



Chapitre 34

HTA systémique : quand traiter, quand respecter ?

O. CAPEL

Points essentiels

- La gravité d'un accès hypertensif aigu tient davantage à la présence de signes de souffrance viscérale qu'aux valeurs absolues de pression artérielle atteintes.
- Les poussées hypertensives sans retentissement clinique sont distinguées des urgences hypertensives où la présence de signes de souffrance viscérale doit faire entreprendre rapidement un traitement antihypertenseur.
- Les principales urgences hypertensives sont représentées par la dissection aortique, l'encéphalopathie hypertensive, l'ischémie coronaire aiguë, l'OAP, l'éclampsie et l'insuffisance rénale aiguë.
- L'HTA maligne est une urgence hypertensive particulièrement grave en raison des risques de cécité et d'insuffisance rénale irréversibles.
- Les crises catécholaminergiques et les accès hypertensifs postopératoires relèvent parfois d'un traitement urgent.
- La prise en charge thérapeutique des urgences hypertensives nécessite un antihypertenseur intraveineux et un monitoring hémodynamique entrepris en unité de soins intensifs.
- En dehors de la dissection aortique, la pression artérielle ne doit pas être abaissée de plus de 20 % en quelques heures.
- Chez des malades dont les mécanismes d'autorégulation se sont précédemment adaptés à une hypertension chronique ou chez les sujets âgés, la réduction tensionnelle trop brutale risque d'induire des accidents ischémiques graves.

Correspondance : CAPEL Olivier – SAMU 69 - SMUR Lyon Sud – Groupement Hospitalier Sud 69495 Pierre Bénite. – Tél. : 04 78 86 41 65 – Fax : 04 78 86 59 02 – Port. : 06 12 42 47 34
E-mail : olivier.capel@chu-lyon.fr

- Les accès hypertensifs accompagnant un AVC, même hémorragique, ne relèvent que rarement d'un traitement antihypertenseur.
- Les médicaments antihypertenseurs de l'urgence sont représentés surtout par les formes injectables de nicardipine, d'urapidil et de labétalol.

1. Quelques définitions

1.1. Hypertension artérielle (HTA) systémique

Quand on parle d'HTA, on sous-entend qu'il s'agit de l'HTA systémique, c'est-à-dire de l'existence de valeurs trop élevées de pression artérielle (PA) dans les artères de la grande circulation (aorte et ses branches de division). Ceci, par opposition à l'HTA pulmonaire (HTAP) ou l'hypertension portale, qui sont des maladies totalement différentes et qui relèvent d'autres causes. Les chiffres de PA, à partir desquels on parle d'HTA, ont évolué avec le temps. On considère qu'est hypertendu un sujet dont la baisse des chiffres tensionnels obtenus par le traitement réduit la mortalité et la morbidité (notamment cardio-vasculaires). La mise au point de médicaments anti-hypertenseurs plus efficaces et mieux tolérés a amené à abaisser progressivement la limite entre normotension et HTA. Actuellement, est considéré comme adulte hypertendu, un patient dont la pression artérielle systolique est égale ou supérieure à 140 mmHg ou la pression artérielle diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg. Ces valeurs doivent être modifiées dans certaines circonstances :

Chez l'enfant les valeurs limites sont d'autant plus basses qu'il est plus jeune.

Chez la femme enceinte, en début et au milieu de la grossesse, la PA baisse d'environ 20 mmHg pour la systolique et de 10 mmHg pour la diastolique. Les chiffres pour parler d'HTA sont donc diminués d'autant.

1.2. Hypertension artérielle permanente

La pression artérielle n'est pas une constante, mais une variable. Elle augmente lors de l'état de veille (le jour), lors de l'effort physique, lors d'un stress (notamment la consultation médicale = effet « blouse blanche »), et diminue lors du repos et du sommeil. Les chiffres à retenir sont les chiffres observés de jour, au repos, en position couchée ou assise au cabinet du médecin. Malgré ces précautions, la PA peut varier d'un jour à l'autre. Il peut être alors utile de recourir à l'automesure par le patient lui-même, ou à la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), aussi appelée « holter tensionnel », qui enregistre la PA automatiquement à intervalle régulier sur une période de 24 heures. Dans ces cas, la limite est de 135/85 (la nuit, en période de repos, la pression artérielle est normalement inférieure à 120/75). Avant de prendre en charge un patient hypertendu, dans le cadre d'une prévention cardio-vasculaire, il faut vérifier le caractère permanent de l'HTA, c'est-à-dire son existence à 3 examens successifs répartis sur 1 à 2 mois (ou sur quelques jours si la PA atteint ou dépasse 180/110).

1.3. Hypertension artérielle essentielle

L'HTA peut être due à des maladies précises et identifiables : on parle alors d'HTA secondaire. Dans la très grande majorité des cas (plus de 95 %), on ne retrouve pas de cause précise et l'élévation de la PA correspond à la modification d'un ou de nombreux paramètres qui conditionnent le niveau de la pression artérielle. On parle alors d'HTA essentielle.

2. Épidémiologie

2.1. Prévalence

Une HTA permanente est observée dans environ 15 % de la population adulte des pays occidentaux. La prévalence augmente avec l'âge (3 % vers 20 ans, 15 % vers la cinquantaine, plus de 30 % après 70 ans). Chez les patients âgés, l'H.T.A. est souvent due à une élévation isolée de la PA systolique (HTA systolique) liée, entre autres, à l'augmentation de la rigidité de la paroi artérielle (diminution de la compliance vasculaire). Chez la femme la prévalence est inférieure à celle de l'homme avant la ménopause, et supérieure après.

2.2. Morbidité et mortalité

L'existence d'une HTA permanente augmente nettement le risque d'accident cardio-vasculaire (facteur de risque).

2.3. Le risque augmente progressivement avec le niveau de PA

Il n'y a pas de niveau au-dessous duquel le risque est faible et au-dessus duquel il s'élève fortement avec une « cassure » entre les deux. Les chiffres limites de l'HTA sont en fait ceux au-dessus desquels le traitement est bénéfique et au-dessous desquels le traitement préventif n'a pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'absence de traitement. L'HTA n'est qu'un des facteurs majeurs du risque cardio-vasculaire (avec l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète sucré). En cas de facteur de risque associé à l'HTA, le degré de risque n'est pas additionné, mais multiplié :

Exemple : aucun facteur de risque = risque 1, un facteur de risque = risque \times 2, deux facteurs de risque = risque \times 4, trois facteurs de risque = risque \times 8.

