



# Médicaments : une cause sous-estimée d'hypertension artérielle

En Suisse, comme dans d'autres pays occidentaux, la prévalence de l'HTA est estimée à 30-40%. Parmi les causes d'HTA secondaire, l'HTA induite par les médicaments est parfois oubliée. De nombreuses molécules peuvent induire une HTA ou l'aggraver par des interactions avec les médicaments antihypertenseurs. Parmi celles-ci, les AINS et les antidépresseurs, largement prescrits, doivent être utilisés avec prudence, particulièrement chez les patients à risque (HTA préexistante, sujet âgé, maladie rénale, diabète, insuffisance cardiaque). L'élévation de la pression artérielle constitue également un effet secondaire commun de plusieurs anticancéreux. Une anamnèse détaillée permet d'identifier l'origine médicamenteuse de l'HTA, et d'éviter un bilan exhaustif d'HTA secondaire. Le propos de cet article est de revoir les substances impliquées dans l'HTA médicamenteuse, leurs mécanismes d'action et la prise en charge.

## INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) constitue un facteur de risque bien établi de morbi-mortalité cardiovasculaire et représente actuellement un problème majeur de santé publique. En

Suisse, deux études récentes de population ont évalué la prévalence de l'HTA. Celle-ci était estimée entre 35 et 40%.<sup>1,2</sup>

Pourtant, seuls 20 à 30% des patients hypertendus ont des valeurs de pression artérielle (PA) situées dans les cibles recommandées par les sociétés internationales.<sup>3</sup> Parmi les causes évoquées, il faut mentionner en outre l'inertie thérapeutique, un dosage sous-maximal ou une combinaison inadéquate d'antihypertenseurs, une mauvaise observance thérapeutique ou la non-reconnaissance d'une HTA secondaire.<sup>4</sup>

Avant de poser le diagnostic d'HTA essentielle, chaque praticien doit avoir pour objectif d'éliminer une cause secondaire d'HTA. Les causes «classiques» d'HTA secondaire sont maintenant bien connues de la plupart des médecins et comprennent, entre autres, l'insuffisance rénale, la sténose des artères rénales et l'hyperaldostérionisme. Une cause curable, mais parfois négligée, est l'HTA induite par des médicaments. Le diagnostic est posé grâce à un interrogatoire précis visant à éliminer toute consommation de médicaments ou substances pouvant déclencher l'HTA ou l'aggraver par le biais d'interférences avec les traitements antihypertenseurs déjà présents. A première vue, cela semble évident, mais dans la pratique quotidienne, cette tâche peut être compliquée parce que certaines substances, étant le fait d'automédication ou de substances illicites, sont omises par les patients et les effets hypertenseurs de certains médicaments sont méconnus des médecins. L'objectif de cet article est de présenter certains des principaux agents thérapeutiques ou substances chimiques pouvant induire ou contribuer à l'augmentation de la PA.

## MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT IMPUTABLES

Les substances les plus souvent incriminées dans l'induction ou l'aggravation

Rev Med Suisse 2014; 10: 1661-5

M. Serveaux  
M. Burnier  
M. Pruijm

### Drugs: an underestimated cause of arterial hypertension

In Switzerland, as in other Occidental countries, the prevalence of arterial hypertension (AHT) in the adult population is around 30-40%. Among the causes of secondary AHT, drug induced hypertension is sometimes omitted. Many molecules can induce AHT or worsen it due to an interaction with anti hypertensive drugs. Among these, NSAIDs and anti depressants, widely prescribed, should be used with caution, particularly in patients at risk, namely: those with preexisting AHT, the elderly, or patients suffering from kidney disease, diabetes, and/or heart failure. Increases in blood pressure have also been described with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs, used in the treatment of (metastatic) cancer. A thorough anamnesis of drugs, including over the counter ones, should be performed in every hypertensive patient, and can avoid cumbersome and unnecessary investigations and therapy.



de l'HTA sont résumées dans le **tableau 1**. Ce tableau n'est pas exhaustif. Les effets hypertenseurs et les mécanismes impliqués de certaines classes thérapeutiques sont décrits avec plus de détails dans les paragraphes ci-après. Pour d'autres médicaments plus spécialisés, nous référerons le lecteur à des articles de synthèse plus complets. L'usage de substances illicites connues (alcool, drogues), causes importantes d'HTA secondaire, doit évidemment faire partie de chaque anamnèse, mais une discussion approfondie est hors contexte ici. Nous nous focaliserons sur les médicaments auxquels le généraliste risque d'être le plus souvent confronté, et aux nouvelles molécules comme certains anticancéreux.

