concluante chez les femmes post-ménopausées.

#### **Ce que cette étude apporte**

En limitant nos critères d'âges (45-55 ans) nous limitons les effets délétères du vieillissement pour mettre en avant les effets spécifiques de la ménopause.  
La pression artérielle sur 24 heures ne diffère pas entre les femmes physiquement actives en fin de pré-ménopause et celles physiquement actives en début de post-ménopause.

## II. MENOPAUSE, ACTIVITE PHYSIQUE ET MECANISMES REGULATEURS.

Plusieurs facteurs déterminants contribuent à la régulation de la pression artérielle. Dans cette discussion, nous allons explorer trois de ces facteurs 1) La rigidité artérielle ; 2) La fonction endothéliale et 3) le baroréflexe.

### II.1. Rigidité artérielle

La ménopause accélère l'augmentation de la rigidité artérielle centrale liée à l'âge (Tanaka et al., 1998) et l'effet protecteur de l'activité physique a été préalablement constaté chez des femmes post-ménopausées dans des études transversales (Stamatelopoulos et al., 2020; Tanaka et al., 1998) et interventionnelles (Casey et al., 2007; Moreau, 2003; Wong et al., 2018). Nous avons observé que la VOPcf ne différait pas entre les groupes, ce qui suggère que les femmes physiquement actives peuvent limiter l'augmentation de la rigidité artérielle centrale associée à la péri-ménopause. Nos résultats étendent les observations précédentes à des femmes qui sont à un stade relativement plus précoce de la ménopause ( $\leq 5$  ans contre  $\sim 9$  ans dans les études précédentes).

L'absence de femmes physiquement inactives pré- et post-ménopausées dans notre étude ne nous permet pas de conclure quant aux effets bénéfiques de l'activité physique au sein de notre population. Cependant, les mécanismes selon lesquels l'activité physique régulière peut prévenir l'augmentation de la rigidité artérielle centrale a été discuté. Une possibilité est que la pression artérielle n'augmente pas autant avec l'âge chez les femmes physiquement actives. Dans cette présente étude, les femmes post-ménopausées actives ont montré des valeurs de PAS et PAD similaires à celles des femmes actives pré- ménopausées. Une autre possibilité est que l'activité physique régulière minimise les changements structurels de la paroi artérielle liés à l'âge. À cet égard, des études chez le rat ont notamment démontré que l'exercice en

endurance est associé à une teneur globale élevée en élastine et à une teneur réduite en calcium au niveau de l'aorte (Matsuda et al., 1993). Cependant, à notre connaissance, les mécanismes spécifiques selon lesquels l'activité physique ralentirait le développement de la rigidité artérielle n'est pas complètement élucidé chez les femmes ménopausées.

### II.2. Fonction endothéliale

Dans la littérature scientifique, la transition ménopausique est également associée à une diminution de la fonction endothéliale (mesurée par la FMD de l'artère brachiale) (Moreau, Hildreth, et al., 2012). Cependant, les effets bénéfiques de l'activité physique sur la fonction endothéliale ne sont systématiquement retrouvés à travers les études transversales (Pierce, Donato, et al., 2011; Santos-Parker et al., 2017) et interventionnelles (Akazawa et al., 2012; Moreau, Deane, et al., 2013; Pierce, Donato, et al., 2011; Yoshizawa et al., 2009).

Nos résultats montrent que la FMD brachiale ne diffèrent pas entre les femmes pré- et post-ménopausées, physiquement actives. Nos résultats sont difficiles à concilier avec ces observations antérieures. Notamment, les études transversales précédentes ont comparé la FMD de l'artère brachiale entre des femmes post-ménopausées tardives (6-10 ans) et des femmes pré-ménopausées relativement jeunes (18-36 ans) (Pierce, Eskurza, et al., 2011; Santos-Parker et al., 2017). Néanmoins, ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse (Gliemann & Hellsten, 2019) selon laquelle l'exercice aérobie peut être plus efficace pour améliorer la fonction endothéliale s'il est initié avant, ou peu après, le début de la ménopause plutôt que plusieurs années plus tard (5-10 ans).

### II.3. Baroréflexe

La sensibilité du baroréflexe diminue avec la ménopause comme en témoignent des valeurs plus faibles de sensibilité du baroréflexe cardiaque chez les femmes post-ménopausées

par rapport aux femmes pré-ménopausées (Barnes et al., 2012; Subhashri et al., 2021). Cependant les effets de l'activité physique restent peu étudiés. Nous n'avons pas observé une sensibilité du baroréflexe cardiaque statistiquement différente entre les groupes. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la taille limitée de l'échantillon. En effet, la sensibilité du baroréflexe cardiaque était, en moyenne, 8 ms/mmHg plus faible chez les femmes post-ménopausées. Dans une étude transversale récente (Subhashri et al., 2021), la sensibilité du baroréflexe cardiaque s'est avérée, en moyenne, 4 ms/mmHg plus faible chez les femmes post-ménopausées ( $48 \pm 3$  ans, <5 ans post-ménopausées) par rapport aux femmes pré-ménopausées ( $43 \pm 3$  ans). Si cela est confirmé par un échantillon de plus grande taille, la plus faible sensibilité du baroréflexe cardiaque observée dans le groupe de femmes ménopausées physiquement actives pourrait suggérer que l'activité physique n'empêche pas la réduction de la sensibilité du baroréflexe cardiaque associée à la transition vers la ménopause. Cela contraste avec les études transversales (Hunt et al., 2001; Monahan et al., 2000) et interventionnelles (Monahan et al., 2000; Okazaki et al., 2005) réalisées chez les hommes et démontrant que l'exercice aérobie module le déclin de la sensibilité du baroréflexe cardiaque lié à l'âge.

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que les femmes physiquement actives peuvent limiter le déclin de la fonction endothéliale, l'augmentation de la rigidité artérielle et l'altération du baroréflexe qui accompagnent la transition ménopausique. Le maintien de ces mécanismes pourrait contribuer à ralentir l'augmentation de la pression artérielle lors de la ménopause.

#### **Ce que l'on sait déjà**

L'activité physique a des effets bénéfiques sur la rigidité artérielle chez les femmes ménopausées.

Les effets de l'activité physique sur la fonction endothéliale et le baroréflexe ne sont pas concluants chez la femme ménopausée.

#### **Ce que cette étude apporte**

La fonction endothéliale, la rigidité artérielle et la sensibilité du baroréflexe cardiaque ne diffèrent pas entre les femmes physiquement actives en fin de pré-ménopause et celles physiquement actives en début de post-ménopause.

### **III. MENOPAUSE, ACTIVITE PHYSIQUE ET FONCTIONS COGNITIVES**

#### **III.1. Fonctions exécutives**

La ménopause est associée à une diminution de certaines fonctions cognitives (Berent-Spillson et al., 2012) parmi lesquelles les fonctions exécutives (Duff & Hampson, 2000). Nos résultats montrent que des femmes post-ménopausées physiquement actives ont des résultats aussi bons que leurs homologues pré-ménopausées aux tests évaluant les fonctions exécutives notamment pour les composantes d'inhibition et d'alternance. En revanche, elles ont des résultats significativement moins bons pour les tests évaluant la mémoire de travail.

Dans la littérature, certaines études ont examiné les effets des œstrogènes exogènes sur la mémoire de travail chez des femmes post-ménopausées et ont trouvé des avantages liés au traitement hormonal de substitution par rapport au placebo (Duff & Hampson, 2000; Keenan et al., 2001). Ainsi, les femmes post-ménopausées ne prenant pas d'hormonothérapie avaient de moins bons résultats aux tests évaluant la mémoire de travail que des femmes post-ménopausées sous hormonothérapie. Nos résultats sont difficilement comparables à ceux précédemment cités. En effet, dans ces études les femmes post-ménopausées étaient rendues à un stade tardif de la ménopause (environ 9 ans). Par ailleurs, ces études ne prenaient pas en compte le niveau d'activité physique des femmes. Nos résultats étendent donc ces résultats actuels à des femmes post-ménopausées, plus jeunes et physiquement actives.

En général, les études sur le vieillissement cognitif ont montré que les tâches de la mémoire de travail qui nécessitent une manipulation active de l'information comme c'est le cas de la mémoire de travail, sont celles qui sont les plus affectées avec l'âge. Plus concrètement, les données issues de méta-analyses montrent que les adultes plus âgés obtiennent de moins bons résultats que les jeunes adultes pour ces tâches (Bopp & Verhaeghen, 2005). Nous

n’observons pas de relation entre les marqueurs cardiovasculaires vasculaires testés indépendamment (PAS, PAD, PP et VOPcf) avec la performance de la mémoire de travail. Par conséquent, l’hypothèse vasculaire comme modulateur de la baisse de la performance de cette composante cognitive ne peut pas expliquer cette différence de performance entre les groupes. Cette différence pourrait cependant être expliquée par d’autres mécanismes hormonaux, incluant notamment l’hypothèse liée aux effets neuroprotecteurs des œstrogènes. Cependant, les effets des œstrogènes sur les corrélats neuronaux de la manipulation active des informations dans la mémoire de travail nécessitent encore d’être approfondis (Dumas et al., 2010). Ainsi, les études futures devraient chercher à comprendre les effets des œstrogènes sur les mécanismes sous-jacents, mis en jeu dans la manipulation de la mémoire de travail dans la mesure où ces mécanismes, étant plus sensibles avec l’âge, pourraient aussi être plus sensibles aux changements hormonaux de la ménopause.