L'HTA n'a pas la même responsabilité dans toutes les complications observées :

– il y a des complications qui sont directement liées au niveau de pression artérielle à un moment donné, où la hausse des valeurs augmente le risque immédiat et où sa baisse le réduit rapidement (effet à court terme). Le traitement efficace de l'HTA réduit alors rapidement et significativement le risque ;

– et autres qui sont dues à un effet à long terme de l’HTA, notamment par l’athérosclérose. Dans ce cas, le traitement est efficace, mais son effet est moins net et moins immédiat.

Le **Tableau 1** mentionne un certain nombre de ces complications.

2.4. Apprécier son retentissement

L’HTA peut retentir sur 4 organes : l’ensemble encéphalo-rétinien, le cœur, le rein, l’aorte et les artères des membres inférieurs. Globalement, le retentissement est d’autant plus grand que les chiffres de PA sont plus élevés, mais ceci n’est pas toujours vrai à l’échelon de l’individu. Quelques paramètres simples permettent d’évaluer ce retentissement (**Tableau 2**). Les symptômes « encéphalo-rétiniens » sont fréquents chez les personnes anxieuses. Il faut donc être critique avant de les attribuer à l’HTA. L’examen du fond d’œil n’est indiqué qu’en cas de PA très élevée (supérieure à 190/110) ou de céphalées importantes. Les écho-dopplers artériels sont essentiellement indiqués en cas de symptômes ou d’anomalies cliniques. L’ECG vise à dépister une cardiopathie ischémique et une Hypertrophie du Ventricule Gauche (HVG) ainsi qu’un trouble de la conduction contre-indiquant certains anti-hypertenseurs. Pour la recherche d’une HVG, le plus sensible est l’échocardiographie (examen non systématique).

2.5. Gravité de l’hypertension artérielle

Les recommandations européennes distinguent trois stades :

- le stade 1 : est défini par une pression artérielle systolique (PAS) comprise entre 140-159 ou bien une pression artérielle diastolique (PAD) entre 90-99 ;
- le stade 2 : par une PAS entre 160-179 ou une PAD entre 100-109 ;
- le stade 3 : par une PAS supérieure ou égale à 180 ou PAD supérieure ou égale à 110 (**1**).

Notre texte est consacré aux accès hypertensifs présentant une élévation brutale des chiffres de pression artérielle définis par le stade 3. Les stades 1 et 2 ne sont pas abordés ici.

On distingue habituellement trois situations d’accès hypertensifs :

- l’élévation transitoire de la pression artérielle ou poussée hypertensive sans signe de souffrance viscérale ;
- l’urgence hypertensive accompagnée d’une souffrance viscérale ;
- l’HTA maligne : association de chiffres tensionnels très élevés et d’une rétinopathie hypertensive sévère. Il s’agit donc d’une forme particulière d’urgence hypertensive.

L’**European Society of Cardiology** (ESC) vient de publier de nouvelles recommandations sur l’HTA (**1**). Les premières recommandations remontent à 2003, les deuxièmes en 2007 (avec une proportion d’européens hypertendus

comprise actuellement entre 30 et 45 %). Les évolutions les plus marquantes en 2013 sont les suivantes :

2.5.1. PAS cible :

La cible thérapeutique est maintenant uniformément fixée 140 mmHg, avec une certaine tolérance jusqu'à 150 mmHg chez les sujets de plus de 80 ans. Concernant la PAD, le seuil est fixé à 90 mmHg, et à 85 mmHg chez les diabétiques.

2.5.2. Les traitements : rien ne change.

Les recommandations mettent les cinq classes à égalité. Les diurétiques (thiazidiques, chlorthalidone et indapamide), les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) sont tous acceptables pour l'initiation et le maintien du traitement, en monothérapie ou en combinaisons. Les bêta-bloquants ne sont donc pas détrônés en première intention, tandis que les ARA II et les IEC font jeu égal. La Haute Autorité de Santé considère pour sa part que les bêta-bloquants sont moins efficaces dans l'HTA non compliquée, et pointe le coût des ARA II par rapport aux IEC. Seul le double blocage du SRA ne peut être recommandé sur la base des résultats d'essais.

2.5.3. La nouveauté : la dénervation rénale dans l'HTA résistante.

La résistante au traitement est définie lorsqu'une stratégie thérapeutique incluant les modifications du style de vie plus un diurétique et deux autres traitements antihypertenseurs appartenant à des classes différentes, échoue à abaisser la PAS et la PAD à 140 et 90 mmHg. La cause fréquente d'HTA résistante est le manque d'adhérence au traitement, et la proportion de patients atteints d'hypertension résistante varie de 5 à 30 %. En revanche, le consensus français définit l'HTA résistante (> 160/100 mmHg, ou 150 mmHg chez le diabétique) comme un échec thérapeutique après quatre hypertenseurs dont un diurétique. Après les vérifications de l'observance, les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, l'amiloride, et l'alpha-1-bloquant doxazosine doivent être envisagés, en l'absence de contre-indication (niveau IIa B). En cas d'inefficacité de ces traitements, des procédures invasives comme la dénervation rénale et la stimulation du barorécepteur peuvent être envisagées (niveau IIb C). La dénervation rénale requiert des données supplémentaires, issues d'essais comparatifs bien conduits, pour établir sa sécurité et la persistance de son efficacité.

2.5.4. Une prise en charge en réseau

En 2012, le Comité Français de Lutte contre l'HTA annonçait 50 % d'hypertendus à l'objectif, chiffre stable depuis 2007. On insiste sur une mesure correcte de la TA, qui a aussi l'avantage de faire participer le patient et de le motiver, sur l'organisation des soins, sur le suivi, si nécessaire par des infirmières. La notion de télémonitoring, avec transmission des chiffres de TA mesurés à domicile, est évoquée.

