

## HYPERTENSIONS ARTÉRIELLES D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE OU TOXIQUE



**Consensus d'experts de la  
Société Française d'Hypertension Artérielle\* (SFHTA)**

*\*SFHTA filiale de la Société Française de Cardiologie*

### **RÉDACTEURS**

*Pierre BOUTOUYRIE, Atul PATHAK*

### **RELECTEURS**

*Pascal BOUSQUET, Jean-Luc ELGHOZI, Claire MOUNIER-VEHIER*

### **GROUPE DE VALIDATION**

*Jean-Philippe BAGUET, Jacques BLACHER, Jean-Marc BOIVIN, Bernard CHAMONTIN, Thierry DENOLLE, Jean-Pierre FAUVEL, Jean-Michel HALIMI, Daniel HERPIN, Jean-Michel MALLION, Jean-Louis MONTASTRUC, Jean-Michel SENARD, Tabassome SIMON, Frédéric VILLENEUVE*

## Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent et est responsable de la plus grande part de morbidité-mortalité dans le monde. Son origine est le plus souvent multifactorielle et sans cause individualisable, cependant, elle peut être secondaire à l'absorption de substances exogènes. L'influence de la substance exogène sur la pression artérielle peut se faire sur plusieurs modes.

- *La substance peut s'agir d'un agent « facilitateur », avec un lien statistique entre exposition à la substance et chiffres tensionnels (et/ou incidence de l'HTA).*
- *La substance peut entraîner une augmentation de la PA sans pour autant induire une HTA permanente.*
- *La substance peut être la cause exclusive de l'HTA sur un mode plus ou moins bruyant,*
- *La substance peut aggraver une HTA préexistante.*

Les substances exogènes sont le plus souvent des médicaments, auquel cas l'effet sur la pression artérielle n'est pas celui qui est recherché et peut résulter d'une interaction pharmacocinétique (effet de l'organisme sur le médicament) ou pharmacodynamique (effet du médicament sur l'organisme). Il peut s'agir aussi de drogues récréatives, ou de xénobiotiques (substance étrangère au vivant). Enfin certains éléments peuvent induire des HTA. Dans tous les cas, elles doivent être systématiquement recherchées car l'arrêt de l'intoxication par la/les substances en question permet en théorie une normalisation de la pression artérielle. Il faut également déclarer ces effets aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV ou CEIP pour les drogues récréatives) pour en établir l'imputabilité.

Pour plusieurs substances, il existe une grande variabilité interindividuelle dans la sensibilité aux effets hypertenseurs. Ceci est particulièrement vrai pour des substances répandues telles que la caféine et la nicotine. Cette idiosyncrasie (sensibilité exagérée) n'est pas prévisible à l'avance (par essence) et seule une enquête détaillée et orientée permet d'établir le lien entre la substance et l'HTA.

Le point de vue retenu pour cette fiche technique est celui d'un classement pharmacodynamique par grands mécanismes d'action des substances impliquées. Ceux-ci sont connus pour la plupart d'entre elles, mais pas pour toutes. L'essentiel de la fiche sera constitué par un tableau interactif dont des extraits sont reproduits dans le document papier, et la version complète est disponible en ligne à l'adresse suivante (<http://www.sfhta.org/>). Chaque partie du tableau sera brièvement commentée, particulièrement pour les substances communes. Le référencement sera par nature sélectif vers des ouvrages généraux 1-6, mais une liste exhaustive de référence sera disponible sous format numérique.

## Substances interférant avec le système nerveux autonome

Les mécanismes de régulation de la pression sanguine artérielle font intervenir de manière directe ou indirecte l'activité du système nerveux sympathique (SNS)<sup>7, 8</sup>. Ainsi à court terme c'est essentiellement l'arc baroréflexe qui module la pression artérielle. La régulation à moyen terme repose essentiellement sur les systèmes humoraux dont le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), en interaction avec le SNS. Enfin à long terme la régulation de la PA est sous la dépendance de la natriurèse et plus généralement de la volémie.