## III.2. Les symptômes de la ménopause

Les symptômes vasomoteurs sont les symptômes les plus fréquents à la ménopause et affectent 50,3 % à 82,1 % (Dibonaventura et al., 2013; Reed et al., 2013) des femmes post-ménopausées. L’intensité et la durée de ces symptômes varient entre les femmes (Reed et al., 2013) et sont globalement associés à une augmentation du risque cardiovasculaire (Muka et al., 2016). Par ailleurs, il est relativement bien démontré que l’activité physique réduit les symptômes ménopausiques, et notamment les symptômes vasomoteurs (Bailey et al., 2016; Elavsky & McAuley, 2007). Nos résultats montrent une corrélation négative entre la mémoire de travail et la sévérité des symptômes de la ménopause chez nos groupes de femmes physiquement actives. Nos résultats semblent partiellement en accord avec ceux de la littérature. Une étude a précédemment montré que les symptômes vasomoteurs étaient liés au déclin cognitif (Regestein et al., 2015) tandis certains résultats ne montrent pas de relation entre

les troubles de la mémoire pendant la péri-ménopause et les performances aux tests neuropsychologiques (Weber & Mapstone, 2009). Cependant, dans ces études, le niveau d'activité physique des femmes n'est jamais rapporté. Nos résultats suggèrent que les femmes physiquement actives en début de ménopause ont des scores similaires pour les tests évaluant peuvent limiter le déclin de certaines fonctions cognitives qui accompagne la ménopause; cependant, avoir une mode vie actif ne permet pas limiter complètement les conséquences de la ménopause.

### III.3. Mémoire épisodique

La ménopause est associée à une augmentation des troubles de la mémoire (Greendale et al., 2010) et certaines données ont montré que les déficits de la mémoire épisodique verbale avant 50 ans pouvaient prédire des troubles cognitifs futurs chez des adultes de plus de 65 ans (Ferreira et al., 2015). En évaluant la mémoire épisodique, nous voulions explorer si la perte de mémoire rapportée, qui reflète une perturbation des processus d'apprentissage (encodage et récupération de l'information) est également observée chez les femmes physiquement actives. Nos résultats ont montré que ce n'est pas le cas, et que les femmes post-ménopausées physiquement actives ont des résultats similaires aux tests évaluant la mémoire épisodique par rapport aux femmes pré-ménopausées.

### III.4. Vitesse de traitement

La vitesse de traitement est l'un des plus forts prédicteurs de la performance dans les tâches cognitives chez les adultes (Salthouse & Ferrer-Caja, 2003) et il est reconnu que le vieillissement cognitif s'accompagne d'un ralentissement de la vitesse de traitement. Nos résultats montrent que les femmes post-ménopausées physiquement actives ont des résultats

similaires aux tests évaluant la vitesse de traitement par rapport aux femmes pré-ménopausées.

En ce qui concerne la littérature, des niveaux élevés de symptômes ménopausiques, y compris

des symptômes d'anxiété et de dépression, ont été associés à de moins bons résultats aux tests

de vitesse de traitement, après ajustement pour d'autres facteurs.

<b>Ce que l'on sait déjà</b>
Les fonctions exécutives et la vitesse de traitement déclinent avec le vieillissement.
L'augmentation du déclin cognitif peut être médiée par les marqueurs cardiovasculaires comme la pression artérielle et la rigidité artérielle.
La relation entre l'activité physique et les performances cognitives est peu étudiée chez les femmes dans les années qui suivent la ménopause.
<b>Ce que cette étude apporte</b>
Les femmes physiquement actives en début de ménopause ont un score plus faible aux tests évaluant la mémoire de travail comparativement aux femmes en fin de pré-ménopause et cette moins bonne performance n'est pas liée aux marqueurs de santé cardiovasculaire.
Les femmes physiquement actives ont des performances non différentes de celles des femmes pré-ménopausées pour les tests évaluant la vitesse de traitement, la mémoire épisodique, le contrôle inhibiteur et l'alternance.

## IV. LIMITES

L'interprétation des résultats de cette thèse doit tenir compte de certaines limites. Tout d'abord, nous avons utilisé une approche transversale et, par conséquent, les différences (ou l'absence de différences) entre les groupes peuvent ne pas être uniquement dues au statut ménopausique. Nous avons par exemple observé une glycémie plus élevée chez les femmes post-ménopausées, néanmoins, d'un point de vue clinique, les valeurs se situent dans la fourchette normo-glycémique. De plus, nous avons minimisé l'influence des variables de confusion potentielles telles que l'âge, la composition corporelle, le niveau d'activité physique et la condition physique.

Deuxièmement, malgré nos ambitions initiales, nous n'avons pas inclus de groupes de femmes sédentaires pré- et post-ménopausées. Cela nous aurait permis de déterminer plus directement et de façon indépendante les effets de la ménopause et d'un mode de vie physiquement actif sur les variables cardiovasculaires et cognitives évaluées dans notre étude. Par ailleurs, il est important de noter que les deux groupes de femmes étaient très actifs, dépassant de 3 à 4 fois l'objectif actuellement recommandé de 150 minutes d'activité physique modérée à intense par semaine. Notre population ne reflète pas la population générale.

Troisièmement, l'étude avait la puissance nécessaire pour détecter une taille d'effet estimée à 1,08 pour une différence potentielle de pression artérielle systolique entre les groupes. La taille de l'effet réel pour la différence de pression artérielle systolique ( $d=0,71$ ) et diastolique ( $d=0,61$ ) était inférieure à cette estimation. Il convient de noter que les valeurs moyennes de la pression artérielle systolique ( $\sim 5$  mmHg) et diastolique ( $\sim 4$  mmHg) sur 24 heures étaient plus élevées chez les femmes post-ménopausées. Néanmoins, les valeurs moyennes de la pression artérielle sont restées dans la plage normo-tendue chez les femmes ménopausées. Enfin, notre étude actuelle ne permet pas de déterminer si les différences moyennes observées sont indicatives d'une augmentation supplémentaire de la pression artérielle qui peut survenir avec

le vieillissement. Des études futures sont nécessaires pour déterminer si l'exercice physique module l'augmentation de la pression artérielle liée à l'âge chez les femmes, comme cela a été observé chez les hommes.

## V. IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVES

Ces dernières années, une grande attention a été portée aux effets inconsistants de l'activité physique sur la pression artérielle et sur les mécanismes régulateurs de la pression artérielle chez des femmes ménopausées. Il existe en revanche moins d'études qui se sont intéressées aux effets de l'activité physique sur la baisse des performances cognitives lors de la transition ménopausique. Cette thèse s'ajoute à ce domaine de recherche émergent en montrant que les femmes physiquement actives dans les premières années qui suivent la ménopause présentent des marqueurs de santé vasculaire (pression artérielle, fonction endothéliale, rigidité artérielle et sensibilité du baroréflexe cardiaque) et certaines fonctions cognitives non différentes de ceux de femmes physiquement actives en préménopause tardive. Notre approche transversale constitue la base d'études futures nécessaires pour déterminer les effets réels de l'activité physique chez des femmes ménopausées. Dans une approche transversale, l'ajout supplémentaire d'un groupe de femmes pré- et post-ménopausées physiquement inactives permettrait de confirmer les effets potentiellement bénéfiques de l'activité physique. Chez cette population. Une approche interventionnelle permettrait de déterminer si l'activité physique retarde simplement l'apparition des dysfonctions vasculaires et cognitives associées à la ménopause ou si elle peut avoir un effet protecteur à plus long terme. Une meilleure compréhension du lien entre le niveau d'activité physique et les changements neuro-cardiovasculaires associés avec la ménopause permettra d'améliorer la prise en charge thérapeutique des femmes et de minimiser leur risque de développer une maladie cardiovasculaire ou cognitive.

**PARTIE IV.**  
**CONCLUSION GENERALE**

L'activité physique et ses effets notamment hypotenseurs, apparaissent comme une stratégie non-pharmacologique de premier choix dans la prévention des MCV et des troubles cognitifs. Cependant, si les effets bénéfiques de l'activité physique sur la pression artérielle et sur ses mécanismes régulateurs ont été démontrés chez les hommes, ces effets sont aujourd'hui encore incertains chez les femmes ménopausées. Une meilleure compréhension du lien entre le niveau d'activité physique et les changements cardiovasculaires associés à la ménopause permettra de déterminer dans quelle mesure l'activité physique module les effets de la ménopause sur la régulation de la pression artérielle et minimise le risque de développer des MCV et des troubles cognitifs chez les femmes ménopausées. De tels résultats formeront la base d'études futures visant à optimiser la prescription de l'activité physique chez les femmes afin de prévenir les effets délétères de la ménopause sur la santé cardiovasculaire.

A travers cette thèse, nous avons essayé de comprendre les effets de la ménopause sur la pression artérielle, les mécanismes qui la régulent et les fonctions cognitives, chez des femmes en pré- (stade -3 de la classification STRAW+10) et post- (stade +1 de la classification STRAW+10) ménopause, physiquement actives.

Dans une première étude portant sur la comparaison de la pression artérielle et de ses mécanismes régulateurs, nous avons vu que les femmes post-ménopausées physiquement actives ont des valeurs de pressions artérielles sur 24 heures non différentes de celles des femmes pré-ménopausées physiquement actives. Les femmes post-ménopausées ont également des valeurs de la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale, de la rigidité artérielle et de la sensibilité du baroréflexe cardiaque non différentes de celles de leurs homologues pré-ménopausées.

## **Partie IV - Conclusion générale**

Dans une deuxième étude axée sur la relation entre la rigidité artérielle et les fonctions cognitives, nous avons vu que les femmes post-ménopausées physiquement actives ont des scores similaires aux tests évaluant les fonctions exécutives notamment pour les composantes d'inhibition et d'alternance. En revanche, elles ont des scores significativement plus faibles pour les tests évaluant la mémoire de travail. Cependant, la rigidité artérielle ne semble pas être un médiateur dans cette relation. Par ailleurs, nous avons constaté que la performance aux tests de mémoire de travail corrélait négativement avec les symptômes vasomoteurs. La conception de cette étude ne permet pas de déterminer si ces différences cognitives sont révélatrices d'altérations plus importantes de la fonction cognitive qui pourraient se manifester avec le vieillissement.