3. Physiopathologie d'une HTA aiguë (2)

Un traitement bien suivi de l'HTA est susceptible de réduire l'incidence des complications (3). Il en est de même pour l'incidence des urgences hypertensives. Moins de 1 % des sujets hypertendus présenteront un tableau d'HTA maligne (4). Les principales victimes de cette maladie sont les sujets appartenant à un milieu défavorisé ainsi que les sujets peu observants aux traitements. L'étiologie la plus fréquente de l'HTA maligne est l'HTA essentielle. Lorsqu'une cause est retrouvée, il s'agit d'une atteinte rénale parenchymateuse dans 80 % des cas. L'HTA maligne peut se développer chez un patient avec ou sans antécédent d'HTA. Le pronostic des HTA malignes traitées est actuellement proche des HTA primaires sans complication (5). Seuls certains cas évoluent vers l'atteinte d'un organe qui survient si l'élévation brutale de la pression artérielle dépasse le seuil maximal d'autorégulation des organes cibles. Le niveau d'élévation de la pression artérielle pouvant déclencher des lésions organiques est plus faible chez les patients normotendus qu'en cas d'HTA préexistante en raison du phénomène d'adaptation aux chiffres élevés de pression artérielle. La physiopathologie à l'origine des atteintes viscérales est encore mal comprise (6).

Deux mécanismes participent au retentissement viscéral :

- **le 1^{er} mécanisme** est dû aux lésions vasculaires liées à la pression exercée sur l'endothélium et la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'élévation brutale de la pression artérielle au-delà du seuil d'autorégulation des organes cibles entraîne l'apparition de lésions endothéliales directement liées aux forces de cisaillements exercées sur l'endothélium vasculaire (7-9). De nombreuses études expérimentales ont montré que sous l'action d'une élévation brutale de pression, les cellules endothéliales sécrètent des molécules pro-inflammatoires (cytokines, molécules d'adhésion des monocytes, etc.) (7), des substances vasoconstrictrices (endothéline 1, etc.) (9), des molécules d'adhésion des cellules vasculaires (P-sélectine, E sélectine, etc.) (10), l'ensemble favorisant l'agrégation plaquettaire à l'origine de phénomènes thrombotiques. Au cours des accès hypertensifs, il existe une hypovolémie favorisée par une natriurèse de pression et par l'inflammation endothéliale responsable d'un œdème périvasculaire (11). Cette hypovolémie entretient à son tour l'augmentation de pression artérielle et les lésions endothéliales. Tout ceci résulte en un cercle vicieux qu'il faudra tenter d'interrompre par la thérapeutique antihypertensive. La pression exercée sur l'endothélium vasculaire entraîne également la sécrétion de monoxyde d'azote, molécule vasodilatatrice, mais dont le rôle protecteur vis-à-vis de l'augmentation de pression artérielle apparaît rapidement dépassé ;
- **le 2^e mécanisme** est endocrinien par stimulation du SRAA. En effet, plusieurs études expérimentales impliquent le système rénine-angiotensine dans l'apparition des lésions des organes cibles. Les rats transgéniques pour les gènes humains de la rénine et de l'angiotensinogène développent une hypertension et des lésions vasculaires inflammatoires proches de celles qui sont rencontrées chez

l'homme (12). La libération d'angiotensine 2 favorise la vasoconstriction, l'hyperaldostéronisme secondaire et possède également des effets délétères directs sur l'endothélium vasculaire des organes cibles. L'angiotensine provoque une libération de molécules pro-inflammatoires et l'activation du facteur de transcription NF-kappa B. L'élévation de pression artérielle peut favoriser la survenue d'une hypovolémie par augmentation d'excrétion urinaire de sodium et ainsi entretenir à son tour la vasoconstriction. Un argument supplémentaire, pour incriminer le SRAA, est l'action protectrice de l'administration d'inhibiteur de l'enzyme de conversion contre l'apparition des lésions vasculaires associées à l'HTA maligne chez la souris transgénique pour la rénine (13).

4. Sémiologie et traitement

La mesure de la pression artérielle doit être réalisée dans des conditions correctes (allongé depuis 5 minutes, à distance d'une prise de café ou de tabac). Un brassard trop petit expose au risque de surestimation des valeurs. Un brassard adapté doit couvrir environ 80 % de la surface du bras. Si après 20 minutes de repos la tension reste élevée, il faut déterminer l'urgence d'un traitement. Les situations qui exigent la mise en route rapide d'une thérapeutique antihypertensive (urgences hypertensives) sont traitées ci-dessous. En dehors de ces manifestations, il s'agit alors d'une poussée hypertensive isolée et un traitement antihypertenseur d'urgence n'est pas justifié.

4.1. Poussée hypertensive

Le malade n'a aucun symptôme ou présente des signes non spécifiques : épistaxis, céphalées, phosphènes, acouphènes et nycturie. Il n'existe aucun signe de mauvaise tolérance viscérale. Deux cas de figure peuvent se présenter :

- **l'HTA suivie au long cours** : Il faut faire préciser au malade les moyens mis en œuvre et les événements survenus depuis le début de la maladie : bilan étiologique, mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), règles hygiénodiététiques, médicaments prescrits et observance, complications de la maladie ou du traitement déjà apparues. La MAPA permet de révéler que des poussées hypertensives cédant spontanément surviennent fréquemment chez tout malade hypertendu. Il faut rechercher des facteurs ou des événements déclenchants : la rupture d'un traitement comportant un antihypertenseur central (effet rebond), anxiété, douleur, globe vésical, hypercapnie, acidose, hypoglycémie, prise de cocaïne ou de médicaments réduisant l'efficacité d'un traitement antihypertenseur (anti-inflammatoires non stéroïdiens, pansements gastriques) ;
- **le normotendu ou l'HTA méconnue** : Un facteur déclenchant est souvent mis en évidence. Son contrôle et la mise au repos s'accompagnent en général de la normalisation de la pression artérielle rendant inutile le recours à un traitement

antihypertenseur d'urgence. Le patient devra être revu ultérieurement afin de confirmer un diagnostic d'HTA permanente qui nécessiterait une prise en charge.

Le repos et le contrôle des facteurs favorisants permettent le plus souvent le retour à des valeurs tensionnelles normales. Chez un sujet hypertendu connu, une réévaluation du traitement sera envisagée dans un second temps. Chez un sujet qui n'est pas connu comme hypertendu, un traitement oral à distance de la poussée est mis en oeuvre en cas de confirmation d'une maladie hypertensive et après réalisation d'un bilan du retentissement, de l'étiologie et des facteurs de risque cardio-vasculaires (2).

