

Hypertension : la définition actuelle est-elle adaptée à la femme ?



Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 1448-51

G. Wuerzner
M. Bochud
N. Jaunin-Stalder
A. Pechère-Bertschi

Dr Grégoire Wuerzner
 Service de néphrologie et consultation
 d'hypertension
Pr Murielle Bochud, IUMSP
Dr Nicole Jaunin-Stalder, PMU
 CHUV, 1011 Lausanne
 gregoire.wuerzner@chuv.ch

Dr Antoinette Pechère-Bertschi
 Services d'endocrinologie, diabétologie
 et nutrition et de médecine
 de premier recours
 HUG, 1211 Genève 14

Hypertension: is the actual definition adapted to women?

The control of blood pressure in men and women differs due to different physiological pathways. Moreover, conditions increasing the risk of hypertension, such as pre-eclampsia, exposure to oral contraceptives are specific to women. Men have a higher blood pressure than women from pubertal growth to advanced age. However, the definition of hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg) is the same for adult men and women. The management of hypertension should be based not only on the level of blood pressure, but also on the global cardiovascular risk. Sex is included in the global evaluation of the cardiovascular risk.

Les hommes et les femmes présentent d'importantes différences sur le plan des mécanismes physiologiques du contrôle de la pression artérielle. De plus, certaines conditions favorisant l'hypertension, comme la prééclampsie et la prise de contraceptifs oraux, ne sont trouvées que chez la femme. Les hommes ont une pression artérielle plus élevée que les femmes dès la croissance pubertaire et ce jusqu'à un âge avancé. Cependant, la définition actuelle de l'hypertension (pression artérielle systolique/diastolique $\geq 140/90$ mmHg) est la même chez les hommes et chez les femmes adultes. La prise en charge de l'hypertension devrait se baser non seulement sur le niveau de pression artérielle mais aussi sur le risque cardiovasculaire global. L'évaluation du risque cardiovasculaire global prend en compte le sexe de la personne.

INTRODUCTION

Pendant longtemps, les femmes ont été sous-représentées dans la recherche clinique.¹ Depuis une dizaine d'années, la communauté scientifique s'est intéressée davantage au rôle du sexe dans la physiologie et la physiopathologie de certaines maladies.² Durant la croissance pubertaire et la ménopause, des changements importants de la pression artérielle sont observés, ce qui suggère un rôle majeur des hormones sexuelles dans le contrôle de la pression artérielle. Cependant, la définition actuelle de l'hypertension ainsi que les recommandations concernant la détection et le choix du traitement

antihypertenseur sont les mêmes chez les hommes et chez les femmes adultes. Cette revue, essentiellement basée sur les différences liées au sexe en raison du peu de données sur les différences liées au genre, fait le point sur l'épidémiologie et la physiopathologie de l'hypertension artérielle chez la femme.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Globalement, la pression artérielle moyenne est plus haute chez les hommes que chez les femmes.³ La différence de pression artérielle entre hommes et femmes est détectable dès l'adolescence et persiste jusqu'à l'âge adulte.^{4,5} La puberté semble être une des périodes charnières. La pression artérielle, en particulier la pression artérielle systolique, augmente quatre à six fois plus rapidement chez l'homme pendant la croissance pubertaire que pendant la période prépubertaire. Cette augmentation est moins marquée chez la femme (deux à quatre fois).⁶ Elle explique en partie pourquoi les valeurs seuils qui définissent l'hypertension diffèrent entre les filles et les garçons à partir de l'adolescence (figure 1). A l'âge adulte, la définition de l'hypertension artérielle est uniformisée aux valeurs $\geq 140/90$ mmHg. L'analyse de la pression artérielle sur 24 heures a montré que cette différence de pression artérielle chez les adultes persiste jusqu'à un âge avancé.⁷

La prévalence de l'hypertension artérielle est plus élevée chez l'homme,⁸ mais cette tendance semble s'inverser avec l'âge.⁹ En Suisse, l'étude CoLaus,