Enfin, des études futures sont nécessaires pour déterminer si des niveaux élevés d'activité physique permettraient de retarder l'apparition d'altérations cardiovasculaires et cognitives associées à la transition ménopausique ou s'ils peuvent avoir un effet protecteur à plus long terme.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aadland, E., Solbraa, A. K., Resaland, G. K., Steene-Johannessen, J., Edvardsen, E., Hansen, B. H., & Anderssen, S. A. (2017). Reference values for and cross-validation of time to exhaustion on a modified Balke protocol in Norwegian men and women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27(11), 1248-1257.
  
- Abildgaard, J., Tingstedt, J., Zhao, Y., Hartling, H. J., Pedersen, A. T., Lindegaard, B., & Dam Nielsen, S. (2020). Increased systemic inflammation and altered distribution of T-cell subsets in postmenopausal women. *PloS One*, 15(6), e0235174.
  
- Akazawa, N., Choi, Y., Miyaki, A., Tanabe, Y., Sugawara, J., Ajisaka, R., & Maeda, S. (2012). Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women. *Nutrition Research*, 32(10), 795-799.
  
- Alexander, B. T., Cockrell, K. L., Rinewalt, A. N., Herrington, J. N., & Granger, J. P. (2001). Enhanced renal expression of preproendothelin mRNA during chronic angiotensin II hypertension. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 280(5), R1388-R1392.
  
- Ammar, T. (2015). Effects of aerobic exercise on blood pressure and lipids in overweight hypertensive postmenopausal women. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 11(3), 145-150.
  
- Anagnostis, P., Theocharis, P., Lallas, K., Konstantis, G., Mastrogiannis, K., Bosdou, J. K., Lambrinoukaki, I., Stevenson, J. C., & Goulis, D. G. (2020). Early menopause is associated with increased risk of arterial hypertension : A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 135, 74-79.
  
- Anderson, T. J., Uehata, A., Gerhard, M. D., Meredith, I. T., Knab, S., Delagrang, D., Lieberman, E. H., Ganz, P., Creager, M. A., & Yeung, A. C. (1995). Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*, 26(5), 1235-1241.
  
- Aronow, W. S. (2017). Hypertension and cognitive impairment. *Annals of Translational Medicine*, 5(12), 259-259.
  
- Axelrod, B. N., & Ryan, J. J. (2000). Prorating Wechsler Adult Intelligence Scale-III summary scores. *Journal of Clinical Psychology*, 56(6), 807-811.
  
- Azizian, H., Khaksari, M., Asadikaram, G., Esmailidehaj, M., & Shahrokhi, N. (2021). Progesterone eliminates 17 $\beta$ -estradiol-Mediated cardioprotection against diabetic cardiovascular dysfunction in ovariectomized rats. *Biomedical Journal*, 44(4), 461-470.
  
- Bacon, J. L. (2017). The Menopausal Transition. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 44(2), 285-296.
  
- Bailey, T. G., Cable, N. T., Aziz, N., Dobson, R., Sprung, V. S., Low, D. A., & Jones,

- H. (2016). Exercise training reduces the frequency of menopausal hot flushes by improving thermoregulatory control: *Menopause*, 23(7), 708-718.
- Banich, M. T., Mackiewicz, K. L., Depue, B. E., Whitmer, A. J., Miller, G. A., & Heller, W. (2009). Cognitive control mechanisms, emotion and memory : A neural perspective with implications for psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(5), 613-630.
  - Barnes, J. N., Hart, E. C., Curry, T. B., Nicholson, W. T., Eisenach, J. H., Wallin, B. G., Charkoudian, N., & Joyner, M. J. (2014). Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*, 63(2), 303-308.
  - Barnes, J. N., Matzek, L. J., Charkoudian, N., Joyner, M. J., Curry, T. B., & Hart, E. C. (2012). Association of Cardiac Baroreflex Sensitivity with Blood Pressure Transients : Influence of Sex and Menopausal Status. *Frontiers in Physiology*, 3.
  - Barrett-Connor, E. (2013). Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(2), 186-191.
  - Beavers, K. M., Ambrosius, W. T., Nicklas, B. J., & Rejeski, W. J. (2013). Independent and Combined Effects of Physical Activity and Weight Loss on Inflammatory Biomarkers in Overweight and Obese Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(7), 1089-1094.
  - Berent-Spillson, A., Persad, C. C., Love, T., Sowers, M., Randolph, J. F., Zubieta, J.-K., & Smith, Y. R. (2012). Hormonal environment affects cognition independent of age during the menopause transition. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(9), E1686-1694.
  - Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults : Effects of cognitive training and physical exercise: Cognitive plasticity in older adults. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337(1), 1-6.
  - Black, M. A., Cable, N. T., Thijssen, D. H. J., & Green, D. J. (2009). Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 297(3), H1109-H1116.
  - Black, M. A., Green, D. J., & Cable, N. T. (2008). Exercise prevents age-related decline in nitric-oxide-mediated vasodilator function in cutaneous microvessels : Nitric oxide, ageing and exercise. *The Journal of Physiology*, 586(14), 3511-3524.
  - Block, E. (1952). Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta Anatomica*, 14(1-2), 108-123.
  - Bohnen, N., Twijnstra, A., & Jolles, J. (1992). Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85(2), 116-121.
  - Bopp, K. L., & Verhaeghen, P. (2005). Aging and verbal memory span : A meta-

analysis. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 60(5), P223-233.

- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*, 1(5), 2277-2281.
- Brinton, R. D. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits : Predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(4), 212-222.
- Brinton, R. D., Yao, J., Yin, F., Mack, W. J., & Cadenas, E. (2015). Perimenopause as a neurological transition state. *Nature Reviews. Endocrinology*, 11(7), 393-405.
- Bucur, B., Madden, D. J., Spaniol, J., Provenzale, J. M., Cabeza, R., White, L. E., & Huettel, S. A. (2008). Age-related slowing of memory retrieval : Contributions of perceptual speed and cerebral white matter integrity. *Neurobiology of Aging*, 29(7), 1070-1079.
- Casey, D. P., Pierce, G. L., Howe, K. S., Mering, M. C., & Braith, R. W. (2007). Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women. *European Journal of Applied Physiology*, 100(4), 403-408.
- Casiglia, E., d'Este, D., Ginocchio, G., Colangeli, G., Onesto, C., Tramontin, P., Ambrosio, G. B., & Pessina, A. C. (1996). Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile : A 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *Journal of Hypertension*, 14(6), 729-736.
- Cautres, T. (2012). *RIGIDITE ARTERIELLE ET PONTAGES AORTO-CORONAIRES*. Limoges.
- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Spiegelhalter, D. J., Georgakopoulos, D., Robinson, J., & Deanfield, J. E. (1994). Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *Journal of the American College of Cardiology*, 24(2), 471-476.
- Chagas, E. F. B., Bonfim, M. R., Turi, B. C., Brondino, N. C. M., & Monteiro, H. L. (2017). Effect of Moderate-Intensity Exercise on Inflammatory Markers Among Postmenopausal Women. *Journal of Physical Activity & Health*, 14(6), 479-485.
- Cifkova, R., Pitha, J., Lejskova, M., Lanska, V., & Zecova, S. (2008). Blood pressure around the menopause : A population study. *Journal of Hypertension*, 26(10), 1976-1982.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness Effects on the Cognitive Function of Older Adults : A Meta-Analytic Study. *Psychological Science*, 14(2), 125-130.
- Collier, S. R., Sandberg, K., Moody, A. M., Frechette, V., Curry, C. D., Ji, H., Gowdar, R., Chaudhuri, D., & Meucci, M. (2015). Reduction of plasma aldosterone and arterial stiffness in obese pre- and stage1 hypertensive subjects after aerobic exercise. *Journal*

- of Human Hypertension*, 29(1), 53-57.
- Collins, A., & Koechlin, E. (2012). Reasoning, learning, and creativity : Frontal lobe function and human decision-making. *PLoS Biology*, 10(3), e1001293.
  - Collins, B. C., Arpke, R. W., Larson, A. A., Baumann, C. W., Xie, N., Cabelka, C. A., Nash, N. L., Juppi, H.-K., Laakkonen, E. K., Sipilä, S., Kovanen, V., Spangenburg, E. E., Kyba, M., & Lowe, D. A. (2019). Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Reports*, 28(2), 368-381.e6.
  - Cook, J. N., DeVan, A. E., Schleifer, J. L., Anton, M. M., Cortez-Cooper, M. Y., & Tanaka, H. (2006). Arterial compliance of rowers : Implications for combined aerobic and strength training on arterial elasticity. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 290(4), H1596-1600.
  - Cooper, L. L., Woodard, T., Sigurdsson, S., van Buchem, M. A., Torjesen, A. A., Inker, L. A., Aspelund, T., Eiriksdottir, G., Harris, T. B., Gudnason, V., Launer, L. J., & Mitchell, G. F. (2016). Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension*, 67(1), 176-182.
  - Corrigan, J. D., & Hinkeldey, N. S. (1987). Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 43(4), 402-409.
  - Coutinho, T. (2014). Arterial Stiffness and Its Clinical Implications in Women. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(7), 756-764.
  - Coylewright, M., Reckelhoff, J. F., & Ouyang, P. (2008). Menopause and Hypertension : An Age-Old Debate. *Hypertension*, 51(4), 952-959.
  - De Meersman, R. E., Zion, A. S., Giardina, E. G. V., Weir, J. P., Lieberman, J. S., & Downey, J. A. (1998). Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 274(5), H1539-H1544.
  - de Kraker, A. T., Kenemans, P., Smolders, R. G. V., Kroeks, M. V. A. M., & van der Mooren, M. J. (2009). Short-term effects of two continuous combined oestrogen–progestogen therapies on several cardiovascular risk markers in healthy postmenopausal women : A randomised controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 142(2), 139-144.
  - Delano-Wood, L., Bondi, M. W., Sacco, J., Abeles, N., Jak, A. J., Libon, D. J., & Bozoki, A. (2009). Heterogeneity in mild cognitive impairment : Differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(6), 906-914.
  - de Sousa, C. V., Sales, M. M., Rosa, T. S., Lewis, J. E., de Andrade, R. V., & Simões, H. G. (2017). The Antioxidant Effect of Exercise : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 47(2), 277-293.
  - DeSouza, C. A., Shapiro, L. F., Clevenger, C. M., Dinunno, F. A., Monahan, K. D.,