## AINS

Parmi les médicaments couramment utilisés, les AINS représentent une cause bien établie d'élévation de la PA et peuvent interférer avec les traitements antihypertenseurs. Plusieurs méta-analyses, datant des années 1990, ont montré que l'utilisation des AINS pouvait augmenter la PA de 5 à 6 mmHg chez des patients hypertendus.<sup>5-7</sup> Il faut distinguer les AINS inhibant de façon sélective l'enzyme cyclooxygénase 2 (cox-2, par exemple, célécoxib et rofécoxib), et les AINS non sélectifs inhibant l'enzyme cox-1 et cox-2 (par exemple, naproxène, ibuprofène, diclofénac). Les mé-

canismes responsables de l'HTA induite par les AINS sont résumés dans la **figure 1**.

Dans un essai rétrospectif cas-contrôle mené aux Etats-Unis sur 17 844 sujets âgés  $\geq 65$  ans et initialement normotendus lors de l'instauration du traitement d'AINS, le développement d'une HTA était observé chez 21% des patients traités par célécoxib, 23% des patients traités par AINS non sélectifs et 27% sous rofécoxib. L'élévation de la PA était significativement plus élevée dans le groupe rofécoxib et le risque de développer une HTA était plus important pour les personnes aux antécédents d'insuffisance rénale ou d'insuffisance cardiaque congestive.<sup>8</sup> Le rofécoxib a depuis été retiré du marché du fait d'une surmortalité cardiovasculaire. Concernant les patients préalablement traités pour une HTA, le contrôle tensionnel semble être altéré lorsque les AINS (spécifiques et non spécifiques) sont associés aux IEC, sartans, bêtabloquants et diurétiques.<sup>7</sup> Par contre, la pression artérielle ne semblait pas être influencée chez les patients traités par anticalciques.<sup>9</sup>

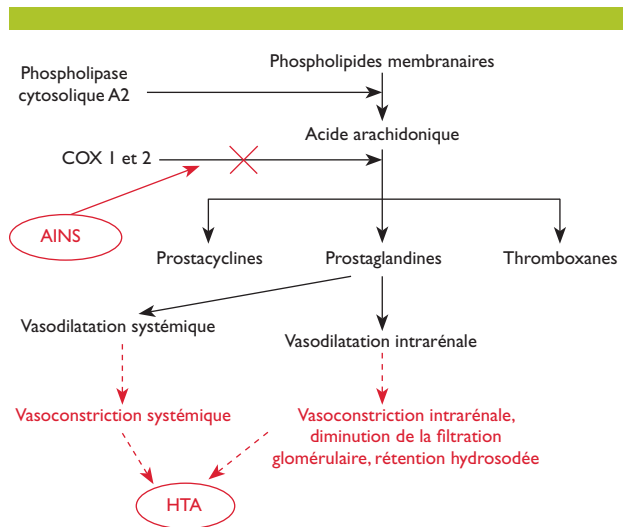
## Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Les anti-VEGF comprennent un ensemble de molécules récemment introduites sur le marché pour le traitement de diverses tumeurs malignes (côlon, rectum, rein, sein, gli-

**Tableau 1. Récapitulatif des différentes classes médicamenteuses incriminées dans le développement ou l'aggravation d'une HTA**

SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; IMAO: inhibiteurs de la mono-amine oxydase; NO: oxyde nitrique; MDMA: 3,4-méthylène-dioxy-méthamphétamine.