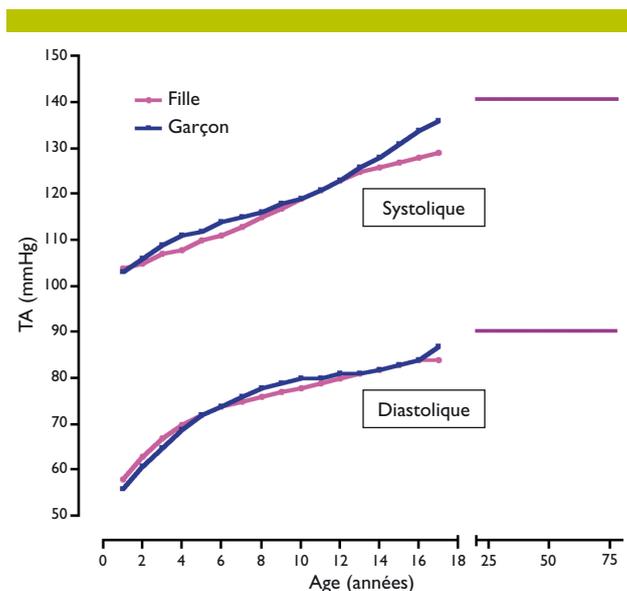


Figure 1. Seuils définissant une hypertension chez les enfants et les adultes

Chez les enfants, les valeurs de pression d'une taille correspondant au percentile 50 ont été utilisées.

réalisée sur une cohorte de 6182 participants âgés entre 35 et 75 ans, a confirmé la plus forte prévalence de l'hypertension chez l'homme.¹⁰ Dans la même étude, l'hypertension artérielle, lorsqu'elle était traitée, était plus fréquemment contrôlée chez la femme que chez l'homme, mais cette différence diminuait avec l'âge.¹¹ L'analyse du registre espagnol de mesures de pression artérielle sur 24 heures, chez plus de 28000 patients hypertendus, a montré que le contrôle de la pression artérielle au cabinet était similaire entre hommes et femmes alors que le contrôle sur 24 heures était meilleur chez les femmes.¹² Cette différence pourrait être secondaire à une prévalence plus élevée d'une hypertension artérielle isolée au cabinet (hypertension de la

blouse blanche) chez la femme. Cette hypothèse a été confirmée,^{13,14} en effet, l'hypertension artérielle isolée au cabinet et l'effet blouse blanche sont plus fréquents chez la femme. Cette différence pourrait être liée au sexe car lors d'une étude réalisée sur un campus aux Etats-Unis, une interaction entre le sexe de la personne mesurant la pression artérielle et celle chez qui la pression était mesurée était présente.¹⁵ Ainsi, une discordance du sexe produisait des changements plus importants des pressions artérielles systoliques qu'une concordance du sexe. La mesure de la pression artérielle sur 24 heures semble donc être particulièrement indiquée chez la femme.

PHYSIOPATHOLOGIE (figure 2)

Les mécanismes expliquant les différences de pression artérielle entre hommes et femmes ne sont que partiellement élucidés en raison de la complexité des interactions entre les gènes d'une part et des interactions gènes-environnement d'autre part. Sur un plan hormonal, les œstrogènes ont souvent été tenus comme responsables de cette différence. Cependant, les résultats des études adressant cette question sont contradictoires. L'influence de la ménopause sur la pression artérielle est également controversée.¹⁶ Sur un plan physiologique, il a été montré, que la dysfonction endothéliale liée à l'âge n'apparaît qu'après la ménopause chez les femmes.¹⁷ Ces observations argumenteraient en faveur d'un effet protecteur des œstrogènes par un mécanisme lié à la fonction endothéliale. Après la ménopause, l'expression des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II est augmentée. Elle est associée à une augmentation du stress oxydatif influençant les résistances vasculaires et l'hémodynamique rénale. La pression artérielle des femmes devient ainsi plus sensible au sel. Cette sensibilité au sel peut cependant être atténuée par la prescription de diurétiques ou par des bloqueurs du système rénine-angiotensine.¹⁸ Les androgènes ont également été impliqués dans les mécanismes expliquant la