- Tanaka, H., & Seals, D. R. (2000). Regular Aerobic Exercise Prevents and Restores Age-Related Declines in Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Men. *Circulation*, *102*(12), 1351-1357. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.12.1351>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168.
  - Dibbets, P., Evers, E. A. T., Hurks, P. P. M., Bakker, K., & Jolles, J. (2010). Differential brain activation patterns in adult attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) associated with task switching. *Neuropsychology*, *24*(4), 413-423.
  - Dibonaventura, M. D., Chandran, A., Hsu, M.-A., & Bushmakina, A. (2013). Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *International Journal of Women's Health*, *5*, 261-269.
  - Dionne, I. J., Kinaman, K. A., & Poehlman, E. T. (2000). Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *4*(3), 156-161.
  - Doshi, S. B., & Agarwal, A. (2013). The role of oxidative stress in menopause. *Journal of Mid-Life Health*, *4*(3), 140-146.
  - Drobyshevsky, A., Baumann, S. B., & Schneider, W. (2006). A rapid fMRI task battery for mapping of visual, motor, cognitive, and emotional function. *NeuroImage*, *31*(2), 732-744.
  - Duff, S. J., & Hampson, E. (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Hormones and Behavior*, *38*(4), 262-276.
  - Dumas, J. A., Kutz, A. M., Naylor, M. R., Johnson, J. V., & Newhouse, P. A. (2010). Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Hormones and Behavior*, *58*(5), 929-935.
  - Dutoit, A. P., Hart, E. C., Charkoudian, N., Wallin, B. G., Curry, T. B., & Joyner, M. J. (2010). Cardiac baroreflex sensitivity is not correlated to sympathetic baroreflex sensitivity within healthy, young humans. *Hypertension* *56*(6), 1118-1123.
  - Egelund, J., Jørgensen, P. G., Mandrup, C. M., Fritz-Hansen, T., Stallknecht, B., Bangsbo, J., Nyberg, M., & Hellsten, Y. (2017). Cardiac Adaptations to High-Intensity Aerobic Training in Premenopausal and Recent Postmenopausal Women: The Copenhagen Women Study. *Journal of the American Heart Association*, *6*(8), e005469.
  - El Khoudary, S. R. (2017). Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause : A narrative review. *Maturitas*, *104*, 44-53.
  - El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., Limacher, M. C., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Allison, M. A., & American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. (2020). Menopause

Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(25), e506-e532.

- 
- Elavsky, S., & McAuley, E. (2007). Physical activity and mental health outcomes during menopause: A randomized controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, 33(2), 132-142.
- Endlich, P. W., Claudio, E. R. G., Lima, L. C. F., Ribeiro Júnior, R. F., Peluso, A. A. B., Stefanon, I., Bissoli, N. S., Lemos, V. S., Santos, R. A. S. dos, & Abreu, G. R. de. (2017). Exercise modulates the aortic renin-angiotensin system independently of estrogen therapy in ovariectomized hypertensive rats. *Peptides*, 87, 41-49.
- Epperson, C. N., Sammel, M. D., & Freeman, E. W. (2013). Menopause effects on verbal memory: Findings from a longitudinal community cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(9), 3829-3838.
- Esler, M. (2000). The sympathetic system and hypertension\*1. *American Journal of Hypertension*, 13(6), S99-S105.
- Faria, C. de A., Alves, H. V. D., & Charchat-Fichman, H. (2015). The most frequently used tests for assessing executive functions in aging. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(2), 149-155.
- Ferreira, D., Correia, R., Nieto, A., Machado, A., Molina, Y., & Barroso, J. (2015). Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. *Psicothema*, 27(3), 216-222.
- Fleenor, B. S., Marshall, K. D., Durrant, J. R., Lesniewski, L. A., & Seals, D. R. (2010). Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor- $\beta$ 1-related changes in adventitial collagen: Reversal by aerobic exercise. *The Journal of Physiology*, 588(Pt 20), 3971-3982.
- Forte, G., & Casagrande, M. (2020). Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance in Aging: A Systematic Review. *Brain Sciences*, 10(12), E919.
- Forte, G., De Pascalis, V., Favieri, F., & Casagrande, M. (2019). Effects of Blood Pressure on Cognitive Performance: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), E34.
- Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., Woolcott, C. G., Wang, Q., Stanczyk, F. Z., McTiernan, A., Jones, C. A., Irwin, M. L., Yasui, Y., & Courneya, K. S. (2012). Inflammatory Marker Changes in a Yearlong Randomized Exercise Intervention Trial among Postmenopausal Women. *Cancer Prevention Research*, 5(1), 98-108.
- Fritz, M. A., & Speroff, L. (2011). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (8th ed). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Fu, Q., & Ogoh, S. (2019). Sex differences in baroreflex function in health and disease.

*The Journal of Physiological Sciences*, 69(6), 851-859.

- Fu, Q., Shook, R. P., Okazaki, K., Hastings, J. L., Shibata, S., Conner, C. L., Palmer, M. D., & Levine, B. D. (2006). Vasomotor sympathetic neural control is maintained during sustained upright posture in humans. *The Journal of Physiology*, 577(Pt 2), 679-687.
- Fuh, J.-L., Wang, S.-J., Lee, S.-J., Lu, S.-R., & Juang, K.-D. (2006). A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*, 53(4), 447-453.
- Gavin, K. M., Seals, D. R., Silver, A. E., & Moreau, K. L. (2009). Vascular Endothelial Estrogen Receptor  $\alpha$  Is Modulated by Estrogen Status and Related to Endothelial Function and Endothelial Nitric Oxide Synthase in Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9), 3513-3520.
- Genazzani, A. R., Pluchino, N., Luisi, S., & Luisi, M. (2007). Estrogen, cognition and female ageing. *Human Reproduction Update*, 13(2), 175-187.
- Giuliani, N., Sansoni, P., Girasole, G., Vescovini, R., Passeri, G., Passeri, M., & Pedrazzoni, M. (2001). Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. *Experimental Gerontology*, 36(3), 547-557.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise : Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews. Immunology*, 11(9), 607-615.
- Gliemann, L., & Hellsten, Y. (2019). The exercise timing hypothesis - Can exercise training compensate for the reduction in blood vessel function after menopause if timed right? *The Journal of Physiology*.
- Goessler, K., Polito, M., & Cornelissen, V. A. (2016). Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy individuals : A systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research*, 39(3), 119-126.
- Goit, R. K., & Ansari, A. H. (2016). Reduced parasympathetic tone in newly diagnosed essential hypertension. *Indian Heart Journal*, 68(2), 153-157.
- Gold, E. B., Sternfeld, B., Kelsey, J. L., Brown, C., Mouton, C., Reame, N., Salamone, L., & Stellato, R. (2000). Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *American Journal of Epidemiology*, 152(5), 463-473.
- Grady, D., Rubin, S. M., Petitti, D. B., Fox, C. S., Black, D., Ettinger, B., Ernster, V. L., & Cummings, S. R. (1992). Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine*, 117(12), 1016-1037.

- Graham, J. D., & Clarke, C. L. (1997). Physiological Action of Progesterone in Target Tissues\*. *Endocrine Reviews*, 18(4), 502-519.
- Greendale, G. A., Huang, M.-H., Wight, R. G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N. E., Johnston, J., & Karlamangla, A. S. (2009). Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*, 72(21), 1850-1857.
- Greendale, G. A., Karlamangla, A. S., & Maki, P. M. (2020). The Menopause Transition and Cognition. *JAMA*, 323(15), 1495-1496.
- Greendale, G. A., Wight, R. G., Huang, M. H., Avis, N., Gold, E. B., Joffe, H., Seeman, T., Vuge, M., & Karlamangla, A. S. (2010). Menopause-associated Symptoms and Cognitive Performance : Results From the Study of Women's Health Across the Nation. *American Journal of Epidemiology*, 171(11), 1214-1224.
- Greenlund, L. (2003). Sarcopenia—Consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*, 124(3), 287-299.
- Grigorova, M., & Sherwin, B. B. (2006). No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 9(3), 181-194.
- Groome, N. P., Illingworth, P. J., O'Brien, M., Pai, R., Rodger, F. E., Mather, J. P., & McNeilly, A. S. (1996). Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(4), 1401-1405.
- Gunning, M. N., Meun, C., van Rijn, B. B., Daan, N. M. P., Roeters van Lennep, J. E., Appelman, Y., Boersma, E., Hofstra, L., Fauser, C. G. K. M., Rueda-Ochoa, O. L., Ikram, M. A., Kavousi, M., Lambalk, C. B., Eijkemans, M. J. C., Laven, J. S. E., Fauser, B. C. J. M., & CREW consortium. (2020). The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency : A case-control study. *PloS One*, 15(3), e0229576.
- Guthrie, J. R., Dennerstein, L., & Dudley, E. C. (1999). Weight gain and the menopause : A 5-year prospective study. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 2(3), 205-211.
- Hampson, E. (1990). Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology*, 15(2), 97-111.
- Hampson, E. (2018). Estrogens, Aging, and Working Memory. *Current Psychiatry Reports*, 20(12), 109.
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., de Villiers, T. J., & STRAW 10 Collaborative Group. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 : Addressing the

- unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause (New York, N.Y.)*, 19(4), 387-395.
- Hart, E. C., Charkoudian, N., Wallin, B. G., Curry, T. B., Eisenach, J., & Joyner, M. J. (2011). Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation : The role of the  $\beta$ -adrenergic receptors: Vascular tone,  $\beta$ -adrenergic receptors and sympathetic activity. *The Journal of Physiology*, 589(21), 5285-5297.
  - Hashimoto, M., Akishita, M., Eto, M., Ishikawa, M., Kozaki, K., Toba, K., Sagara, Y., Taketani, Y., Orimo, H., & Ouchi, Y. (1995). Modulation of Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery by Sex and Menstrual Cycle. *Circulation*, 92(12), 3431-3435.
  - Head, G. A., Saigusa, T., & Mayorov, D. N. (2002). Angiotensin and baroreflex control of the circulation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, 35(9), 1047-1059.
  - Heinemann, K., Ruebig, A., Potthoff, P., Schneider, H. P. G., Strelow, F., Heinemann, L. A. J., & Do, M. T. (2004). The Menopause Rating Scale (MRS) scale : A methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2, 45. 5
  - Hellsten, Y., & Gliemann, L. (2018). Limb vascular function in women-Effects of female sex hormones and physical activity. *Translational Sports Medicine*, 1(1), 14-24.
  - Hildreth, K. L., Kohrt, W. M., & Moreau, K. L. (2014). Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition. *Menopause (New York, N.Y.)*, 21(6), 624-632.
  - Hissen, S. L., Sayed, K. E., Macefield, V. G., Brown, R., & Taylor, C. E. (2018). The Stability and Repeatability of Spontaneous Sympathetic Baroreflex Sensitivity in Healthy Young Individuals. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 403.
  - Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., Li, Y., Feng, M., Dustin, L., Kono, N., Stanczyk, F. Z., Selzer, R. H., Azen, S. P., & ELITE Research Group. (2016). Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *The New England Journal of Medicine*, 374(13), 1221-1231.
  - Hornig, B., Landmesser, U., Kohler, C., Ahlersmann, D., Spiekermann, S., Christoph, A., Tatge, H., & Drexler, H. (2001). Comparative effect of ace inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on bioavailability of nitric oxide in patients with coronary artery disease : Role of superoxide dismutase. *Circulation*, 103(6), 799-805.
  - Huikuri, H. V., Pikkujämsä, S. M., Airaksinen, K. E., Ikäheimo, M. J., Rantala, A. O., Kauma, H., Lilja, M., & Kesäniemi, Y. A. (1996). Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*, 94(2), 122-125.
  - Hunt, B. E., Farquhar, W. B., & Taylor, J. A. (2001). Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovagal baroreflex function in older, physically active men? *Circulation*, 103(20), 2424-2427.

- Ieamtairat, P., Soontrapa, S., Kaewrudee, S., Promsorn, J., Takong, W., & Somboonporn, W. (2019). Difference in carotid intima-media thickness between pre and postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 26(1), 39-44.
- Isacco, L., Ennequin, G., & Boisseau, N. (2021). Influence of the different hormonal status changes during their life on fat mass localisation in women : A narrative review. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 1-6.
- Iulita, M. F., Noriega de la Colina, A., & Girouard, H. (2018). Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia : Confounding factor or real risk? *Journal of Neurochemistry*, 144(5), 527-548.
- Jarrete, A. P., Novais, I. P., Nunes, H. A., Puga, G. M., Delbin, M. A., & Zanesco, A. (2014). Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 1(3), 108-114.
- Ji, H., Kim, A., Ebinger, J. E., Niiranen, T. J., Claggett, B. L., Bairey Merz, C. N., & Cheng, S. (2020). Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiology*, 5(3), 19-26.
- Jiang, C., Wang, J., Li, X., Liu, C., Chen, N., & Hao, Y. (2009). Progesterone exerts neuroprotective effects by inhibiting inflammatory response after stroke. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, 58(9), 619-624.
- Joyner, M. J., Wallin, B. G., & Charkoudian, N. (2016). Sex differences and blood pressure regulation in humans : Sex differences and human blood pressure. *Experimental Physiology*, 101(3), 349-355.
- Kalmijn, S., Launer, L. J., Stolk, R. P., de Jong, F. H., Pols, H. A., Hofman, A., Breteler, M. M., & Lamberts, S. W. (1998). A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(10), 3487-3492.
- Kane, M. J., Conway, A. R. A., Miura, T. K., & Colflesh, G. J. H. (2007). Working memory, attention control, and the N-back task : A question of construct validity. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 33(3), 615-622.
- Karas, R. H., Patterson, B. L., & Mendelsohn, M. E. (1994). Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation*, 89(5), 1943-1950.
- Kario, K., Matsuo, T., Kobayashi, H., Imiya, M., Matsuo, M., & Shimada, K. (1996). Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 27(1), 130-135.

- Keaney, J. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., Wilson, P. W. F., Lipinska, I., Corey, D., Massaro, J. M., Sutherland, P., Vita, J. A., Benjamin, E. J., & Framingham Study. (2003). Obesity and systemic oxidative stress : Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(3), 434-439. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000058402.34138.11>
- Keenan, P. A., Ezzat, W. H., Ginsburg, K., & Moore, G. J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 577-590.
- Khalafi, M., Malandish, A., & Rosenkranz, S. K. (2021). The impact of exercise training on inflammatory markers in postmenopausal women : A systemic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology*, 150, 111398.
- Khalid, T., Nesreen, E., & Ramadhan, O. (2013). Effects of exercise training on postmenopausal hypertension : Implications on nitric oxide levels. *The Medical Journal of Malaysia*, 68(6), 459-464.
- Kim, B., & Kang, S. (2020). Regular Leisure-Time Physical Activity is Effective in Boosting Neurotrophic Factors and Alleviating Menopause Symptoms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), E8624.
- Kim, H. M., Park, J., Ryu, S. Y., & Kim, J. (2007). The Effect of Menopause on the Metabolic Syndrome Among Korean Women : The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care*, 30(3), 701-706.
- Kim, J.-E., Choi, J., Park, J., Lee, J.-K., Shin, A., Park, S. M., Kang, D., & Choi, J.-Y. (2019). Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas*, 121, 76-82.
- Klawitter, J., Hildreth, K. L., Christians, U., Kohrt, W. M., & Moreau, K. L. (2017). A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition. *Physiological Reports*, 5(17), e13409.
- Kling, J. M., Clarke, B. L., & Sandhu, N. P. (2014). Osteoporosis prevention, screening, and treatment : A review. *Journal of Women's Health (2002)*, 23(7), 563-572.
- Kneale, B. J., Chowienzyk, P. J., Brett, S. E., Coltart, D. J., & Ritter, J. M. (2000). Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(4), 1233-1238.
- La Rovere, M. T., Pinna, G. D., & Raczak, G. (2008). Baroreflex Sensitivity : Measurement and Clinical Implications. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 13(2), 191-207.
- Lam, K.-K., Lee, Y.-M., Hsiao, G., Chen, S.-Y., & Yen, M.-H. (2006). Estrogen therapy replenishes vascular tetrahydrobiopterin and reduces oxidative stress in ovariectomized rats. *Menopause (New York, N.Y.)*, 13(2), 294-302.
- Latosik, E., Zubrzycki, I. Z., Ossowski, Z., Bojke, O., Clarke, A., Wiacek, M., & Trabka, B. (2014). Physiological Responses Associated with Nordic-Walking Training

in Systolic Hypertensive Postmenopausal Women. *Journal of Human Kinetics*, 43(1), 185-190.

- Laucyte-Cibulskiene, A., Vickiene, A., Ryliskyte, L., Badariene, J., Rimsevicius, L., & Miglinas, M. (2019). Should we calculate arterial stiffness gradient in middle-aged women with increased cardiovascular risk? *Blood Pressure*, 28(3), 199-205.
- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P., & Benetos, A. (2001a). Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241.
- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P., & Benetos, A. (2001b). Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*, 37(5), 1236-1241.
- Leeuwenburgh, C., & Heinecke, J. W. (2001). Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medicinal Chemistry*, 8(7), 829-838.
- Ley, C. J., Lees, B., & Stevenson, J. C. (1992). Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(5), 950-954.
- Lima, R., Wofford, M., & Reckelhoff, J. F. (2012). Hypertension in Postmenopausal Women. *Current Hypertension Reports*, 14(3), 254-260.
- Lin, S. C., Yamate, T., Taguchi, Y., Borba, V. Z., Girasole, G., O'Brien, C. A., Bellido, T., Abe, E., & Manolagas, S. C. (1997). Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(8), 1980-1990.
- Liu, J., Sui, X., Lavie, C. J., Zhou, H., Park, Y.-M. M., Cai, B., Liu, J., & Blair, S. N. (2014). Effects of cardiorespiratory fitness on blood pressure trajectory with aging in a cohort of healthy men. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1245-1253.
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Graf, P., Beattie, B. L., Ashe, M. C., & Handy, T. C. (2010). Resistance training and executive functions: A 12-month randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 170(2), 170-178.
- Lohmeier, T. E. (2001). The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *American Journal of Hypertension*, 14(6 Pt 2), 147S-154S.
- Ludmer, P. L., Selwyn, A. P., Shook, T. L., Wayne, R. R., Mudge, G. H., Alexander, R. W., & Ganz, P. (1986). Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *The New England Journal of Medicine*, 315(17), 1046-1051.
- Luetters, C., Huang, M.-H., Seeman, T., Buckwalter, G., Meyer, P. M., Avis, N. E.,

- Sternfeld, B., Johnston, J. M., & Greendale, G. A. (2007). Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance : Cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *Journal of Women's Health* (2002), 16(3), 331-344.
- Luine, V. N. (2014). Estradiol and cognitive function : Past, present and future. *Hormones and Behavior*, 66(4), 602-618.
  - Macmahon, S. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease \*1Part 1, prolonged differences in blood pressure : Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet*, 335(8692), 765-774.
  - Maltais, M. L., Desroches, J., & Dionne, I. J. (2009). Changes in muscle mass and strength after menopause. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 9(4), 186-197.
  - Mancia, G., Grassi, G., Giannattasio, C., & Seravalle, G. (1999). Sympathetic Activation in the Pathogenesis of Hypertension and Progression of Organ Damage. *Hypertension*, 34(4), 724-728.
  - Manson, J. E., Greenland, P., LaCroix, A. Z., Stefanick, M. L., Mouton, C. P., Oberman, A., Perri, M. G., Sheps, D. S., Pettinger, M. B., & Siscovick, D. S. (2002). Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *The New England Journal of Medicine*, 347(10), 716-725.
  - Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2013). *Human anatomy & physiology* (9th ed). Pearson.
  - Martins-Pinge, M. C. (2011). Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system after aerobic exercise training. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44(9), 848-854.
  - Matsuda, M., Nosaka, T., Sato, M., & Ohshima, N. (1993). Effects of physical exercise on the elasticity and elastic components of the rat aorta. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 66(2), 122-126.
  - McCorry, L. K. (2007). Physiology of the autonomic nervous system. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 71(4), 78.
  - McEwen, B. (2002). Estrogen actions throughout the brain. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 357-384.
  - McEwen, B. S. (2001). Invited review : Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 91(6), 2785-2801.
  - Medina, D., Mehay, D., & Arnold, A. C. (2020). Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 30(5), 393-408.
  - Meiorow, D., & Nugent, D. (2001). The effects of radiotherapy and chemotherapy on

female reproduction. *Human Reproduction Update*, 7(6), 535-543.