Principales classes médicamenteuses et drogues	Molécules	Mécanismes d'action
<b>AINS</b>	Ibuprofène, diclofénac, naproxène, célécoxib, rofécoxib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rétention hydrosodée</li> <li>Effet dose-dépendant, risque plus élevé si âge avancé, maladie rénale, HTA préexistante, diabète, insuffisance cardiaque</li> </ul>
<b>Glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes</b>	Prednisone, hydrocortisone, fludrocortisone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rétention hydrosodée</li> <li>Effet dose-dépendant</li> </ul>
<b>Œstrogène, progestérone</b>	Contraception, traitement substitutif	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mécanisme mal élucidé, lié à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone</li> <li>Effet prédominant chez les femmes non ménopausées, réversible à l'arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Décongestionnant nasal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oxymétazoline</li> <li>Phényléphrine</li> </ul>	Effet vasoconstricteur sympathicomimétique
<b>Antidépresseurs</b>	Venlafaxine, IMAO, antidépresseur tricyclique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stimulation du système nerveux sympathique</li> <li>Effet hypertenseur des IMAO lié à l'interaction avec les aliments riches en tyramine</li> </ul>
<b>Immunosuppresseur</b>	Ciclosporine, tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasoconstriction</li> <li>HTA plus fréquente avec la ciclosporine, effet dose-dépendant, favorisé si association aux stéroïdes, insuffisance rénale, HTA préexistante</li> </ul>
<b>Antiangiogénique anticancéreux</b>	Bévacizumab, sorafénib, sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multifactoriel: vasoconstriction par diminution de la production de NO, raréfaction de la densité des microvaisseaux. Effet dose-dépendant</li> <li>Réversible à l'arrêt du traitement</li> </ul>
<b>Erythropoïétine recombinante</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentation de la viscosité sanguine, effet vasoconstricteur</li> <li>Risque plus marqué en cas de dysfonction rénale</li> </ul>
<b>Alcool</b>		Stimulation du SRAA, activation du système nerveux sympathique, augmentation du stress oxydant
<b>Drogues</b>	Cocaïne, amphétamines, MDMA	Stimulation du système nerveux sympathique
<b>Réglisse</b>		Effet minéralocorticoïde: rétention hydrosodée
<b>Homéopathie</b>	Ephédra	Stimulation du système nerveux sympathique



**Figure 1. Mécanisme d'action des AINS et leur rôle dans l'hypertension artérielle**

La COX 1 est présente dans la plupart des tissus. Produite en grande quantité, elle participe à l'agrégation plaquettaire, la protection gastrique, l'homéostasie vasculaire. La COX 2, exprimée dans les cellules endothéliales vasculaires, rénales et du système nerveux central, est induite par les états inflammatoires.

blastome). On distingue les anticorps monoclonaux à usage systémique (bévacizumab), et les inhibiteurs de la tyrosine kinase utilisés par voie orale dont le sorafénib, le lapatinib, le sunitinib, l'axitinib et le pazopanib. L'hypertension est un effet secondaire commun, lié à l'utilisation de ces substances. L'élévation de la PA constituerait même un facteur prédictif de la réponse au traitement.<sup>10</sup> L'incidence et la sévérité de l'HTA varient selon les molécules utilisées, le dosage, l'âge des patients et l'existence de comorbidités cardiaque ou rénale.<sup>11</sup> Certaines formes sévères d'HTA (Posterior Reversible LeukoEncephalopathy ou PRES) ont pu être rapportées.<sup>12</sup> Selon les études, l'incidence d'HTA associée au bévacizumab varie de 2,7 à 35,9% avec un effet dose-dépendant (2,7% avec 3 mg/kg vs 35,9% avec 10 mg/kg).<sup>11</sup> A la posologie de 10 mg/kg, l'incidence des formes sévères d'HTA (grade 3-4) peut atteindre 20,5%.<sup>13</sup> Une méta-analyse, regroupant neuf essais cliniques utilisant le sorafénib dans le traitement du carcinome rénal, a objectivé une incidence globale d'HTA tous grades confondus et d'HTA de grade 3-4 de 23,4% (IC 95%; 16-32,9%) et 5,7% (2,5-12,6%), respectivement.<sup>14</sup> Le délai de survenue de l'HTA est également variable, allant jusqu'à 131 jours après initiation du traitement (7-316 jours) pour le bévacizumab.<sup>13</sup>