### Sympathomimétiques directs

La première famille est celle des sympathomimétiques directs qui agissent essentiellement par un effet agoniste sur les récepteurs alpha-adrénergiques post synaptiques (l'éphédrine, la pseudo-éphédrine, la phényléphrine, les imidazolines, certains dérivés de l'ergot de seigle). Les effets sur le SNA peuvent être observés lors de l'administration de médicaments par voie systémique mais aussi locale. Ainsi les décongestionnants de la muqueuse nasale (vasoconstricteurs par effet sympathomimétique direct alpha – adrénergique), certains sirops ou collyres contenant des agents sympathomimétiques peuvent avoir un effet sur le système nerveux autonome de manière systémique.

Certaines substances induisant des effets comparables aux sympathomimétiques directs agissent sur la cascade de signalisation des voies adrénergiques en inhibant la phosphodiesterase (théophylline, la théobromine ou la caféine) ; d'autres agissent en stimulant la dégranulation des vésicules de catécholamines (résérpine ou tétrabénazine).

Dans la famille des sympathomimétiques directs on inclut également les agonistes bêta 1 adrénergiques (type dobutamine) dont les effets hémodynamiques (augmentation de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque) rendent compte d'un effet presseur et les agonistes bêta 2 adrénergiques (essentiellement utilisés dans la prise en charge de l'asthme par voie locale ou systémique de type salbutamol) qui ont un effet sympathomimétique central (augmentation de la libération de catécholamines) et un effet périphérique de type bêta 1 adrénergique (effet inotrope positif et tachycardie) qui peut surpasser l'effet vasodilatateur périphérique et peut donc entraîner une HTA.

Les triptans sont des médicaments antimigraineux à la fois sympathomimétiques directs et agonistes sérotoninergiques 5HT<sub>1B</sub>, ce qui provoque une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux et une inhibition neuronale. En dépit leur sélectivité relative pour la vasculature cérébrale, l'activité vasoconstrictrice des triptans affecte également les artères coronaires et périphériques, expliquant le risque d'HTA et d'insuffisance coronaire<sup>9</sup>.

### Sympathomimétiques indirects

Les sympathomimétiques indirects, par inhibition de la dégradation de catécholamines (IMAO) peuvent entraîner des HTA sévères lors d'ingestion de tyramine (contenue dans le fromage et d'autres aliments). Le déficit de catabolisme entraîne une augmentation de la concentration intrasynaptique de noradrénaline et de l'adrénaline.

Les sympathomimétiques indirects peuvent aussi agir par augmentation de la libération de catécholamines dans la fente synaptique (agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques et antagonistes des récepteurs alpha2-adrénergique présynaptiques mais aussi via des agents qui augmentent la libération de catécholamines (cocaïne, amphétamines et apparentés comme le modafinil), ou inhibe leur recapture (venlafaxine, minalcipran, duloxétine) ou par stimulation centrale (nicotine). Certains nouveaux neuroleptiques comme la clozapine ont également un effet sympathomimétique indirect<sup>10</sup>.

### Hypertensions apparaissant au sevrage

Il ne faut pas non plus méconnaître l'effet rebond hypertensif à l'arrêt des bêtabloquants, de la clonidine, de la L – Dopa ou lors du sevrage alcoolique et morphinique imputable à une activation secondaire du système sympathique.

## Substances interférant avec le rein

### Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (incluant les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2) sont la cause la plus fréquente d'HTA iatrogène. L'augmentation moyenne de la pression artérielle est typiquement de l'ordre 5 mm de Hg<sup>11</sup> mais est plus prononcée chez les patients hypertendus, âgés ou insuffisants rénaux chroniques, ainsi que ceux présentant une insuffisance cardiaque, et plus généralement chez tout patient traité par diurétiques. Le mécanisme d'action anti-inflammatoire des

AINS passe par le blocage de la synthèse des prostaglandines, en particulier E2 et I2, lesquelles possèdent des propriétés vasodilatatrices et un effet natriurétique. Cette réduction de la natriurèse et du flux sanguin rénal augmente la rétention de sodium et de l'eau et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Les AINS augmentent non seulement la pression artérielle mais diminuent également la réponse aux médicaments antihypertenseurs qui partagent ces mécanismes, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2), les inhibiteurs de la rénine, les bêtabloquants et les diurétiques. L'efficacité des antagonistes calciques et des médicaments à action centrale (par exemple, la clonidine) ne sont pas affectés par les AINS, rendant ces options thérapeutiques logiques si les AINS ne peuvent pas être arrêtés ou la dose réduite. L'utilisation d'alternatives thérapeutiques pour la prise en charge de la douleur (paracétamol ou antalgiques de palier 2) peut être considérée. Les recommandations vont vers l'utilisation de doses modérées, en cures courtes, avec une diminution des doses de diurétiques, et avec une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la pression artérielle et de la fonction cardiaque.

