

Hypertension artérielle maligne

Malignant Hypertension

J. Demiselle · F. Beloncle · P. Asfar · N. Lerolle

Reçu le 9 février 2015 ; accepté le 25 février 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'hypertension artérielle (HTA) maligne est une entité nosologique définie par une élévation brusque de la pression artérielle associée à une rétinopathie de grades III ou IV. Si son incidence a diminué au cours des dernières décennies, le pronostic en l'absence de traitement adapté reste sombre. La compréhension de la physiopathologie et du rôle prépondérant du système rénine angiotensine aldostérone dans la genèse et la pérennisation de l'HTA maligne a permis l'amélioration du pronostic avec le recours aux inhibiteurs de ce système. L'enjeu est de différencier une élévation tensionnelle simple sans retentissement viscéral (*hypertensive urgencies*) d'une élévation tensionnelle contemporaine d'une souffrance d'organe, qui nécessite un contrôle rapide de la pression artérielle (*hypertensive emergencies*). Cette revue a pour but de guider le clinicien dans sa démarche de diagnostic positif et étiologique et de présenter les possibilités thérapeutiques à sa disposition.

Mots clés Insuffisance rénale aiguë · Hypertension artérielle maligne · Microangiopathie thrombotique

Abstract Malignant hypertension is defined by a rise in blood pressure associated with stage III or IV retinopathy. This situation remains rare but may have a fatal issue if not recognized and treated appropriately. The understanding of the pathogenesis of malignant hypertension with the importance of renin angiotensin aldosterone system activation allowed for an improvement in early and long term outcomes. The key point is to determine whether the rise in blood pressure is associated with organ failure or not, to differentiate hypertensive urgencies from emergencies. In hypertensive emergencies, the rapid introduction of antihypertensive drugs is recommended. The aim of this review is

to propose guidance for malignant hypertension diagnosis, cause assessment, and treatment.

Keywords Acute kidney injury · Malignant hypertension · Thrombotic microangiopathy

Introduction

L'hypertension artérielle maligne est caractérisée par une hypertension artérielle sévère accompagnée d'une défaillance ischémique d'un ou plusieurs organes du fait des modifications microvasculaires liées à la pression élevée. Il n'existe pas de définition commune en termes de chiffre de pression artérielle et/ou de critère d'organe atteint, ce qui induit une certaine hétérogénéité dans la littérature. La présence d'une HTA à chiffre élevé (>180/120 mmHg) accompagnée d'une atteinte rétinienne grade III (œdème rétinien, nodules cotonneux, hémorragies en flammèches) ou IV (idem + œdème papillaire) selon la classification de Keith-Wagener-Barker cependant le critère de diagnostic le plus fréquemment retenu [1,2]. Plus récemment, une nouvelle classification de la rétinopathie hypertensive a été proposée par l'équipe de Wong et Mitchell [3]. La présence d'un œdème papillaire reste l'élément définissant la rétinopathie maligne. Certains auteurs se sont toutefois attachés à ne diagnostiquer l'HTA maligne qu'en cas d'atteinte cérébrale ou rénale ou encore en cas d'existence d'un phénomène de microangiopathie thrombotique [4]. Ces différences de définitions entraînent une nomenclature d'emploi variable, plus ou moins évocatrice de degrés de gravité différents : hypertension accélérée, hypertension non contrôlée sévère, HTA maligne. La vision américaine pragmatique est de regrouper toutes les formes d'HTA à chiffres élevés sous les deux appellations d'*hypertensive urgencies* et *hypertensive emergencies*. Les *hypertensive urgencies* désignent les HTA ne s'accompagnant d'aucun critère de gravité en termes de défaillance d'organe et ne nécessitant alors qu'une prise en charge ambulatoire avec un traitement per os (75 % des cas).