4.2. HTA maligne

Elle se définit par une pression artérielle très élevée (PAD>130 mmHg) associée à une rétinopathie hypertensive sévère (hémorragies, exsudats, oedème papillaire). L'interrogatoire retrouve une altération de l'état général, un amaigrissement et une soif en rapport avec une hypovolémie secondaire à une polyurie par natriurèse de pression (11). Le fond d'œil affirme le diagnostic. Le tableau peut s'accompagner de céphalées, d'œdème aigu du poumon, d'ischémie myocardique, d'AVC et rarement d'encéphalopathie hypertensive. La prise en charge en unité de soins intensifs nécessite un traitement rapide par vasodilatateurs intraveineux associé souvent à un remplissage vasculaire. Le pronostic tient à l'apparition d'une néphroangiosclérose maligne (histologiquement, nécrose fibrinoïde prédominant sur les artéoles afférentes et les artères interlobulaires). L'insuffisance rénale aiguë favorisée par l'hypovolémie est souvent associée à une microangiopathie thrombotique comportant biologiquement une thrombopénie et une anémie hémolytique avec schizocytose et test de Coombs négatif. Dans un premier temps sous traitement, la fonction rénale peut se détériorer, mais s'améliore ultérieurement si le contrôle de la pression artérielle est maintenu (14). Les patients qui sont hémodialysés peuvent, après plusieurs mois d'évolution, connaître l'arrêt des séances de dialyse.

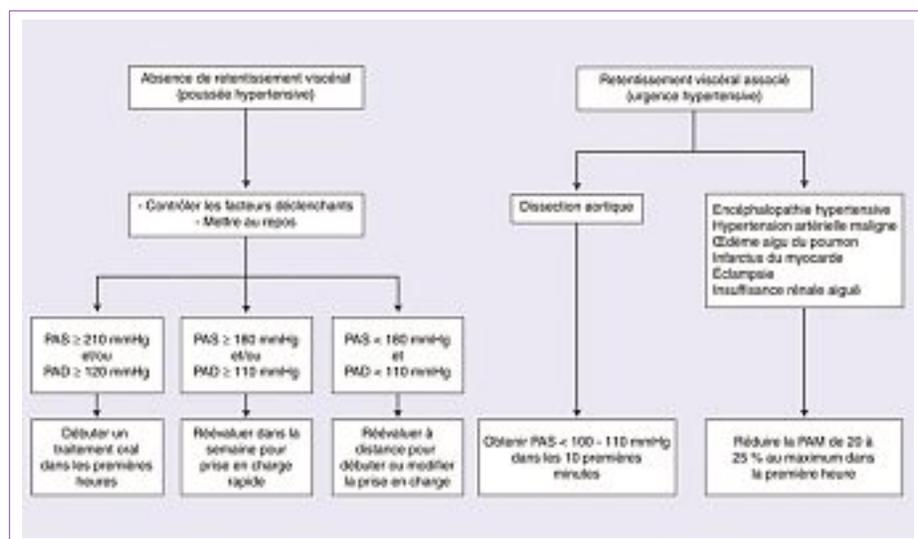
4.3. Autres urgences hypertensives

L'urgence hypertensive est définie par l'association d'une brusque élévation tensionnelle et d'une souffrance viscérale aiguë mettant en jeu le pronostic vital. L'HTA pouvant contribuer à l'aggravation de la défaillance organique, son traitement doit être institué rapidement. Les accidents vasculaires cérébraux, très souvent accompagnés d'accès hypertensifs, doivent être envisagés séparément.

C'est une urgence thérapeutique qui se conçoit dans une unité de soins intensifs pour le contrôle des facteurs favorisants d'élévation tensionnelle (anxiété, douleur, hypoxémie, hypercapnie, hypoglycémie, etc.) et la mise en route d'un traitement antihypertenseur par voie intraveineuse. Pour traitement, un monitoring intra-artériel de la pression est souhaitable. L'objectif n'est pas la normalisation immédiate des chiffres tensionnels mais plutôt un abaissement de la pression artérielle jusqu'à un certain niveau de sécurité car la diminution brutale est

souvent plus dangereuse que l'HTA elle-même. En effet, en particulier chez des malades dont le mécanisme d'autorégulation s'est précédemment adapté à une HTA chronique (15) et/ou chez ceux ayant des facteurs de risque d'artériosclérose et/ou chez les sujets âgés, la réduction trop brutale de la pression artérielle risque d'induire des accidents ischémiques graves, tels que cécité corticale, hémiplegie, infarctus du myocarde, insuffisance rénale aiguë. En conséquence, en présence d'une urgence hypertensive, il est recommandé de ne pas abaisser la PAM de plus de 20 % dans un délai de quelques minutes à quelques heures (2, 4, 5, 6, 16) (Figure 1). Lorsque dans certains cas (dissection aortique) il s'avère cependant indispensable de faire chuter de plus de 20 % la PAM, la surveillance neurologique doit être étroite pour détecter les premiers signes d'hypoperfusion cérébrale tels que nausées, céphalées, confusion, ralentissement psychomoteur ou agitation. L'efficacité d'un traitement antihypertenseur est requise dans l'heure, sauf dans le cas de la dissection de l'aorte où un contrôle tensionnel est exigé dans les 10 minutes. Les médicaments doivent répondre à plusieurs critères : utilisation par voie intraveineuse, rapidité d'action, titrabilité, demi-vie courte. Leurs effets secondaires sont parfois des facteurs limitant leur utilisation. L'administration des antihypertenseurs par voie sublinguale est strictement proscrite car pouvant générer des épisodes hypotensifs sévères et peu contrôlables (17). Dans les cas où une hypovolémie est présente (HTA maligne), un remplissage vasculaire peut s'avérer nécessaire, d'autant plus que l'utilisation d'un agent vasodilatateur à effet veineux peut accroître le risque de désamorçage de la pompe cardiaque et donc de survenue d'un collapsus sévère. C'est souligner la nécessité d'un monitoring hémodynamique lors de la mise en route du traitement. Lorsque le contrôle de la pression artérielle est obtenu, le relais *per os* doit être débuté.

Figure 1 – Algorithme décisionnel devant une HTA aiguë (2).