Certaines préparations, notamment les formes effervescentes contiennent des quantités de sodium non négligeables pouvant contribuer à une résistance au traitement antihypertenseur.

### **Médicaments interférant avec les minéralocorticoïdes<sup>4</sup>**

Les récepteurs aux hormones stéroïdiennes ont une faible spécificité, ce qui explique que toutes les hormones stéroïdiennes sont susceptibles de stimuler de manière plus ou moins puissante le récepteur aux minéralocorticoïdes, et de ce fait induire une rétention hydrosodée accompagnée d'hypokaliémie. Les médicaments les plus souvent en cause sont les glucocorticoïdes, les hormones sexuelles (contraception, traitement hormonal de la ménopause ou de l'andropause) et la fludrocortisone (traitement de l'hypotension orthostatique). De nombreux autres mécanismes ont été impliqués pour les HTA induites par les hormones stéroïdiennes. Pour les stéroïdes sexuels, d'autres mécanismes sont associés, tels que la stimulation de l'hématopoïèse par la testostérone, et l'induction enzymatique de la synthèse d'angiotensinogène par les œstrogènes.

Pour les glucocorticoïdes, une activation sympathique (ou potentialisation des effets des catécholamines), la stimulation directe de sécrétion d'angiotensine II, la diminution du monoxyde d'azote (NO) ont été incriminées. Apparenté à ces mécanismes, la réglisse (acide glycyrrhizique, licorice en anglais) est un inhibiteur de la 11-bêta hydroxylase laquelle dégrade le cortisol. On retrouve de la réglisse dans de nombreux produits de consommation courante comme les confiseries, les tisanes et l'antésite. L'HTA induite par la réglisse mime l'hyperminéralocorticisme primaire avec une kaliémie, une activité rénine plasmatique et une aldostéronémie abaissées.

### **Immunosuppresseurs inhibiteurs de la calcineurine**

La ciclosporine et le tacrolimus sont des immunosuppresseurs régulant les lymphocytes T par la voie de signalisation calcineurine, m-TOR. Ils conduisent à l'HTA chez 8% à 53% des individus. L'augmentation moyenne de la pression artérielle (5 à 11 mm Hg) est dépendante de la dose. Ils exercent leurs effets hypertenseurs via une vasoconstriction rénale et une augmentation de la rétention hydrosodée par activation du co-transport chlore sodium. La vasoconstriction est probablement liée à une augmentation de production de l'endothéline et à une diminution de NO et par opposition à une augmentation de l'angiotensine 2. Les IEC et ARA2 n'ont pas d'efficacité préférentielle dans ce contexte et peuvent même être délétères en augmentant le risque d'insuffisance rénale. De même, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes en association avec des inhibiteurs de la calcineurine nécessiterait une surveillance étroite de la fonction rénale et du potassium. Les effets sur le système vasculaire sont moins prononcés avec le tacrolimus. Compte tenu de l'indication (transplantation d'organe), l'arrêt des anticalcineurines est rarement une option thérapeutique. Le suivi pharmacologique des concentrations peut permettre un ajustement des doses et limiter les effets indésirables. Les antagonistes calciques, notamment les dihydropyridines sont la classe de médicaments de choix pour limiter les propriétés vasoconstrictrices des inhibiteurs de la calcineurine, en tenant compte du risque d'interactions pharmacocinétiques liées au métabolisme commun par le cytochrome P450 3A4. En outre, les diurétiques thiazidiques peuvent avoir un rôle intéressant pour traiter l'HTA induite par le tacrolimus.

Les traitements du HIV ont été associés à une incidence accrue de l'HTA, sans que le mécanisme ne soit clair et très certainement multifactoriel<sup>14</sup>.