- Messier, V., Rabasa-Lhoret, R., Barbat-Artigas, S., Elisha, B., Karelis, A. D., & Aubertin-Leheudre, M. (2011). Menopause and sarcopenia : A potential role for sex hormones. *Maturitas*, 68(4), 331-336.
- Miller, V. M., Black, D. M., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Cedars, M. I., Hodis, H. N., Lobo, R. A., Manson, J. E., Merriam, G. R., Naftolin, F., Santoro, N., Taylor, H. S., & Harman, S. M. (2009). Using basic science to design a clinical trial : Baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2(3), 228-239.
- Miller, V. M., & Duckles, S. P. (2008). Vascular actions of estrogens : Functional implications. *Pharmacological Reviews*, 60(2), 210-241.
- Miner, J. A., Martini, E. R., Smith, M. M., Brunt, V. E., Kaplan, P. F., Halliwill, J. R., & Minson, C. T. (2011). Short-term oral progesterone administration antagonizes the effect of transdermal estradiol on endothelium-dependent vasodilation in young healthy women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(4), H1716-H1722.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks : A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Monahan, K. D., Dinunno, F. A., Tanaka, H., Clevenger, C. M., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (2000). Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy men. *The Journal of Physiology*, 529(1), 263-271.
- Monteiro, R., Teixeira, D., & Calhau, C. (2014). Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2014, 615917.
- Mora, S., Cook, N., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Lee, I.-M. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events : Potential mediating mechanisms. *Circulation*, 116(19), 2110-2118.
- Moreau, K. (2003). Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovascular Research*, 57(3), 861-868.
- Moreau, K. L., Deane, K. D., Meditz, A. L., & Kohrt, W. M. (2013). Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 230(2), 390-396.
- Moreau, K. L., Degarmo, R., Langley, J., McMahon, C., Howley, E. T., Bassett, D. R., & Thompson, D. L. (2001). Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women: *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(11), 1825-1831.

- Moreau, K. L., DePaulis, A. R., Gavin, K. M., & Seals, D. R. (2007). Oxidative stress contributes to chronic leg vasoconstriction in estrogen-deficient postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology*, 102(3), 890-895.
- Moreau, K. L., Gavin, K. M., Plum, A. E., & Seals, D. R. (2005). Ascorbic Acid Selectively Improves Large Elastic Artery Compliance in Postmenopausal Women. *Hypertension*, 45(6), 1107-1112.
- Moreau, K. L., Hildreth, K. L., Klawitter, J., Blatchford, P., & Kohrt, W. M. (2020). Decline in endothelial function across the menopause transition in healthy women is related to decreased estradiol and increased oxidative stress. *GeroScience*, 42(6), 1699-1714.
- Moreau, K. L., Hildreth, K. L., Meditz, A. L., Deane, K. D., & Kohrt, W. M. (2012). Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), 4692-4700.
- Moreau, K. L., Meditz, A., Deane, K. D., & Kohrt, W. M. (2012). Tetrahydrobiopterin improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(5), H1211-H1218.
- Moreau, K. L., & Ozemek, C. (2017). Vascular Adaptations to Habitual Exercise in Older Adults : Time for the Sex Talk. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 45(2), 116-123.
- Moreau, K. L., Stauffer, B. L., Kohrt, W. M., & Seals, D. R. (2013). Essential Role of Estrogen for Improvements in Vascular Endothelial Function With Endurance Exercise in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(11), 4507-4515.
- Morgan, K. N., Derby, C. A., & Gleason, C. E. (2018). Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(4), 751-763.
- Muka, T., Oliver-Williams, C., Kunutsor, S., Laven, J. S. E., Fauser, B. C. J. M., Chowdhury, R., Kavousi, M., & Franco, O. H. (2016). Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiology*, 1(7), 767-776.
- Mukai, H., Kimoto, T., Hojo, Y., Kawato, S., Murakami, G., Higo, S., Hatanaka, Y., & Ogiue-Ikeda, M. (2010). Modulation of synaptic plasticity by brain estrogen in the hippocampus. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1800(10), 1030-1044.
- Muniyappa, R., Iantorno, M., & Quon, M. J. (2008). An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(3), 685-711, ix-x.

- Naftolin, F., Taylor, H. S., Karas, R., Brinton, E., Newman, I., Clarkson, T. B., Mendelsohn, M., Lobo, R. A., Judelson, D. R., Nachtigall, L. E., Heward, C. B., Hecht, H., Jaff, M. R., Harman, S. M., & Women's Health Initiative. (2004). The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertility and Sterility*, *81*(6), 1498-1501.
- Nagai, K., Akishita, M., Machida, A., Sonohara, K., Ohni, M., & Toba, K. (2004). Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in nonvascular dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *52*(6), 1037-1038.
- Naiberg, M. R., Newton, D. F., & Goldstein, B. I. (2016). Flow-Mediated Dilation and Neurocognition : Systematic Review and Future Directions. *Psychosomatic Medicine*, *78*(2), 192-207.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Natoli, A. K., Medley, T. L., Ahimastos, A. A., Drew, B. G., Thearle, D. J., Dilley, R. J., & Kingwell, B. A. (2005). Sex Steroids Modulate Human Aortic Smooth Muscle Cell Matrix Protein Deposition and Matrix Metalloproteinase Expression. *Hypertension*, *46*(5), 1129-1134.
- Nelson, H. D. (2008). Menopause. *Lancet (London, England)*, *371*(9614), 760-770.
- Nilsen, J., Irwin, R. W., Gallaher, T. K., & Brinton, R. D. (2007). Estradiol in vivo regulation of brain mitochondrial proteome. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(51), 14069-14077.
- Novella, S., Dantas, A. P., Hermenegildo, C., & Hellsten, Y. (2019). Regulatory Mechanisms of Estrogen on Vascular Ageing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*, 1-2.
- Novella, S., Dantas, A. P., Segarra, G., Medina, P., & Hermenegildo, C. (2012). Vascular Aging in Women : Is Estrogen the Fountain of Youth? *Frontiers in Physiology*, *3*.
- Nualnim, N., Barnes, J. N., Tarumi, T., Renzi, C. P., & Tanaka, H. (2011). Comparison of central artery elasticity in swimmers, runners, and the sedentary. *The American Journal of Cardiology*, *107*(5), 783-787.
- Nyberg, M., Egelund, J., Mandrup, C. M., Nielsen, M. B., Mogensen, A. S., Stallknecht, B., Bangsbo, J., & Hellsten, Y. (2016). Early Postmenopausal Phase Is Associated With Reduced Prostacyclin-Induced Vasodilation That Is Reversed by Exercise Training Novelty and Significance : The Copenhagen Women Study. *Hypertension*, *68*(4), 1011-1020.

- Nyberg, M., Seidelin, K., Andersen, T. R., Overby, N. N., Hellsten, Y., & Bangsbo, J. (2014). Biomarkers of vascular function in premenopausal and recent postmenopausal women of similar age : Effect of exercise training. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(7), R510-517.
- O'Donnell, E., Floras, J. S., & Harvey, P. J. (2014). Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 307(5), R498-R500.
- Ogola, B. O., Zimmerman, M. A., Clark, G. L., Abshire, C. M., Gentry, K. M., Miller, K. S., & Lindsey, S. H. (2018). New insights into arterial stiffening : Does sex matter? *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 315(5), H1073-H1087.
- Okazaki, K., Iwasaki, K., Prasad, A., Palmer, M. D., Martini, E. R., Fu, Q., Arbab-Zadeh, A., Zhang, R., & Levine, B. D. (2005). Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy seniors. *Journal of Applied Physiology*, 99(3), 1041-1049.
- Paolillo, F. R., Corazza, A. V., Borghi-Silva, A., Parizotto, N. A., Kurachi, C., & Bagnato, V. S. (2013). Infrared LED irradiation applied during high-intensity treadmill training improves maximal exercise tolerance in postmenopausal women : A 6-month longitudinal study. *Lasers in Medical Science*, 28(2), 415-422.
- Parati, G., Di Rienzo, M., Bertinieri, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Groppelli, A., Pedotti, A., Zanchetti, A., & Mancia, G. (1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 12(2), 214-222.
- Parker, B. A., Kalasky, M. J., & Proctor, D. N. (2010). Evidence for sex differences in cardiovascular aging and adaptive responses to physical activity. *European Journal of Applied Physiology*, 110(2), 235-246.
- Pertesi, S., Coughlan, G., Puthusseryppady, V., Morris, E., & Hornberger, M. (2019). Menopause, cognition and dementia – A review. *Post Reproductive Health*, 25(4), 200-206.
- Petrek, J. A., Naughton, M. J., Case, L. D., Paskett, E. D., Naftalis, E. Z., Singletary, S. E., & Sukumvanich, P. (2006). Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment : A prospective study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(7), 1045-1051.
- Pfeilschifter, J., Köditz, R., Pfohl, M., & Schatz, H. (2002). Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Reviews*, 23(1), 90-119.
- Phillips, S. M., & Sherwin, B. B. (1992). Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 17(5), 497-506.