4.4. Encéphalopathie hypertensive

C'est l'association : élévation brutale de la pression artérielle, céphalées d'intensité progressive, nausées, vomissements et troubles visuels. Rapidement peuvent apparaître confusion ou altération de la conscience. Des convulsions peuvent être au premier plan (6, 18). Ces symptômes s'installent progressivement sur 24-48 heures, ce qui permet de différencier l'encéphalopathie hypertensive du tableau d'hémorragie intracrânienne. Les symptômes de l'encéphalopathie sont réversibles avec la réduction de la pression artérielle. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers un coma fatal. L'encéphalopathie hypertensive peut survenir avec ou sans protéinurie et/ou rétinopathie. Un fond d'œil normal n'élimine pas le diagnostic. Le scanner cérébral permet d'éliminer une hémorragie intracérébrale. L'EEG peut montrer la perte du rythme postérieur prédominant, un ralentissement généralisé de l'activité électrique ainsi que des décharges épileptiques postérieures. L'encéphalopathie hypertensive peut survenir chez un patient souffrant d'une HTA chronique, souvent essentielle et accompagner le tableau de l'HTA maligne. Elle peut aussi survenir chez des patients sains soumis à une brusque augmentation de la pression artérielle. Ainsi, l'encéphalopathie hypertensive peut se rencontrer en cas de néphropathie glomérulaire aiguë, d'éclampsie (19), de purpura thrombotique thrombocytopénique (17), de phéochromocytome, d'utilisation d'immunosuppresseurs (21-23), d'érythropoïétine (24) ou de ciclosporine (25). L'encéphalopathie est secondaire à une hyperperfusion cérébrale, créant une dysfonction endothéliale avec augmentation de la perméabilité microvasculaire favorisant l'œdème cérébral. Il a été mis en évidence par IRM une leucoencéphalopathie postérieure à prédominance pariéto-occipitale, réversible après traitement rapide et efficace (6, 21).

Les études autopsiques ont montré des lésions d'œdème cérébral et artériolo-alvéolaires à type de nécrose fibrinoïde et de thrombi de fibrine, associées à des micro-infarctus (26). Les événements caractéristiques de l'encéphalopathie hypertensive surviennent lorsque les mécanismes d'autorégulation cérébrale sont dépassés. À l'état normal, l'autorégulation cérébrale permet de maintenir constant le débit de perfusion cérébrale pour des variations de pression artérielle moyenne (PAM) entre 70 et 150 mmHg. Le cerveau peut compenser une élévation tensionnelle à l'intérieur de ces limites en mettant en jeu des mécanismes produisant une vasoconstriction qui limite l'hyperperfusion. Chez le sujet hypertendu, les valeurs seuil d'autorégulation sont supérieures si bien que le débit cérébral est maintenu constant pour des PAM entre 120 et 180 mmHg (27-29) permettant en quelque sorte, une protection du cerveau du sujet hypertendu vis-à-vis des fortes pressions artérielles. Ce n'est que lorsque les mécanismes d'autorégulation sont dépassés que se produit une vasodilatation et que l'œdème cérébral se développe. Les sujets non-hypertendus peuvent développer une encéphalopathie pour des valeurs tensionnelles plus basses que les malades hypertendus aux seuils d'autorégulation plus élevés. La diminution de la PAM sera d'au plus 20 % la première heure avec un objectif de PAD de 100-110 mmHg.

4.5. Dissection de l'aorte

Chez tout malade se plaignant de douleurs thoracique, dorsale ou abdominale, associées à une HTA, on recherche une asymétrie des pouls ou de la pression artérielle, un souffle sur un trajet vasculaire, un souffle d'insuffisance aortique, une ischémie cérébrale ou de membre. La radiographie de thorax montre un élargissement du médiastin, mais les deux examens de référence sont l'angioscanner thoracique (30) et l'échographie transœsophagienne (31). L'aortographie n'est réalisée qu'en cas d'images difficilement interprétables. L'IRM (32) est aussi un très bon moyen diagnostique. La mortalité de la dissection aortique reste élevée (33). En conséquence, sa prise en charge doit être entreprise d'extrême urgence en unité de soins intensifs. Le but du traitement médical est d'obtenir rapidement une PAS < 100-110 mmHg. Ce n'est pas uniquement l'effet hypotensif qui est recherché, mais la diminution de la force du flux pulsatile sur la paroi aortique pour limiter l'extension de la déchirure intimale. En cas de forte présomption diagnostique, l'abaissement tensionnel peut se justifier avant la confirmation du diagnostic. Le labétalol seul (34) ou l'association bêtabloquant (esmolol, labétalol) et vasodilatateur (nicardipine, urapidil, voire nitroprussiate de sodium) sont indiqués.

4.6. Syndrome coronaire aigu

Une éventuelle élévation tensionnelle est en grande partie liée au stress de la douleur. Un mécanisme réflexe initié au niveau du ventricule gauche ischémié a aussi été évoqué (34,35). L'augmentation de l'impédance à l'éjection systolique que représente l'élévation brutale de la PAS résulte en une augmentation de la contrainte myocardique et *in fine* en un accroissement de la consommation en oxygène du myocarde, particulièrement inopportune en période ischémique. Le traitement de l'infarctus peut comporter avec prudence en urgence l'utilisation des bêta-bloquants en l'absence de contre-indication. En cas d'accès hypertensif, non maîtrisé par les bêta-bloquants, l'emploi des dérivés nitrés est justifié. La morphine est un complément thérapeutique efficace. Les vasodilatateurs purs ne sont pas indiqués. L'obtention d'une PAS inférieure à 180 mmHg permet la thrombolyse. Il faut veiller à maintenir la PAD au-dessus de 80 mmHg pour ne pas compromettre la circulation coronaire.

4.7. Œdème aigu du poumon (OAP)

Une poussée d'insuffisance cardiaque aiguë peut s'accompagner d'un accès hypertensif qui constitue à l'évidence un facteur causal ou aggravant de l'OAP par la considérable augmentation de l'impédance à l'éjection du ventricule gauche. Le traitement de première intention repose sur les dérivés nitrés et les diurétiques de l'anse en fonction de l'état d'hydratation du patient. Si ces traitements ne sont pas suffisamment efficaces, l'urapidil, la nicardipine, voire le nitroprussiate peuvent être utilisés.