## Médicaments antiangiogéniques

Les médicaments antiangiogéniques (AAD) sont principalement indiqués en oncologie et ophtalmologie. Ils agissent tous en inhibant le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF). Le chef de file, est un anticorps monoclonal humanisé, le bévacicumab, suivi des inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase (ITK, sunitinib). La fréquence de l'HTA atteint jusqu'à 60% des patients recevant des AAD voire 90% ou plus si les AAD sont combinés, ce qui en fait le principal effet indésirable limitant la dose<sup>15, 16</sup>. Les AAD réduisent l'apport sanguin à la tumeur par inhibition de l'angiogénèse. Il existe de multiples mécanismes impliqués dans l'HTA associée aux AAD, notamment une diminution de la disponibilité du NO, une raréfaction capillaire, une diminution de la compliance artérielle, une stimulation de l'endothéline, et l'altération de la fonction rénale. L'HTA survient très rapidement après l'instauration du traitement<sup>17</sup>. L'HTA doit être traitée, mais elle est généralement réversible à l'arrêt des AAD. Cet arrêt accroît le risque de récurrence du cancer. La prise en charge de l'HTA induite par les AAD peut comporter des antagonistes du SRAA, tels que les IEC ou ARA2, qui peuvent avoir un effet néphroprotecteur et antinéoplasique intéressants. Les antagonistes calciques sont très utilisés, avec une précaution concernant le métabolisme par le CYP3A4, souvent impliqué dans le métabolisme des AAD. Il est important de noter que la survenue d'une HTA pourrait être un facteur de réponse antinéoplasique positive<sup>18</sup>.

## Intoxication par les éléments

Plusieurs éléments, notamment parmi les métaux lourds ont été incriminés, notamment le plomb, le cadmium, le mercure et l'arsenic. L'hypertension causée par une intoxication aiguë est rare et se voit souvent en contexte d'exposition professionnelle, cependant une association épidémiologique est constamment retrouvée.

### Plomb, cadmium, arsenic, mercure

*Le plomb* est une toxine environnementale omniprésente qui est capable de provoquer de nombreuses maladies aiguës et chroniques. L'intoxication au plomb (saturnisme) est associée à une HTA (et une insuffisance rénale). Les études

de population ont démontré un lien entre l'exposition au plomb et le développement ultérieur d'une HTA et les maladies cardiovasculaires, et ce pour des concentrations usuellement retrouvées dans la population générale<sup>19</sup>. Les études in vitro et in vivo ont montré que l'exposition chronique au plomb provoque des HTA et des maladies cardiovasculaires par l'induction du stress oxydatif altérant la fonction endothéliale (baisse de la biodisponibilité du NO), mais aussi par une activation du système sympathique, de la voie de l'endothéline et du système rénine angiotensine. S'ajoute à cela une toxicité directe pour l'endothélium.

*L'intoxication au cadmium* induit une HTA. Ceci concerne essentiellement les pathologies professionnelles dans l'industrie des piles électriques. La physiopathologie est semblable à celle du plomb.

*L'exposition à l'arsenic* est associée à l'HTA à l'échelle des populations. Une méta-analyse récente retrouve une association entre concentration d'arsenic dans l'eau de boisson et la présence d'une HTA (odd ratio 1.56 entre arsenic bas et élevé)<sup>20</sup>. Les sources d'arsenic sont variées. L'usage médical est en désuétude. Elles sont maintenant essentiellement géologiques, agricole (pesticides) ou liées à l'industrie minière et métallurgique, et particulièrement prévalentes dans certains pays (Mexique, Chine etc), ou certaines régions françaises (principalement les régions à forte industrie, bassin Lyonnais, Nantais, Alsace, région Centre). Il existe certains points noirs de contamination à l'arsenic près d'anciennes exploitations aurifères. La contamination se fait essentiellement par l'eau de boisson<sup>21</sup>. Les mécanismes liant arsenic et HTA sont superposables à ceux du plomb.

*L'intoxication par le mercure* est globalement superposable à celle liée au plomb quant à sa physiopathologie. Une note particulière concernant ce métal lourd est sa présence quasi ubiquitaire dans les amalgames dentaires, et les doutes persistant quant à l'innocuité de ceux-ci dans la mesure où le mercure est aussi associé aux maladies cardiovasculaires<sup>22</sup>.