- Pierce, G. L., Donato, A. J., LaRocca, T. J., Eskurza, I., Silver, A. E., & Seals, D. R. (2011). Habitually exercising older men do not demonstrate age-associated vascular endothelial oxidative stress. *Aging Cell*, *10*(6), 1032-1037.
- Pierce, G. L., Eskurza, I., Walker, A. E., Fay, T. N., & Seals, D. R. (2011). Sex-specific effects of habitual aerobic exercise on brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged and older adults. *Clinical Science*, *120*(1), 13-23.
- Piette, P. (2018). The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric*, *21*(4), 308-314.
- Portaluppi, F., Pansini, F., Manfredini, R., & Mollica, G. (1997). Relative influence of menopausal status, age, and body mass index on blood pressure, *29*(4), 976-979.
- Prime, D. D., Brosnihan, K. B., & Herrington, D. M. (2007). Effects of hormone therapy on blood pressure and the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Minerva Cardioangiologica*, *55*(4), 477-485.
- Prior, J. C. (1998). Perimenopause : The Complex Endocrinology of the Menopausal Transition. *Endocrine Reviews*, *19*(4), 397-428. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.4.0341>
- Reed, S. D., Lampe, J. W., Qu, C., Gundersen, G., Fuller, S., Copeland, W. K., & Newton, K. M. (2013). Self-reported menopausal symptoms in a racially diverse population and soy food consumption. *Maturitas*, *75*(2), 152-158.
- Regestein, Q., Friebely, J., & Schiff, I. (2015). How self-reported hot flashes may relate to affect, cognitive performance and sleep. *Maturitas*, *81*(4), 449-455.
- Ridker, P. M., Buring, J. E., Shih, J., Matias, M., & Hennekens, C. H. (1998). Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, *98*(8), 731-733.
- Rivera, C. M., Grossardt, B. R., Rhodes, D. J., Brown, R. D., Roger, V. L., Melton, L. J., & Rocca, W. A. (2009). Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause (New York, N.Y.)*, *16*(1), 15-23.
- Roesch, D. M., Tian, Y., Zheng, W., Shi, M., Verbalis, J. G., & Sandberg, K. (2000). Estradiol Attenuates Angiotensin-Induced Aldosterone Secretion in Ovariectomized Rats 1. *Endocrinology*, *141*(12), 4629-4636.
- Rosano, G. M. C., Vitale, C., Marazzi, G., & Volterrani, M. (2007). Menopause and cardiovascular disease : The evidence. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, *10 Suppl 1*, 19-24.
- Rosenberg, L., & Park, S. (2002). Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(7), 835-841.
- Rossi, R., Chiurlia, E., Nuzzo, A., Cioni, E., Origliani, G., & Modena, M. G. (2004). Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*, *44*(8),

1636-1640.

- Rossi, R., Nuzzo, A., Origliani, G., & Modena, M. G. (2008). Prognostic Role of Flow-Mediated Dilation and Cardiac Risk Factors in Post-Menopausal Women. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(10), 997-1002.
- Ryan, J. J., Sattler, J. M., & Lopez, S. J. (2000). Age effects on Wechsler Adult Intelligence Scale-III subtests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 15(4), 311-317.
- Salthouse, T. A., & Ferrer-Caja, E. (2003). What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables? *Psychology and Aging*, 18(1), 91-110.
- Samargandy, S., Matthews, K. A., Brooks, M. M., Barinas-Mitchell, E., Magnani, J. W., Janssen, I., Hollenberg, S. M., & El Khoudary, S. R. (2020). Arterial Stiffness Accelerates Within 1 Year of the Final Menstrual Period : The SWAN Heart Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40(4), 1001-1008.
- Santos, R. A. S., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System : Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, 98(1), 505-553.
- Santos-Parker, J. R., LaRocca, T. J., & Seals, D. R. (2014). Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Advances in Physiology Education*, 38(4), 296-307.
- Santos-Parker, J. R., Strahler, T. R., Vorwald, V. M., Pierce, G. L., & Seals, D. R. (2017). Habitual aerobic exercise does not protect against micro- or macrovascular endothelial dysfunction in healthy estrogen-deficient postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology*, 122(1), 11-19.
- Schunkert, H., Danser, A. H. J., Hense, H.-W., Derkx, F. H. M., Ku'rzinger, S., & Riegger, G. A. J. (1997). Effects of Estrogen Replacement Therapy on the Renin-Angiotensin System in Postmenopausal Women. *Circulation*, 95(1), 39-45.
- Scuteri, A., Tesauro, M., Appolloni, S., Preziosi, F., Brancati, A. M., & Volpe, M. (2007). Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *Journal of Hypertension*, 25(5), 1035-1040.
- Seals, D., Moreau, K., Gates, P., & Eskurza, I. (2006). Modulatory influences on ageing of the vasculature in healthy humans. *Experimental Gerontology*, 41(5), 501-507.
- Seals, D. R., Jablonski, K. L., & Donato, A. J. (2011). Aging and vascular endothelial function in humans. *Clinical Science*, 120(9), 357-375.
- Seals, D. R., Kaplon, R. E., Gioscia-Ryan, R. A., & LaRocca, T. J. (2014). You're Only as Old as Your Arteries : Translational Strategies for Preserving Vascular Endothelial

Function with Aging. *Physiology*, 29(4), 250-264.

- Seals, D. R., Stevenson, E. T., Jones, P. P., DeSouza, C. A., Tanaka, H., & (With the Technical Assistance of Cyndi Long and Mary Jo Reiling). (1999). Lack of age-associated elevations in 24-h systolic and pulse pressures in women who exercise regularly. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 277(3), H947-H955.
- Seals, D. R., Walker, A. E., Pierce, G. L., & Lesniewski, L. A. (2009). Habitual exercise and vascular ageing : Habitual exercise and vascular ageing. *The Journal of Physiology*, 587(23), 5541-5549.
- Seo, D.-I., Jun, T.-W., Park, K.-S., Chang, H., So, W.-Y., & Song, W. (2010). 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 20(1), 21-26.
- Serviente, C., & Witkowski, S. (2019). Follicle-stimulating hormone, but not cardiorespiratory fitness, is associated with flow-mediated dilation with advancing menopausal stage. *Menopause (New York, N.Y.)*, 26(5), 531-539.
- Sherwin, B. B. (2012). Estrogen and cognitive functioning in women : Lessons we have learned. *Behavioral Neuroscience*, 126(1), 123-127.
- Sherwin, B. B., & Tulandi, T. (1996). « Add-back » estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(7), 2545-2549.
- Sierra, C. (2004). Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients\*1. *American Journal of Hypertension*, 17(6), 529-534.
- Signorelli, S. S., Neri, S., Sciacchitano, S., Pino, L. D., Costa, M. P., Marchese, G., Celotta, G., Cassibba, N., Pennisi, G., & Caschetto, S. (2006). Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*, 53(1), 77-82.
- Silva Jr., S. D., Zampieri, T. T., Ruggeri, A., Ceroni, A., Aragão, D. S., Fernandes, F. B., Casarini, D. E., & Michelini, L. C. (2015). Downregulation of the Vascular Renin-Angiotensin System by Aerobic Training – Focus on the Balance Between Vasoconstrictor and Vasodilator Axes –. *Circulation Journal*, 79(6), 1372-1380.
- Sims, S. T., & Heather, A. K. (2018). Myths and Methodologies : Reducing scientific design ambiguity in studies comparing sexes and/or menstrual cycle phases. *Experimental Physiology*, 103(10), 1309-1317.
- Singer, J., Trollor, J. N., Baune, B. T., Sachdev, P. S., & Smith, E. (2014). Arterial stiffness, the brain and cognition : A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 15, 16-27.

- Smarr, K. L., & Keefer, A. L. (2011). Measures of depression and depressive symptoms : Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care & Research*, 63 Suppl 11, S454-466.
- Snowdon, D. A. (1997). Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer DiseaseThe Nun Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 277(10), 813.
- Sofi, F., Capalbo, A., Marcucci, R., Gori, A. M., Fedi, S., Macchi, C., Casini, A., Surrenti, C., Abbate, R., & Gensini, G. F. (2007). Leisure time but not occupational physical activity significantly affects cardiovascular risk factors in an adult population. *European Journal of Clinical Investigation*, 37(12), 947-953.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline : A meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 107-117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x>
- Somani, Y. B., Pawelczyk, J. A., De Souza, M. J., Kris-Etherton, P. M., & Proctor, D. N. (2019). Aging women and their endothelium : Probing the relative role of estrogen on vasodilator function. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 317(2), H395-H404.
- Son, M. K., Lim, N.-K., Lim, J.-Y., Cho, J., Chang, Y., Ryu, S., Cho, M.-C., & Park, H.-Y. (2015). Difference in blood pressure between early and late menopausal transition was significant in healthy Korean women. *BMC Women's Health*, 15(1).
- Son, W.-M., Sung, K.-D., Cho, J.-M., & Park, S.-Y. (2017). Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension: *Menopause*, 24(3), 262-268.
- Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). Executive summary : Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*, 76(5), 874-878.
- Spinelli, S., Vasa, R. A., Joel, S., Nelson, T. E., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2011). Variability in post-error behavioral adjustment is associated with functional abnormalities in the temporal cortex in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 52(7), 808-816.
- Staessen, J. A., Ginocchio, G., Thijs, L., & Fagard, R. (1997). Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *Journal of Human Hypertension*, 11(8), 507-514.
- Staessen, J., Bulpitt, C. J., Fagard, R., Lijnen, P., & Amery, A. (1989). The influence of menopause on blood pressure. *Journal of Human Hypertension*, 3(6), 427-433.
- Staessen, J., van der Heijden-Spek, J., Safar, M., Den Hond, E., Gasowski, J., Fagard,