J. Demiselle · F. Beloncle · P. Asfar · N. Lerolle (✉)
Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare,
centre hospitalier universitaire, 4 rue Larrey,
F-49933 Angers cedex 9, France
e-mail : nicolas.lerolle@univ-angers.fr

L'*hypertensive emergency* désigne toutes les formes où une admission avec traitement urgent est requise : HTA maligne, mais aussi des situations où le lien entre l'HTA et la dysfonction d'organe n'est pas un processus lésionnel microvasculaire et les situations où l'HTA est la conséquence plutôt que la cause de l'atteinte d'organe : accident vasculaire cérébral ou traumatisme cérébral, dissection aortique, œdème aigu pulmonaire, infarctus du myocarde...

Le but de cette revue est de présenter une actualité épidémiologique et thérapeutique sur l'HTA maligne, pathologie conduisant parfois le patient en réanimation.

Épidémiologie, étiologie et pronostic

L'utilisation des traitements antihypertenseurs puissants paraît maintenant aller de soi et permet un pronostic maintenant assez bon, mais la littérature médicale d'il y a 50 ans observait qu'en l'absence de traitement efficace, la mortalité des patients atteignait 80 % à deux ans, ce qui explique la qualification de « maligne » de cette forme d'HTA [5]. La bi-néphrectomie était dans les années 1950-1960 le traitement de sauvetage vital des autres organes, avec pour conséquence le recours inexorable à la dialyse, à une période où cette technique débutait.

Il pourrait exister une impression apparente d'un déclin de l'incidence de l'HTA maligne dans les 30 dernières années, mais plusieurs cohortes européennes récentes ont plutôt montré une incidence stable aux alentours de 2-3 cas pour 100 000 habitants. Le profil a en revanche changé avec l'apparition d'une part importante de patients migrants d'Afrique et d'Asie. Ces données épidémiologiques sont aussi bien observées au Royaume-Uni qu'aux Pays-Bas, les deux pays dont sont issus les principales séries publiées sur cette pathologie [6-8]. Ainsi, la fréquence de l'HTA maligne a été mesurée à plus de 7/100 000 chez les sujets noirs pour moins de 2/100 000 chez les sujets blancs.

L'expérience de l'HTA maligne de l'hôpital de Birmingham en Angleterre sur près de 50 ans a été régulièrement rapportée dans la littérature [6]. La dernière publication de cette équipe en 2006 rapporte 446 patients pris en charge entre 1964 et 2006, le critère diagnostique étant la présence d'une hypertension sévère avec hémorragie rétinienne bilatérale. Alors que les patients d'origine européenne représentaient 90 % des patients dans les années 1960, l'importance des patients d'origine africaine et asiatique a cru au cours du temps pour représenter maintenant quasiment la majorité des patients. Le tableau initial est devenu progressivement moins sévère au cours du temps avec des lésions rétinienne moins fréquemment étendues et une dysfonction rénale également moins fréquente, avec moins d'un quart des patients se présentant maintenant avec une créatininémie > 180 $\mu\text{mol/L}$, ce qui peut laisser évoquer un diagnostic plus précoce. Toute-

fois, les chiffres de pression artérielle à la présentation sont restés assez constants dans le temps, avec des pressions artérielles diastoliques en moyenne de 140 ± 19 mmHg. Dans cette série de patients, la survie à cinq ans s'est très nettement améliorée, passant de 33 % avant 1976 à plus de 90 % dans les années 2000. Une amélioration de la survie chez ces patients a été observée au début des années 1980, coïncidant avec l'apparition de traitements antihypertenseurs efficaces. À titre indicatif, la mise sur le marché du Captopril, premier inhibiteur de l'enzyme de conversion commercialisé, date de 1981.