## Phytothérapies

Les substances actives contenues dans les plantes sont susceptibles d'interférer avec les traitements antihypertenseurs<sup>23</sup>. De nombreuses autres substances ont des effets tensionnels marqués. Par exemple, le ma-huang, plante de la médecine traditionnelle chinoise, contient de l'éphédrine,



puissant agoniste sympathique. Des extraits de cette plante étaient inclus dans de nombreuses préparations jusqu'à leur interdiction en 2003 en France suite à de nombreux effets indésirables graves<sup>24</sup>. La synéphrine, contenue dans l'orange amère, possédant des propriétés voisines est présente aussi dans de nombreux suppléments alimentaires. La yohimbine est un puissant antagoniste  $\alpha_2$ , contenu dans le Yohimbe (Bois Bandé) susceptible d'induire des HTA. Plusieurs cas cliniques ont été rapportés, notamment avec le Ginkgo Biloba, ainsi qu'avec des préparations laxatives contenant de la réglisse. Les préparations laxatives (Boldo, tamarin etc) sont susceptibles d'aggraver les hypokaliémies induites par les diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé. Enfin, un avertissement de l'ANSM concernant les interactions médicamenteuses multiples des extraits de millepertuis (dont le mode d'action s'apparente aux inhibiteurs de recapture de sérotonine) peut concerner plusieurs antihypertenseurs<sup>25</sup>.

Devant une HTA résistante ou sévère, on doit s'interroger sur la prise de traitements présentés comme naturels, car ils contiennent de fait des principes actifs efficaces à des concentrations variables, qui n'ont fait l'objet d'aucune étude sérieuse d'efficacité-tolérance.

## Alcool

Il est la première cause d'HTA toxique en France et une cause très fréquente de résistance au traitement de l'HTA<sup>26</sup>. Il y a une relation statistique linéaire entre la consommation d'alcool et le niveau de pression artérielle<sup>27</sup>. L'évaluation de la consommation d'alcool est indispensable devant toute HTA. Les mécanismes par lesquels l'alcool est associé à l'HTA sont multiples. Une consommation chronique d'alcool au-delà de 30 g/j favorise la prise de poids et active le système nerveux sympathique, contrebalançant ainsi son effet vasodilatateur direct à court terme. L'alcool induit aussi une insulino-résistance. L'alcool diminue l'efficacité de la plupart des traitements antihypertenseurs à l'exception des alphabloquants dont il peut potentialiser l'effet hypotenseur. La consommation chronique d'alcool est associée à une mauvaise observance thérapeutique. Le sevrage aigu peut aussi induire des variations brutales de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en activant le système nerveux adrénergique avec une stimulation de la synthèse de cortisol et de catécholamines. Le sevrage de l'intoxication alcoolique s'accompagne

d'une baisse de la pression artérielle systolique en moyenne de 4 mmHg et la diastolique de 3 mmHg<sup>2</sup>.

## Drogues récréatives et dopage

Les différentes drogues illicites sont fréquemment associées à l'HTA, et ce par des mécanismes divers. Il peut s'agir de stimulation sympathique directe (cocaïne), indirecte (amphétamine), ou de rebond tensionnels au sevrage (morphiniques). L'HTA peut être permanente ou exacerbée par crises. Elle peut s'accompagner de complications aiguës ischémiques ou hémorragiques. Chez le sportif, une HTA doit faire s'interroger sur la possibilité de dopage (compléments alimentaires frelatés par des stéroïdes, boissons «énergisantes» chargées en caféine+taurine). L'érythropoïétine induit une HTA par des mécanismes divers, impliquant l'hyperviscosité sanguine, un effet vasoconstricteur et une action sur l'hémodynamique intrarénale. Elle est utilisée pour le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal mais aussi comme dopage.

## En conclusion

L'HTA d'origine toxique ou médicamenteuse est fréquente<sup>5,6</sup>, elle peut expliquer à elle seule l'HTA ou plus souvent contribuer à sa sévérité et/ou sa résistance au traitement. Il faut savoir y penser systématiquement.