- R., Wang, J., Boudier, H. S., & Van Bortel, L. (2001). Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. *Journal of Human Hypertension*, *15*(8), 511-518.
- Stallings, G., Boake, C., & Sherer, M. (1995). Comparison of the California Verbal Learning Test and the Rey Auditory Verbal Learning Test in head-injured patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(5), 706-712.
  - Stamatakis, E., Gale, J., Bauman, A., Ekelund, U., Hamer, M., & Ding, D. (2019). Sitting Time, Physical Activity, and Risk of Mortality in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(16), 2062-2072.
  - Stamatelopoulos, K., Tsoltos, N., Armeni, E., Paschou, S. A., Augoulea, A., Kaparos, G., Rizos, D., Karagouni, I., Delialis, D., Ioannou, S., Apostolakis, M., Makrakis, E., & Lambrinouadaki, I. (2020). Physical activity is associated with lower arterial stiffness in normal-weight postmenopausal women. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, *22*(9), 1682-1690.
  - Stricker, R., Eberhart, R., Chevailler, M.-C., Quinn, F. A., Bischof, P., & Stricker, R. (2006). Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *44*(7), 883-887.
  - Su, D., Song, A., Yan, B., Guo, Q., Gao, Y., Zhou, Y., Zhou, F., Yang, G., & Zhang, C. (2018). Circadian Blood Pressure Variations in Postmenopausal Females with Hypertension. *International Heart Journal*, *59*(2), 361-366.
  - Su, H. I., & Freeman, E. W. (2009). Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecologica*, *61*(6), 483-489.
  - Subhashri, S., Pal, P., Pal, G. K., Papa, D., & Nanda, N. (2021). Decreased baroreflex sensitivity is associated with cardiometabolic risks and prehypertension status in early-postmenopausal women. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.: 1993)*, *43*(2), 112-119.
  - Sudhir, K., Jennings, G. L., Funder, J. W., & Komesaroff, P. A. (1996). Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. *Hypertension*, *28*(3), 330-334.
  - Sugawara, J., Akazawa, N., Miyaki, A., Choi, Y., Tanabe, Y., Imai, T., & Maeda, S. (2012). Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: Pilot study. *American Journal of Hypertension*, *25*(6), 651-656.
  - Sugawara, J., Otsuki, T., Tanabe, T., Hayashi, K., Maeda, S., & Matsuda, M. (2006). Physical Activity Duration, Intensity, and Arterial Stiffening in Postmenopausal Women. *American Journal of Hypertension*, *19*(10), 1032-1036.
  - Sullivan Mitchell, E., & Fugate Woods, N. (2001). Midlife Women's Attributions about

Perceived Memory Changes : Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 10(4), 351-362.

- Taddei, S. (2009). Blood pressure through aging and menopause. *Climacteric*, 12(sup1), 36-40.
- Taddei, S., Viridis, A., Ghiadoni, L., Mattei, P., Sudano, I., Bernini, G., Pinto, S., & Salvetti, A. (1996). Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*, 28(4), 576-582.
- Takase, B., Uehata, A., Akima, T., Nagai, T., Nishioka, T., Hamabe, A., Satomura, K., Ohsuzu, F., & Kurita, A. (1998). Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 82(12), 1535-1539, A7-8.
- Tanaka, H., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (1998). Absence of Age-Related Increase in Central Arterial Stiffness in Physically Active Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(1), 127-132.
- Tanaka, H., Dinunno, F. A., Monahan, K. D., Clevenger, C. M., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (2000). Aging, Habitual Exercise, and Dynamic Arterial Compliance. *Circulation*, 102(11), 1270-1275.
- Tanapat, P., Hastings, N. B., & Gould, E. (2005). Ovarian steroids influence cell proliferation in the dentate gyrus of the adult female rat in a dose- and time-dependent manner. *The Journal of Comparative Neurology*, 481(3), 252-265.
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 141(2), 122-131.
- Thijssen, D. H. J., Black, M. A., Pyke, K. E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R. A., Parker, B., Widlansky, M. E., Tschakovsky, M. E., & Green, D. J. (2011). Assessment of flow-mediated dilation in humans : A methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 300(1), H2-H12.
- Thijssen, D. H. J., Bruno, R. M., van Mil, A. C. C. M., Holder, S. M., Fatta, F., Greyling, A., Zock, P. L., Taddei, S., Deanfield, J. E., Luscher, T., Green, D. J., & Ghiadoni, L. (2019). Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European Heart Journal*, 40(30), 2534-2547.
- Thomas, F., Renaud, F., Benefice, E., de Meeüs, T., & Guegan, J. F. (2001). International variability of ages at menarche and menopause : Patterns and main determinants. *Human Biology*, 73(2), 271-290.
- Thomas, P., & Pang, Y. (2013). Protective actions of progesterone in the cardiovascular system : Potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids*, 78(6), 583-588.
- Thorin-Trescases, N., de Montgolfier, O., Pinçon, A., Raignault, A., Caland, L., Labbé,

- P., & Thorin, E. (2018). Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 314(6), H1214-H1224.
- Tomlinson, L. A. (2012a). Methods for assessing arterial stiffness : Technical considerations. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 21(6), 655-660.
  - Tomlinson, L. A. (2012b). Methods for assessing arterial stiffness : Technical considerations. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 21(6), 655-660.
  - Townsend, R. R., Wilkinson, I. B., Schiffrin, E. L., Avolio, A. P., Chirinos, J. A., Cockcroft, J. R., Heffernan, K. S., Lakatta, E. G., McEniery, C. M., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Nichols, W. W., Urbina, E. M., Weber, T., & American Heart Association Council on Hypertension. (2015). Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 66(3), 698-722.
  - Usselman, C. W., Stachenfeld, N. S., & Bender, J. R. (2016). The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health. *Experimental Physiology*, 101(3), 356-361.
  - van Geel, T. A. C. M., Geusens, P. P., Winkens, B., Sels, J.-P. J. E., & Dinant, G.-J. (2009). Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle mass, muscle strength and bone mineral density in postmenopausal women : A cross-sectional study. *European Journal of Endocrinology*, 160(4), 681-687.
  - Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update : A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), e254-e743.
  - Vongpatanasin, W. (2009). Autonomic Regulation of Blood Pressure in Menopause. *Seminars in Reproductive Medicine*, 27(04), 338-345.
  - Vongpatanasin, W., Tuncel, M., Mansour, Y., Arbique, D., & Victor, R. G. (2001). Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation*, 103(24), 2903-2908.
  - Waldstein, S. R. (2003). The Relation of Hypertension to Cognitive Function. *Current Directions in Psychological Science*, 12(1), 9-12.
  - Waldstein, S. R., Giggey, P. P., Thayer, J. F., & Zonderman, A. B. (2005). Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function : The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*, 45(3), 374-379.
  - Ward, K., & Deneris, A. (2018). An Update on Menopause Management. *Journal of*

*Midwifery & Women's Health*, 63(2), 168-177.

- Weber, M., & Mapstone, M. (2009). Memory complaints and memory performance in the menopausal transition. *Menopause*, 16(4), 694-700.
- Williams, M. R., Westerman, R. A., Kingwell, B. A., Paige, J., Blombery, P. A., Sudhir, K., & Komesaroff, P. A. (2001). Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(11), 5389-5395.
- Witkowski, S., & Serviente, C. (2018). Endothelial dysfunction and menopause : Is exercise an effective countermeasure? *Climacteric*, 21(3), 267-275.
- Wong, A., Figueroa, A., Son, W.-M., Chernykh, O., & Park, S.-Y. (2018). The effects of stair climbing on arterial stiffness, blood pressure, and leg strength in postmenopausal women with stage 2 hypertension: *Menopause*, 25(7), 731-737.
- World Health Organization. (1982). *Recherches sur la ménopause : Rapport*. OMS.
- Yankova, M., Hart, S. A., & Woolley, C. S. (2001). Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells : A serial electron-microscopic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(6), 3525-3530.
- Yasui, T., Maegawa, M., Tomita, J., Miyatani, Y., Yamada, M., Uemura, H., Matsuzaki, T., Kuwahara, A., Kamada, M., Tsuchiya, N., Yuzurihara, M., Takeda, S., & Irahara, M. (2007). Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. *Maturitas*, 56(4), 396-403.
- Yau, S. Y., Li, A., Sun, X., Fontaine, C. J., Christie, B. R., & So, K.-F. (2016). Potential Biomarkers for Physical Exercise-Induced Brain Health. In M. Wang & F. A. Witzmann (Éds.), *Role of Biomarkers in Medicine*. InTech.
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(3), 329-342; quiz 472.
- Yoshizawa, M., Maeda, S., Miyaki, A., Misono, M., Saito, Y., Tanabe, K., Kuno, S., & Ajisaka, R. (2009). Effect of 12 weeks of moderate-intensity resistance training on arterial stiffness : A randomised controlled trial in women aged 32-59 years. *British Journal of Sports Medicine*, 43(8), 615-618.
- Yung, L. M., Wong, W. T., Tian, X. Y., Leung, F. P., Yung, L. H., Chen, Z. Y., Yao, X., Lau, C. W., & Huang, Y. (2011). Inhibition of Renin-Angiotensin System Reverses Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Estrogen Deficient Rats. *PLoS ONE*, 6(3), e17437.
- Zanchetti, A., Facchetti, R., Cesana, G. C., Modena, M. G., Pirrelli, A., Sega, R., &

SIMONA participants. (2005). Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index : The SIMONA epidemiological study. *Journal of Hypertension*, 23(12), 2269-2276.

- Zandi, P. P., Carlson, M. C., Plassman, B. L., Welsh-Bohmer, K. A., Mayer, L. S., Steffens, D. C., Breitner, J. C. S., & Cache County Memory Study Investigators. (2002). Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women : The Cache County Study. *JAMA*, 288(17), 2123-2129.
- Zhong, Q., Hu, M.-J., Cui, Y.-J., Liang, L., Zhou, M.-M., Yang, Y.-W., & Huang, F. (2018). Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality : An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*, 69(7), 617-629.
- Zhou, H.-H., Yu, Z., Luo, L., Xie, F., Wang, Y., & Wan, Z. (2021). The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in healthy postmenopausal women : A meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 21(6), 926-938.