Les mécanismes responsables de la survenue de l'HTA ou de l'aggravation d'une HTA préexistante sont multiples. La dysfonction endothéliale avec diminution de la production de NO (oxyde nitrique) et augmentation du stress oxydant et l'altération de l'angiogenèse induite par les anti-VEGF sont responsables de l'élévation des résistances vasculaires systémiques et du phénomène de «raréfaction vasculaire» (baisse de la densité des microvaisseaux) à l'origine de l'HTA.<sup>11</sup> Par ailleurs, la survenue de lésions de microangiopathie rénale thrombotique et de lésions glomérulaires entraînant une protéinurie peut également expliquer l'HTA.

L'HTA induite est transitoire et régresse après l'arrêt du traitement. Néanmoins, l'utilisation des traitements anti-hypertenseurs habituels permet en général de contrôler la pression artérielle, et l'arrêt des antiangiogéniques ne doit être envisagé qu'en cas d'HTA sévère non contrôlée sous traitement ou de crise hypertensive. Il existe peu d'études concernant la classe thérapeutique à employer et le choix de la (ou des) molécule(s) doit être adapté au patient. On privilégiera les sartans ou les IEC chez les patients avec protéinurie et/ou fonction rénale altérée, en suivant les habituelles recommandations de suivi clinique (créatinine, kaliémie). Il faut noter que les anticalciques non dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, ainsi que la nifédipine semblent induire la sécrétion de VEGF et doivent dans ce contexte être évités.<sup>10</sup>

## Antidépresseurs

Parmi les antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ont classiquement été décrits comme pourvoyeur d'HTA et de crise hypertensive, essentiellement en cas d'interactions avec des substances alimentaires riches en tyramine.<sup>15</sup> Les IMAO agissent en bloquant l'action d'une enzyme, intervenant normalement dans le métabolisme et l'inactivation de neurotransmetteurs, tels que la dopamine, la sérotonine et la tyramine. Cette dernière, non dégradée, passe alors dans la circulation systémique où elle entraîne une réaction adrénérergique neuronale. L'association d'IMAO avec des aliments riches en tyramine (fromage, viande fumée, poissons fermentés...) accroît cet effet, et de nombreux cas d'HTA et de crise hypertensive ont été décrits suite à l'ingestion d'aliments riches en tyramine.

La venlafaxine (Effexor) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, utilisée dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux. Son utilisation a été associée à l'apparition ou à l'aggravation d'une HTA et à la survenue de crise hypertensive.<sup>16</sup> Dans une méta-analyse regroupant 3744 patients, le traitement de venlafaxine était associé à une augmentation de la pression artérielle diastolique (PAD). A l'initiation du traitement, celle-ci était peu relevante (élévation en moyenne de 1 mmHg). Cependant, après six semaines de traitement, la PAD était de  $85,5 \pm 0,6$  mmHg dans le groupe venlafaxine, vs  $80,2 \pm 0,8$  mmHg dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ ). L'effet était significativement dose-dépendant: 1,7% pour des doses  $\leq 100$  mg/jour, 3,7% entre 200 et 300 mg/jour et 9,1% lorsque la posologie était supérieure à 300 mg/jour.<sup>17,18</sup> Le risque était plus important chez les hommes âgés. L'effet sur la PA semble être lié à l'augmentation de la neurotransmission noradrénérergique. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ne semblent pas être associés au risque d'HTA.<sup>18</sup>

## Décongestionnants nasaux

L'usage de topiques locaux vasoconstricteurs à base de phényléphrine ou d'oxymétazoline est largement répandu. Pourtant, plusieurs cas ont été décrits de poussée hypertensive, liée au passage systémique des molécules, surtout chez les enfants.<sup>19</sup> L'oxymétazoline est un agent sympathomimétique, agoniste des récepteurs  $\alpha_2$ . Pour exemple, son usage a été associé au développement d'une crise hyper-



tensive chez un patient de 34 ans utilisant ce produit comme décongestionnant de façon quotidienne depuis deux ans.<sup>20</sup> Considérant la fréquence de l'utilisation des décongestionnants nasaux, la survenue d'une HTA est peu fréquente et souvent transitoire.