Les principaux mécanismes de l'HTA induite par le médicament sont les effets sympathomimétiques et la rétention hydrosodée. L'arrêt de l'agent responsable ou une réduction de la dose peut souvent de corriger améliorer l'HTA ou améliorer son contrôle. Si l'arrêt du médicament n'est pas possible, il faut utiliser des médicaments qui contrecarrent le mécanisme sous-jacent de l'HTA induite par le médicament.

## Bibliographie

1. Grossman E and Messerli FH. High blood pressure. A side effect of drugs, poisons, and food. *Archives of internal medicine*. 1995;155:450-60.
2. Grossman E and Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *The American journal of medicine*. 2012;125:14-22.
3. Mounier-Vehier C, Boudghene F, Claisse G and Delsart P. Hypertensions artérielles médicamenteuses et toxiques. *La Revue du praticien*. 2015;65:809-16.
4. Kassel LE and Odum LE. Our own worst enemy: pharmacologic mechanisms of hypertension. *Advances in chronic kidney disease*. 2015;22:245-52.
5. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C and Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *Journal of hypertension*. 2011;29:2295-309.
6. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S and Italian Society of H. Clinical management of drug-induced hypertension: 2013 Practical Recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2014;21:77-9.
7. Julius S. *The nervous system in Hypertension*. 1 ed. Springfield, Illinois: Charles Thomas; 1976.
8. Julius S and Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *AmJHypertens*. 1996;9:113S-120S.
9. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R and Poluzzi E. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2014;34:5-13.
10. Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, Engel R, Greil W, Konstantinidis A, Agelink MW, Bleich S, Ruether E, Toto S and Kasper S. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2015;18.
11. Johnson AG, Nguyen TV and Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1994;121:289-300.
12. Robert N, Wong GW and Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010:CD007893.
13. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF, Moons P, Borm G and Hilbrands LB. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4:937-45.
14. Tripathi A, Jerrell JM, Skelton TN, Nickels MA and Duffus WA. Incidence of primary hypertension in a population-based cohort of HIV-infected compared with non-HIV-infected persons and the effect of combined antiretroviral therapy. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH*. 2015;9:351-7.
15. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J and Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2008;9:117-23.
16. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X and Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *American journal of hypertension*. 2010;23:460-8.
17. Azizi M, Chedid A and Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *The New England journal of medicine*. 2008;358:95-7.
18. Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, Cohen EE, Tarazi JC, Rosbrook B, Bair AH, Ricart AD, Olszanski AJ, Letrent KJ, Kim S and Rixe O. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17:3841-9.
19. Vaziri ND. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008;295:H454-65.
20. Abhyankar LN, Jones MR, Guallar E and Navas-Acien A. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review. *Environmental health perspectives*. 2012;120:494-500.
21. Manlius N. Pollution des eaux par l'arsenic et acceptabilité des procédés de biotraitement. 2009;2015.
22. Houston MC. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *Journal of clinical hypertension*. 2011;13:621-7.
23. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F and Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *International journal of cardiology*. 2005;98:1-14.
24. Haller CA and Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *The New England journal of medicine*. 2000;343:1833-8.
25. Chaibrant H. Risques liés à l'utilisation du millepertuis. 2000;2015.
26. Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel JP, Girerd X, Herpin D, Vaisse B, Villeneuve F and Halimi JM. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse medicale*. 2014;43:1325-31.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tenders M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M and Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34:2159-219.