4.8. Prééclampsie et éclampsie

Chez la femme enceinte, l'HTA est définie lorsque la PAS est supérieure à 140 mmHg ou la PAD supérieure à 90 mmHg. Elle est considérée comme sévère quand la PAD est supérieure à 110 mmHg. L'HTA peut exister avant la grossesse ou se révéler après la 20^e semaine (hypertension gravidique). La prééclampsie (3 % des grossesses) est définie par l'association à l'HTA (gravidique ou préexistante) d'une protéinurie (supérieure à 300 mg/j). La présence d'œdèmes est fréquente. L'*haemolysis elevated liver enzyme and low platelets* (HELLP) syndrome associé des perturbations du bilan hépatique et du taux de plaquettes. Les facteurs favorisant de la prééclampsie sont la primiparité, les âges maternels extrêmes, la prédisposition familiale, les grossesses gémellaires, la grossesse molaire, le diabète, le lupus et l'HTA essentielle. La physiopathologie de la prééclampsie reste mal connue (32-34). Le défaut d'implantation placentaire du trophoblaste résulterait en une élévation des résistances vasculaires placentaires, suivie d'anomalies immunologiques locales responsables d'une dysfonction endothéliale et de coagulation intravasculaire disséminée. Ceci entraîne une défaillance des mécanismes adaptatifs cardio-vasculaires, caractéristiques de la grossesse normale, et une augmentation des résistances vasculaires systémiques. Dans l'éclampsie, le tableau est alors complété par des troubles visuels, des convulsions généralisées, une oligurie et parfois une insuffisance cardiaque congestive ou un AVC. Les convulsions sont souvent précédées de : céphalées, douleurs abdominales, exagération des réflexes ostéotendineux et hémococoncentration. En l'absence de traitement, l'évolution peut être fatale pour la mère. En cas de prééclampsie, il est prudent d'hospitaliser la patiente. Entre 28 et 34 semaines d'aménorrhée, il est licite de tenter de poursuivre la grossesse afin d'améliorer la maturation fœtale tant que le risque pour la mère reste acceptable (62). Lors de la survenue d'une prééclampsie proche du terme on déclenche le travail considérant que le risque maternel devient supérieur à celui du fœtus (63). L'accouchement, quel que soit l'âge de la grossesse, s'impose si l'hypertension sévère persiste plus de 48 heures sous traitement ou en cas de diminution du taux de plaquettes, d'élévation des transaminases, d'insuffisance rénale, de signes de souffrance foetale ou de signes prémonitoires d'éclampsie (32). La prééclampsie pouvant survenir chez des patientes précédemment normotendue, une élévation relativement faible de la pression artérielle (par exemple : 150/100 mmHg) peut être responsable d'une symptomatologie grave justifiant un traitement immédiat.

En cas d'éclampsie, le traitement antihypertenseur est indiqué si la PAS est supérieure à 180 mmHg, la PAD supérieure à 110 mmHg ou si l'élévation tensionnelle met en jeu le pronostic vital maternel. Il est recommandé de maintenir la PAD au-dessus de 90 mmHg pour permettre la perfusion utéroplacentaire. Les médicaments préconisés sont le labétalol (64, 65), l'urapidil ou la nifédipine. Cependant, l'effet hypotensif des inhibiteurs calciques peut être dangereusement potentialisé par le sulfate de magnésium, traitement montré plus efficace que la phénytoïne ou le diazépam pour prévenir ou traiter les convulsions de l'éclampsie (66). L'extraction fœtale s'impose dès que la situation se stabilise.

4.9. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale aiguë est à la fois cause et conséquence de l'HTA. Les néphropathies glomérulaires aiguës, vascularites ou sténoses de l'artère rénale peuvent associer les deux pathologies. Des accès hypertensifs sévères peuvent conduire à une insuffisance rénale aiguë – répondant donc à la définition d'urgence hypertensive – ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. L'HTA est la principale complication cardio-vasculaire de l'insuffisance rénale chronique. La cause de l'élévation tensionnelle est l'augmentation du volume extracellulaire et la vasoconstriction par activation du système rénine-angiotensine (35). Les patients hémodialysés, en particulier ceux recevant de l'érythropoïétine, sont souvent hypertendus (36). Les patients transplantés peuvent présenter différentes causes d'HTA : sténose au niveau du greffon, sécrétion de rénine par le rein natif, traitement par corticoïdes et ciclosporine (37).

5. Situations cliniques particulières

5.1. Crises cathécolaminergiques

Sont inclus sous cette dénomination, le phéochromocytome, les dysautonomies telles que celles constatées dans le syndrome de Guillain-Barré, le sevrage brutal en antihypertenseurs centraux et les intoxications par certaines drogues ou médicaments (38). La prise d'IMAO non spécifique (Marsilid®) combinée à l'ingestion d'aliments contenant de la tyramine (fromages fermentés, bières, foies de volailles, avocat, banane, chocolat, etc.) peut aussi conduire à une crise catécholaminergique. Ces accès hypertensifs peuvent n'être que de simples poussées hypertensives ou s'accompagner d'un retentissement viscéral et nécessiter alors un traitement rapide. Le phéochromocytome peut provoquer une HTA sévère, souvent paroxystique, mais parfois permanente. L'épisode paroxystique est le plus souvent accompagné de la triade : céphalées pulsatiles, sueurs et palpitations (39). L'association à une hypotension orthostatique est très évocatrice. Les accès hypertensifs sont souvent provoqués (palpation abdominale, émotion, changement brutal de position, aliments contenant de la tyramine...). En plus des risques de tout accès hypertensif, la décharge de catécholamines expose à la mort subite par troubles du rythme cardiaque ou collapsus par choc adrénergique. Le dosage des métanéphrines urinaires est très fiable pour le diagnostic. Les agents thérapeutiques de choix sont l'urapidil et la nicardipine, en sachant que le nitroprussiate est une alternative possible. L'emploi des agents bêta-bloquants purs est contre-indiqué en raison du risque d'hypertension paradoxale par augmentation de la vasoconstriction. La cocaïne peut entraîner une vasoconstriction coronaire justifiant l'emploi des dérivés nitrés. La nicardipine peut être employée en cas d'accès hypertensif sévère, mais les bêta-bloquants sont contre-indiqués (67). Les benzodiazépines représentent un traitement adjuvant efficace. L'hypertension per- et postopératoire est de mécanisme essentiellement adrénergique. Différents agents peuvent être utilisés : nicardipine,

nitroprussiate de sodium, urapidil, esmolol ou labétalol. La nicardipine souvent utilisée (46) peut être à l'origine de saignements périopératoires (68).