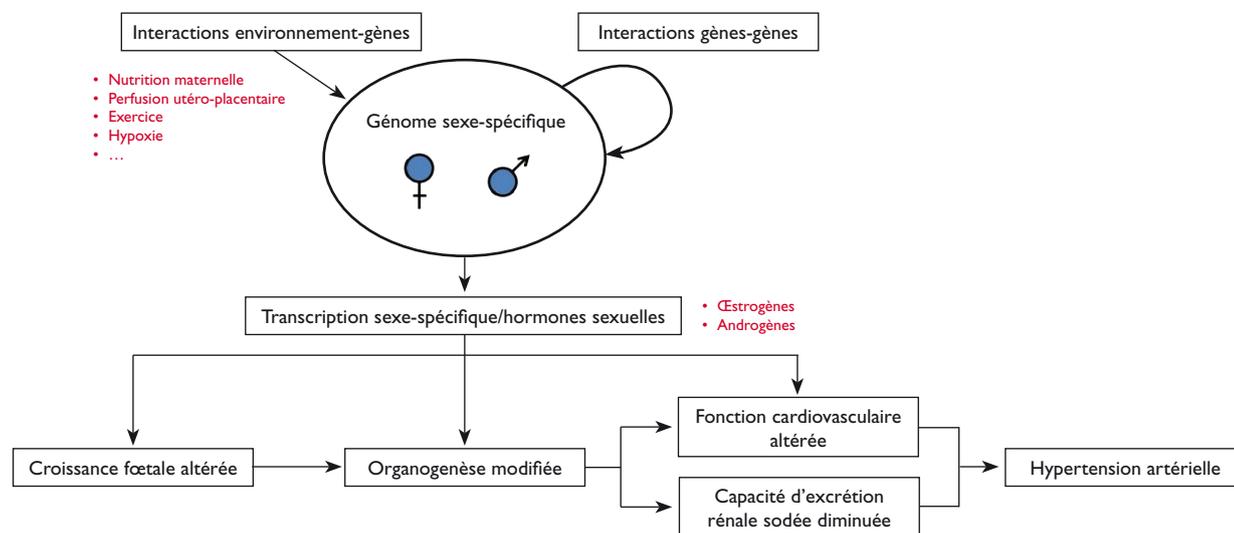


Figure 2. Interactions environnement-gènes de la période fœtale à l'âge adulte



différence entre les sexes, car ils pourraient altérer la relation pression-natriurèse.¹⁹

Sur le plan génétique, la différence fondamentale est évidemment la présence ou l'absence de chromosome Y qui définit le sexe masculin ou féminin. Il existe quelques évidences que des variants génétiques localisés sur le chromosome Y contribuent à la régulation de la pression artérielle par leur effet sur le système sympathique et leur influence sur l'excrétion sodée et potassique. Certains gènes localisés sur le chromosome X codent pour plusieurs protéines impliquées dans le stress oxydatif, le système rénine-angiotensine, et peuvent donc influencer la pression artérielle.²⁰ Cependant, aucun gène spécifique n'a pour le moment été directement impliqué comme responsable de la différence de pression observée entre hommes et femmes, ce qui illustre la difficulté d'isoler des gènes dans un trait polygénique tel que la pression artérielle.

Parmi les mécanismes responsables d'une hypertension artérielle propre à la femme (tableau 1), il faut citer l'utilisation de contraceptifs oraux et l'occurrence de pathologies hypertensives pendant la grossesse. Le risque de développer une hypertension est pratiquement doublé lors de l'utilisation de contraceptifs oraux, même si le risque absolu reste faible. Le risque relatif de développer une hypertension diminue, mais ne disparaît pas complètement, à l'arrêt de la prise.²¹ Les femmes avec une anamnèse familiale d'hypertension, les femmes de plus de 35 ans ou obèses, les femmes avec des antécédents d'hypertension liée à la grossesse ont une susceptibilité augmentée aux contraceptifs oraux. Ces médicaments devraient par conséquent être prescrits avec précaution dans ces situations. La pression artérielle devrait également être contrôlée avant et après l'introduction de contraceptifs oraux, en particulier chez les femmes à risque.

Les pathologies hypertensives lors de la grossesse sont l'hypertension chronique, la prééclampsie, la prééclampsie chez la femme hypertendue et l'hypertension transitoire liée à la grossesse. Si la physiopathologie de ces entités diffère, leur diagnostic n'est pas toujours évident pendant la grossesse. Une équipe danoise a pu montrer que le risque de développer une hypertension augmentait en cas de prééclampsie et d'hypertension liées à la grossesse.²² La prééclampsie augmentait également le risque de maladie

coronarienne, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de maladie thromboembolique. Une autre étude réalisée sur un registre norvégien a montré que le risque relatif de développer une insuffisance rénale terminale après une prééclampsie était augmenté.²³ La pression artérielle devrait donc être suivie régulièrement chez les femmes ayant présenté une prééclampsie ou une hypertension liées à la grossesse.

RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Aux Etats-Unis, même si la mortalité cardiovasculaire est en baisse depuis 2000,²⁴ elle reste, comme en Suisse, la cause principale de mortalité chez la femme. Dans les pays industrialisés, les hommes ont un risque de maladie coronarienne trois à cinq fois plus élevé que les femmes,^{25,26} mais cette différence s'atténue avec l'âge.²⁷ Des valeurs différentes dans les facteurs de risque classiques, liées à l'âge, pourraient expliquer en partie la différence de risque cardiovasculaire. Cependant, le manque de données prospectives limite la capacité à quantifier la contribution des facteurs de risque classiques séparément chez les hommes et chez les femmes. La plupart des interactions rapportées entre le sexe et les facteurs de risque classiques concernaient le tabagisme et le diabète. En ce qui concerne la pression artérielle, une méta-analyse récente a montré qu'il existait une interaction significative entre le sexe et la pression artérielle systolique.²⁸ Chez les femmes, les pressions artérielles systoliques étaient plus fortement associées à des événements cardiaques ischémiques mortels. Ainsi, une augmentation de 10 mmHg de la pression artérielle systolique était associée à une augmentation du risque de 35% chez les femmes contre 20% chez les hommes. Le contraire était observé pour les accidents vasculaires cérébraux mortels. Si ces résultats semblent indiquer une différence de risque cardiovasculaire entre les hommes et les femmes pour une même augmentation de la pression artérielle, il paraît cependant prématuré de les utiliser dans la prise en charge quotidienne de nos patientes hypertendues, car la complexité des interactions entre sexe et facteurs de risque classiques a souvent conduit à des résultats contradictoires entre les études.

A l'heure actuelle, le diagnostic d'hypertension à l'âge

Tableau 1. Conditions spécifiques aux femmes associées à une hypertension artérielle

Pour la plupart de ces entités, les mécanismes en cause sont mal connus.

| Conditions | Mécanisme(s) probable(s)/possible(s) | Prévalences |
|--|---|--|
| Ménopause | Estradiol et estradiol/testostérone diminué → dysfonction endothéliale, augmentation du poids et du stress oxydatif → stimulation du système nerveux sympathique et activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, réduction de la production d'oxyde nitrique (NO) | Toutes les femmes |
| Contraception orale | Augmentation de la synthèse hépatique d'angiotensinogène, rétention hydrosodée | Environ 5% des femmes sous contraceptifs oraux |
| • Prééclampsie • Eclampsie | Dysfonction de la microcirculation, dysfonction rénale, sensibilité augmentée à l'angiotensine II, excrétion sodée rénale altérée | Environ 4-5% de toutes les grossesses |
| Hypertension transitoire liée à la grossesse | Inconnu | Environ 6% de toutes les grossesses |
| Syndrome des ovaires polykystiques | Résistance à l'insuline, excès d'androgènes, perturbation des gonadotropines, augmentation de l'endothéline | Environ 10% chez les femmes en âge de reproduction |



adulte repose sur des valeurs seuils qui sont les mêmes quel que soit le sexe. Il est important de rappeler que ces seuils ont été fixés de manière arbitraire et qu'à partir de valeurs de 115/75 mmHg, le taux de mortalité cardiovasculaire double pour chaque augmentation de la pression artérielle de 20/10 mmHg.²⁹ La prise en charge de l'hypertension, une fois le diagnostic posé, va dépendre des valeurs de la pression artérielle, de l'atteinte éventuelle d'organes cibles ou de la présence de comorbidités comme un diabète ou une insuffisance rénale chronique. Les scores utilisés actuellement dans le calcul de risque cardiovasculaire tiennent compte du sexe et de certains facteurs de risque classiques.