Substances	Mécanisme principal	Fréquence	Causalité	Drogue récréative/ dopage
<b>SYSTÈME NERVEUX AUTONOME</b>				
amphétamines	stimulation alpha	xxx	Directe	x
cocaïne	stimulation alpha	xxx	Directe	
phényléphrine	stimulation alpha	xxx	Directe	
pseudoéphédrine	stimulation alpha	xxx	Directe	x
théophylline	stimulation sympathique indirecte	xx	Directe	
tricycliques	inhibition recapture noradrénaline/sérotonine	xx	Indirecte	
triptans	stimulation sérotonine	xx	Directe	
caféine	stimulation alpha	x	Épidémiologique	x
dérivés ergot de seigle	stimulation alpha	x	Directe	
éphédrine	stimulation alpha	x	Directe	x
hormones thyroïdiennes	stimulation bêta 2	x	Directe	
oxymétazoline	stimulation alpha	x	Directe	
venlafaxine/duloxétine / minalcipran	inhibition recapture noradrénaline/sérotonine	x	Directe	
bêtabloquants	stimulation bêta	-	Indirecte, sevrage	
clonidine/rilmenidine/ alphas-méthyl-dopa	stimulation alpha 2 centrale	-	Indirecte, populations particulières	
dobutamine	stimulation bêta 1	-	Directe	
droxidopa	stimulation alpha	-	Directe	
imao	inhibition dégradation noradrénaline	-	Directe	
ketamine	stimulation alpha	-	Directe	
midodrine	stimulation alpha	-	Directe	
nicotine	stimulation alpha	-	Épidémiologique	x
pyridostigmine	parasympholytique	-	Indirecte	
salbutamol/terbutaline	stimulation bêta 2	-	Directe	
yohimbine	antagoniste alpha 2 central	-	Directe	x
<b>REIN, BALANCE HYDROSODÉE</b>				
ains/coxibs	inhibition synthèse prostaglandines	xxx	Directe	
oestroprogestatifs	induction synthèse hépatique angiotensinogène	xxx	Directe	
réglisse	effet minéralocorticoïde	xxx	Directe	
corticostéroïdes	effet minéralocorticoïde	xx	Directe	
cyclosporine anticalcineurines	activation système rénine angiotensine aldostérone	x	Directe	
tacrolimus inhibiteurs mtor	activation système rénine angiotensine aldostérone	x	Directe	
desmopressine	réention hydrique	-	Directe	
fludrocortisone	effet minéralocorticoïde	-	Directe	
stéroïdes anabolisants	effet minéralocorticoïde	-	Directe	x
torcetrapib inhibiteurs cetp	effet minéralocorticoïde	-	Directe	
<b>MÉCANISMES DIVERS</b>				
alcool	stimulation sympathique indirecte	xxx	Indirecte	x
antiangiogéniques / inhibiteurs tyrosine kinases	destruction artérioles et capillaires	x	Directe	
cannabis	multifactoriel	x	Épidémiologique	x
érythropoïétine	hyperviscosité sanguine	x	Directe	x
arsenic	inflammation/stress oxydatif	-	Épidémiologique	
cadmium	inflammation/stress oxydatif	-	Épidémiologique	
cis-platine	inflammation/stress oxydatif	-	Directe	
LSD	antagoniste sérotonine	-	Directe	x
médicaments inducteurs enzymatiques	interaction pharmacocinétique	-	Indirecte	
mercure	inflammation/stress oxydatif	-	Épidémiologique	
ocréotide	vasoconstriction directe	-	Directe	
phytothérapies	divers	-	Indirecte	
plomb	augmentation sensibilité alpha adrénérique	-	Épidémiologique	
sélénium	inflammation/stress oxydatif	-	Épidémiologique	

## Attitude pratique pour les médicaments les plus souvent incriminés dans la survenue d'une élévation de la pression artérielle

Médicaments / Substances entraînant une augmentation de la PA	Arrêt	Diminution de la dose ou réduction de la prise	Bloqueurs du SRAA	Inhibiteur Calcique	Betâ-bloquants	Diurétiques	Alpha-bloquant
AINS	Solution idéale			Première intention		En association	
Oestro-Progestatif			Si traitement hormonal substitutif	Privilégier si femme en âge de procréer ( $\alpha$ methyl dopa possible aussi)			
Antidépresseurs (IMAO, IRSNA)	Si possible				Si sevrage impossible		Si sevrage impossible
Corticoïdes			Première intention ARM			En association contre rétention hydrosodée	
Immunosuppresseurs inhibiteur de la calcineurine (Ciclosporine / Tacrolimus)			x	x			
EPO		x	Seconde intention			Seconde intention	Alternative
Médicaments Antiangiogénique			IEC/ARB		Possible		
Sympathomimétiques (cocaïne, amphétamine, éphédrine..)	x				Si arrêt impossible		
Alcool / Café		x					
Réglisse	Solution idéale		ARM				

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien (incluant les inhibiteurs de la COX) ;

ARM : antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes ;

IMAO : inhibiteur de la monoamine oxygénase ;

IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et /ou noradrénaline.