5.2. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Quelle que soit leur étiologie, ils s'accompagnent presque systématiquement d'une élévation d'au moins 10 % de la pression artérielle (40) en modifiant les mécanismes d'autorégulation par le biais de substances vasoactives provenant du foyer lésé. La perfusion cérébrale des zones dites « de pénombre » (adjacentes à la lésion) devient alors directement dépendante de la pression artérielle. L'élévation tensionnelle observée à la phase aiguë pourrait être une réponse physiologique réflexe visant à maintenir une perfusion cérébrale suffisante. De fait, dans le cadre d'un AVC ischémique, il n'a jamais été démontré que l'HTA avait un effet délétère sur l'évolution de l'épisode (41, 42). En l'absence de traitement hypotenseur, la pression artérielle diminue spontanément progressivement dans les 10 jours suivant l'accident (40, 43). De plus, ces AVC surviennent principalement chez des sujets préalablement hypertendus ayant, même lorsqu'ils sont déjà traités, des seuils inférieur et supérieur d'autorégulation élevés, permettant probablement une protection de leur cerveau vis-à-vis des effets de l'hypertension chronique (26). La probabilité pour ces patients d'avoir des sténoses athéromateuses des vaisseaux à destinée cérébrale accroît encore le risque d'hypoperfusion cérébrale en cas d'utilisation d'un traitement anti-HTA. En cas d'AVC, il est préférable de ne pas modifier l'équilibre tensionnel physiologique afin de ne pas provoquer d'accident ischémique iatrogénique supplémentaire. Ainsi une PAS entre 180 et 190 mmHg et une PAD entre 100 et 120 mmHg sont tolérables. Ce n'est que lorsqu'un AVC est associé à une dissection aortique ou à une ischémie myocardique qu'est débuté un antihypertenseur avec une diminution progressive et contrôlée des chiffres d'au plus 25 % du niveau de départ (5). En l'absence de données suffisantes issues d'essais cliniques, l'American Stroke Association recommande de débuter prudemment un traitement antihypertenseur en cas de PAS supérieure à 220 mmHg sous surveillance de l'examen neurologique (69). Dans ce cas, la réduction de la pression artérielle ne devra pas dépasser 15 %. La réalisation d'une thrombolyse pour certains AVC ischémiques nécessite un contrôle strict de la pression artérielle. L'élévation de la PAS au-delà de 185 mmHg ou de PAD au-delà de 110 mmHg doit faire débuter un traitement antihypertenseur intraveineux avant la réalisation de la thrombolyse (2, 69). Dans le cas des hémorragies intracérébrales qui induisent presque toujours une élévation de la pression intracrânienne et une dégradation du système d'autorégulation des zones entourant la lésion, l'élévation réflexe de la pression artérielle systémique permet de maintenir la pression de perfusion cérébrale qui est égale à la différence entre PAM et la pression intracrânienne. Il semble plus logique de réduire la pression intracrânienne médicalement ou chirurgicalement, que de diminuer les pressions systémiques pour restaurer un débit satisfaisant de perfusion cérébrale. Au décours d'une hémorragie cérébrale, il a été montré que la réduction rapide de la pression artérielle augmente la mortalité (70). Lors d'hémorragies sous-arachnoïdiennes, il existe un risque

d'hémorragie intracérébrale ou d'hydrocéphalie aiguë quand la PAS est supérieure à 160 mmHg ou quand la PAM est supérieure à 110 mmHg. Si une de ces complications est déjà présente, une diminution de la PAM risque d'être délétère pour les raisons déjà évoquées. En leur absence, l'autorégulation cérébrale n'est pas altérée de façon supplémentaire par l'AVC. Toutefois, l'anti-HTA doit être manié avec prudence car, après 48 heures, le risque de survenue d'un vasospasme n'est pas négligeable. Le contrôle tensionnel sera réalisé en milieu spécialisé grâce aux données du Doppler transcârien. La nimodipine, agent de la famille des dihydropyridines qui préviendrait le vasospasme, pourrait trouver sa place (45, 71).

Références

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* doi : 10.1093/eurheartj/eh151.
2. Maizel J., Teboul J.-L. Accès hypertensif aigu. *EMC - Anesthésie-Réanimation 2008* : 1-10 (Article 36-725-F-50).
3. Mosterd A., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Sytkowski P.A., Kannel W.B., Grobbee D.E. *et al.* Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989 *N. Engl. J. Med.*, 1999 ; 340 : 1221-7.
4. Varon J., Marik P.E. Clinical review: the management of hypertensive crises *Crit. Care*, 2003 ; 7 : 374-84.
5. Calhoun D.A., Oparil S. Treatment of hypertensive crisis *N. Engl. J. Med.*, 1990 ; 323 : 1177-83.
6. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies *Lancet*, 2000 ; 356 : 411-7.
7. Okada M., Matsumori A., Ono K., Furukawa Y., Shioi T., Iwasaki A. *et al.* Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998 ; 18 : 894-901.
8. Wung B.S., Cheng J.J., Chao Y.J., Lin J., Shyy Y.J., Wang D.L. Cyclical strain increases monocyte chemoattractant protein-1 secretion in human endothelial cells *Am. J. Physiol.*, 1996 ; 270 : H1462-H1468.
9. Macarthur H., Warner T.D., Wood E.G., Corder R., Vane J.R. Endothelin-1 release from endothelial cells in culture is elevated both acutely and chronically by short periods of mechanical stretch *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994 ; 200 : 395-400.
10. Verhaar M.C., Beutler J.J., Gaillard C.A., Koomans H.A., Fijnheer R., Rabelink T.J. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin *J. Hypertens.*, 1998 ; 16 : 45-50.
11. Orth H., Ritz E. Letter: sodium depletion in accelerated hypertension *N. Engl. J. Med.*, 1975 ; 292 : 1133.
12. Ganten D., Wagner J., Zeh K., Bader M., Michel J.B., Paul M. *et al.* Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992 ; 89 : 7806-10.
13. Montgomery H.E., Kiernan L.A., Whitworth C.E., Fleming S., Unger T., Gohlke P. *et al.* Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme activity prevents malignant hypertension in TGR(mREN2)27 *J. Hypertens.*, 1998 ; 16 : 635-43.