## CONCLUSION

L'apparition ou l'aggravation d'une HTA traitée doit faire rechercher une cause médicamenteuse sous-jacente. Les mécanismes impliqués sont nombreux, et souvent multifactoriels. Il conviendra de mener un interrogatoire précis afin de ne pas omettre ces causes potentiellement curables d'HTA. Parmi ces molécules, les antidépresseurs et les AINS sont fréquemment prescrits. L'HTA survient plus fréquemment sur un terrain prédisposé (HTA préalable, maladie rénale, sujets âgés...). Les anti-VEGF sont une classe relativement nouvelle, également connus pour cet effet secondaire. Si l'arrêt du médicament n'est pas possible, l'HTA doit être prise en charge avec les molécules habituellement utilisées. ■

## Implications pratiques

- > Les AINS non sélectifs et sélectifs sont associés à une élévation de la pression artérielle (PA). Leur utilisation doit être envisagée avec prudence, notamment chez les patients à risque : diabétiques, hypertendus, insuffisants rénaux, sujets âgés  $\geq 65$  ans, insuffisants cardiaques congestifs
- > Les anticalciques doivent être privilégiés en cas d'HTA induite par les AINS
- > L'HTA est un effet secondaire attendu suite à la prise d'anti-VEGF. Généralement contrôlée avec les thérapeutiques habituelles, l'arrêt du traitement ne devra être envisagé qu'en cas d'HTA non contrôlée sous traitement ou de crise hypertensive
- > L'usage de certains antidépresseurs (IMAO, tricycliques, IRSN) peut entraîner une élévation de la PA
- > Les décongestionnants nasaux ne doivent pas être employés sur une durée prolongée au risque de développer une HTA

## Adresse

Drs Marianne Serveaux et Menno Pruijm  
Pr Michel Burnier  
Division de néphrologie  
Service de néphrologie et hypertension  
Département de médecine  
CHUV, 1011 Lausanne  
marianne.serveaux@chuv.ch  
menno.pruijm@chuv.ch  
michel.burnier@chuv.ch

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Bibliographie

- \* Bochud M, Chappuis A, Glatz N, Vuistiner P, Paccaud F, Burnier M. Swiss Survey on Salt Intake: Main results', Service de néphrologie et Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse. Supported by the Federal Office of Public Health 2011; 31.
- \* Alwan H, Pruijm M, Ponte B, et al. Epidemiology of masked and white-coat hypertension: The Family-Based Skipogh Study. PLoS One 2014;9:e92522.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press 2014;23:3-16.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: Diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51:1403-19.
- \* Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. Ann Intern Med 1994;121:289-300.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993;153:477-84.
- White WB. Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. Hypertension 2007;49:408-18.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, Avorn J. Relationship between Cox-2 specific inhibitors and hypertension. Hypertension 2004;44:140-5.
- Sowers JR, White WB, Pitt B, et al. Efficacy celecoxib rofecoxib, and investigators safety in comorbidities evaluation trial. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:161-8.
- \*\* Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med 2012;125:14-22.
- Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Ann Oncol 2009;20:807-15.
- Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. Target Oncol 2011;6:253-8.
- \* Yang JV, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003;349:427-34.
- Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2008;9:117-23.
- Rapaport MH. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: The state of the art. J Clin Psychiatry 2007;68(Suppl. 8):42-6.
- Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: Results of the German multicenter drug surveillance program Amsp. Pharmacopsychiatry 2004;37(Suppl. 1):S39-45.
- Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XI in patients with major depressive disorder. Hum Psychopharmacol 2007; 22:129-33.
- Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: A meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. J Clin Psychiatry 1998;59:502-8.
- Latham GJ, Jardine DS. Oxymetazoline and hypertensive crisis in a child: Can we prevent it? Paediatr Anaesth 2013;23:952-6.
- Buyschaert I, Van Dorpe J, Dujardin K. Hypertensive crisis and end-organ damage induced by over-the-counter nasal decongestant abuse. Eur Heart J 2011; 32:3114.

\* à lire

\*\* à lire absolument