CONCLUSION

La définition actuelle de l'hypertension artérielle est semblable chez les hommes et les femmes adultes. On peut questionner ce choix arbitraire pour plusieurs raisons. Premièrement, les hommes ont des pressions artérielles plus élevées que les femmes de la puberté à l'âge adulte, alors que cette tendance s'inverse chez les personnes âgées. Deuxièmement, les hormones sexuelles jouent donc un rôle clé dans le contrôle de la pression artérielle. Troisièmement, plusieurs conditions spécifiques à la femme sont associées à une hypertension artérielle (ménopause,

grossesse, contraception, ovaires polykystiques). Les différences hommes-femmes ont d'ailleurs conduit au développement de nouveaux algorithmes de calculs de risque spécifiques à la femme³⁰ et ont poussé certaines sociétés savantes comme l'«American Heart Association» à développer des recommandations pour la prévention des maladies cardiovasculaires séparément pour les femmes.³¹ Une meilleure connaissance des mécanismes influençant la pression artérielle chez la femme et du risque qui lui est associé, des effets du genre sur la variabilité de la pression artérielle, permettra une prise en charge (prévention et traitement) plus ciblée avec comme objectif de réduire encore la morbi-mortalité cardiovasculaire. ■

Implications pratiques

- > La définition de l'hypertension artérielle est actuellement la même pour la femme et pour l'homme
- > Après l'introduction d'une contraception orale, la pression artérielle doit être contrôlée
- > Lors de l'évaluation du risque cardiovasculaire, des antécédents de prééclampsie devraient être recherchés chez les femmes ayant accouché

Bibliographie

- 1 Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: A report from the European heart health strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J* 2010, epub ahead of print.
- 2 Wizeman T, Pardue M. Exploring the biological contributions to human health: Does sex matter? Washington: National Academies Press, 2001.
- 3 Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National health and nutrition examination survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
- 4 Himmelmann A, Svensson A, Hansson L. Influence of sex on blood pressure and left ventricular mass in adolescents: The hypertension in pregnancy offspring study. *J Hum Hypertens* 1994;8:485-90.
- 5 Yong LC, Kuller LH, Rutan G, et al. Longitudinal study of blood pressure: Changes and determinants from adolescence to middle age. The Dormont high school follow-up study, 1957-1963 to 1989-1990. *Am J Epidemiol* 1993;138:973-83.
- 6 Shankar RR, Eckert GJ, Saha C, et al. The change in blood pressure during pubertal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:163-7.
- 7 Winberg N, Hoegholm A, Christensen HR, et al. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens* 1995;8:978-86.
- 8 Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: The Framingham study. *J Hypertens* 1988;6(Suppl.):S3-9.
- 9 Kotchen JM, McKean HE, Kotchen TA. Blood pressure trends with aging. *Hypertension* 1982;4:128-34.
- 10 Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: The CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:66-72.
- 11 Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: A population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:6.
- 12 Banegas JR, Segura J, de la Sierra A, et al. Gender differences in office and ambulatory control of hypertension. *Am J Med* 2008;121:1078-84.
- 13 Myers MG, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: Sex differences. *J Hum Hypertens* 1995;9:729-33.
- 14 Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, et al. Independent predictors of isolated clinic (white-coat) hypertension. *J Hypertens* 2001;19:1015-20.
- 15 McCubbin J, Wilson J, Bruehl S, et al. Gender effects on blood pressures obtained during an on-campus screening. *Psychosom Med* 1991;53:90-100.
- 16 * Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: An age-old debate. *Hypertension* 2008;51:952-9.
- 17 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-82.
- 18 Pechère-Bertschi A, Maillard M, Bischof P, et al. Hemodynamic effect of angiotensin II receptor blockade in postmenopausal women on a high-sodium diet: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 2008;69:467-79.
- 19 * Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001;37:199-208.
- 20 Arain FA, Kuniyoshi FH, Abdalrhim AD, et al. Sex/gender medicine. The biological basis for personalized care in cardiovascular medicine. *Circ J* 2009;73:1774-82.
- 21 Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483-9.
- 22 * Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944-51.
- 23 * Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359:800-9.
- 24 Wenger NK, Shaw LJ, Vaccarino V. Coronary heart disease in women: Update 2008. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:37-51.
- 25 Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation* 1996;93:450-6.
- 26 Tunstall-Pedoe H, Kuusasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
- 27 Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality: 15-year follow-up of middle-aged men and women in Eastern Finland. *Circulation* 1996;93:1372-9.
- 28 Collaboration APCS. Does sex matter in the associations between classic risk factors and fatal coronary heart disease in populations from the Asia-Pacific region? *J Womens Health* 2005;14:820-8.
- 29 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- 30 Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds risk score. *JAMA* 2007;297:611-9.
- 31 ** Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501.

* à lire

** à lire absolument