14. Mamdani B.H., Lim V.S., Mahurkar S.D., Katz A.I., Dunea G. Recovery from prolonged renal failure in patients with accelerated hypertension *N. Engl. J. Med.*, 1974 ; 291 : 1343-4.
15. Strandgaard S., Olesen J., Skinhoj E., Lassen N.A. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension *BMJ*, 1973 ; 1 : 507-10.
16. Gifford R.W. Management of hypertensive crises *JAMA*, 1991 ; 266 : 829-35.
17. Grossman E., Messerli F.H., Grodzicki T., Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA*, 1996 ; 276 : 1328-31.
18. Delanty N., Vaughan C.J., French J.A. Medical causes of seizures *Lancet*, 1998 ; 352 : 383-90.
19. Manfredi M., Beltramello A., Bongiovanni L.G., Polo A., Pistoia L., Rizzuto N. Eclamptic encephalopathy: imaging and pathogenetic considerations *Acta Neurol. Scand.*, 1997 ; 96 : 277-82.
20. Bakshi R., Shaikh Z.A., Bates V.E., Kinkel P.R. Thrombotic thrombocytopenic purpura: brain CT and MRI findings in 12 patients *Neurology*, 1999 ; 52 : 1285-8.
21. Hinchey J., Chaves C., Appignani B., Breen J., Pao L., Wang A. *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome *N. Engl. J. Med.*, 1996 ; 334 : 494-500.
22. Ito Y., Arahata Y., Goto Y., Hirayama M., Nagamutsu M., Yasuda T. *et al.* Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1998 ; 19 : 415-7.
23. Torocsik H.V., Curless R.G., Post J., Tzakis A.G., Pearse L. FK506-induced leukoencephalopathy in children with organ transplants *Neurology*, 1999 ; 52 : 1497-1500.
24. Delanty N., Vaughan C., Frucht S., Stubgen P. Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy *Neurology*, 1997 ; 49 : 686-9.
25. Gleeson J.G., duPlessis A.J., Barnes P.D., Riviello J.J. Cyclosporin A acute encephalopathy and seizure syndrome in childhood: clinical features and risk of seizure recurrence *J. Child Neurol.*, 1998 ; 13 : 336-44.
26. Strandgaard S., Paulson O.B. Cerebrovascular consequences of hypertension *Lancet*, 1994 ; 344 : 519-21.
27. Skinhoj E., Strandgaard S. Pathogenesis of hypertensive encephalopathy *Lancet*, 1973 ; 1 : 461-2.
28. Strandgaard S., Olesen J., Skinhoj E., Lassen N.A. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension *BMJ*, 1973 ; 1 : 507-10.
29. Strandgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension *Circulation*, 1976 ; 53 : 720-7.
30. Nienaber C.A., von Kodolitsch Y., Nicolas V., Siglow V., Piepho A., Brockhoff C. *et al.* The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures *N. Engl. J. Med.*, 1993 ; 328 : 1-9.
31. Penco M., Paparoni S., Dagianti A., Fusilli C., Vitarelli A., De Remigis F. *et al.* Usefulness of transesophageal echocardiography in the assessment of aortic dissection *Am. J. Cardiol.*, 2000 ; 86 : 53G-56G.
32. Sommer T., Fehske W., Holzknacht N., Smekal A.V., Keller E., Lutterbey G. *et al.* Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging *Radiology*, 1996 ; 199 : 347-52.
33. Pretre R., Von Segesser L.K. Aortic dissection *Lancet*, 1997 ; 349 : 1461-4.

34. Grubb B.P., Sirio C., Zelis R. Intravenous labetalol in acute aortic dissection *JAMA*, 1987 ; 258 : 78-9.
35. Gifford R.W. Management of hypertensive crises *JAMA*, 1991 ; 266 : 829-35.
36. James T.N., Isobe J.H., Urthaler F. Analysis of components in a cardiogenic hypertensive chemoreflex *Circulation*, 1975 ; 52 : 179-92.
37. Cunningham F.G., Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy *N. Engl. J. Med.*, 1992 ; 326 : 927-32.
38. Roberts J.M., Redman C.W. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension *Lancet*, 1993 ; 341 : 1447-51.
39. Sibai B.M. Treatment of hypertension in pregnant women *N. Engl. J. Med.*, 1996 ; 335 : 257-65.
40. Odendaal H.J., Pattinson R.C., Bam R., Grove D., Kotze T.J. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial *Obstet. Gynecol.*, 1990 ; 76 : 1070-5.
41. Redman C.W., Roberts J.M. Management of pre-eclampsia *Lancet*, 1993 ; 341 : 1451-4.
42. Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy *BMJ*, 1999 ; 318 : 1332-6.
43. Vermillion S.T., Scardo J.A., Newman R.B., Chauhan S.P. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999 ; 181 : 858-86.
44. Altman D., Carroli G., Duley L., Farrell B., Moodley J., Neilson J. *et al.* Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial *Lancet*, 2002 ; 359 : 1877-90.
45. Ault M.J., Ellrodt A.G. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension *Am. J. Emerg. Med.*, 1985 ; 3 : 10-5.
46. Muller R., Steffen H.M., Brunner R., Saric J., Pollok M., Baldamus C.A. *et al.* Changes in the alpha adrenergic system and increase in blood pressure with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) therapy for renal anemia *Clin. Invest. Med.*, 1991 ; 14 : 614-22.
47. Porter G.A., Bennett W.M., Sheps S.G. Cyclosporine-associated hypertension. National High Blood Pressure Education Program *Arch. Intern. Med.*, 1990 ; 150 : 280-3.
48. Grossman E., Messerli F.H. High blood pressure. A side effect of drugs, poisons, and food *Arch. Intern. Med.*, 1995 ; 155 : 450-60.
49. Bravo E.L., Gifford R.W. Current concepts. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management *N. Engl. J. Med.*, 1984 ; 311 : 1298-303.
50. Hollander J.E. The management of cocaine-associated myocardial ischemia *N. Engl. J. Med.*, 1995 ; 333 : 1267-72.
51. Halpern N.A., Goldberg M., Neely C., Sladen R.N., Goldberg J.S., Floyd J. *et al.* Post-operative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside *Crit. Care Med.*, 1992 ; 20 : 1637-164.
52. Zuccala G., Pahor M., Landi F., Gasparini G., Pagano F., Carbonin P. *et al.* Use of calcium antagonists and need for perioperative transfusion in older patients with hip fracture: observational study *BMJ*, 1997 ; 314 : 643-4.
53. Morfis L., Schwartz R.S., Poulos R., Howes L.G. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage *Stroke*, 1997 ; 28 : 1401-5.

54. Lavin P. Management of hypertension in patients with acute stroke Arch. Intern. Med., 1986 ; 146 : 66-8.
55. O'Connell J.E., Gray C. Treating hypertension after stroke BMJ, 1994 ; 308 : 1523-4.
56. Wallace J.D., Levy L.L. Blood pressure after stroke JAMA, 1981 ; 246 : 2177-80.
57. Adams H.P., Adams R.J., Brott T., del Zoppo G.J., Furlan A., Goldstein L.B. *et al.* Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association Stroke, 2003 ; 34 : 1056-83.
58. Qureshi A.I., Bliwise D.L., Bliwise N.G., Akbar M.S., Uzen G., Frankel M.R. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model Crit. Care Med., 1999 ; 27 : 480-5.