Une autre équipe, néerlandaise, s'est intéressée de manière plus détaillée au pronostic rénal des patients atteints d'HTA maligne [8]. Sur les 120 patients de cette cohorte, recrutés entre 1992 et 2010, il était observé une atteinte rénale sévère (créatinine > 175 $\mu\text{mol/L}$), majoritairement chez les patients de race noire, et en association fréquente avec des signes de microangiopathie thrombotique biologique. Treize pour cent des patients avaient nécessité une épuration rénale lors de la prise en charge initiale, seuls deux pour cent avaient pu arrêter cette technique par la suite (des chiffres d'arrêt de dialyse lorsqu'initée pour un épisode d'HTA maligne allant de 18 à 44 % dans des séries plus anciennes). À cinq ans de recul, sur l'ensemble des patients de la cohorte, un quart étaient en dialyse chronique, et 15 % étaient décédés. Les deux facteurs associés à une évolution péjorative (décès ou dialyse chronique) étaient l'existence d'une insuffisance rénale sévère à la prise en charge et une pression artérielle mal contrôlée par la suite (>140/90 mmHg). Le sur-risque associé aux patients de race noire disparaissait en analyse multivariée. L'existence d'une microangiopathie thrombotique n'était pas un facteur pronostique indépendant. Ces chiffres sont en accord avec les autres séries de la littérature montrant une fréquence de dialyse à long terme après HTA maligne entre 11 à 55 % des cas. Ces chiffres sont à mettre en parallèle avec le faible pourcentage d'évolution (3 %) vers la dialyse des patients hypertendus sévères à un moment de leur prise en charge (>210/120 mmHg), mais sans critère de lésion d'organe permettant de qualifier l'HTA maligne. Cette discordance pourrait refléter autant des différences physiopathologiques entre deux types d'hypertension, éventuellement selon l'origine ethnique, que les difficultés de contrôle de la pression artérielle, du fait d'un suivi insuffisant dans des populations défavorisées. Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1992 conduite dans le quartier pauvre de Harlem à New York a montré que la précarité était un des facteurs de risque majeurs de consultation pour HTA non contrôlée [9].

En termes étiologiques, les séries anglaises et néerlandaises sont assez concordantes : dans la moitié des cas (90 % chez les sujets de race noire), l'HTA maligne est une complication évolutive d'une HTA essentielle, le plus souvent non traitée ou en rupture de traitement [6]. Il faut noter que cette complication de l'HTA reste rare, concernant moins de 1 %

des patients atteints d'HTA essentielle traitée. Dans un quart des cas, l'HTA maligne est associée à une insuffisance rénale chronique évoluée, préterminale ou terminale. À ce stade évolutif, il ne devient plus possible d'élucider l'étiologie de l'atteinte rénale, ni de déterminer si l'hypertension en est la cause initiale ou une conséquence. Une cause secondaire d'HTA est retrouvée dans les 25 % restants, avec une fréquence faible pour chacune des entités suivantes : pyélonéphrite chronique, glomérulonéphrite aiguë, microangiopathie thrombotique, maladie rénovasculaire, anomalies endocriniennes (phéochromocytome, hyperaldostéronisme primitif, hypercorticisme...).

Ainsi, même si l'HTA essentielle est la première cause d'HTA maligne, la fréquence des causes secondaires est relativement élevée. Ces formes devront donc être activement recherchées. Certaines causes, qui n'étaient pas retrouvées dans ces séries, restent classiques : éclampsie, prise de toxique (cocaïne, amphétamines et dérivés), crise rénale sclérodermique, sevrage en clonidine...

Finalement, un véritable problème de diagnostic et de champs nosologiques peut être posé. Deux séries observationnelles américaines et européennes sur plus de 2000 patients se sont intéressées aux patients ayant reçu un traitement antihypertenseur IV débuté aux urgences, au bloc ou en réanimation, ce qui qualifie en principe pour une *hypertensive emergency* [11,12]. Il peut être noté qu'il n'était pas retrouvé de défaillance d'organe aiguë chez 40 % des patients (25 % dans la série européenne), ce qui rend a posteriori contestable l'utilisation d'un traitement IV chez ces patients. Environ 30 % des patients avaient un œdème pulmonaire, un syndrome coronarien, un accident vasculaire cérébral, justifiant le recours à un traitement IV. De manière très surprenante, le diagnostic d'HTA maligne n'est pas évoqué dans ces articles... mais 1 à 22 % des patients pourraient avoir une HTA de cette nature si l'on considère le fait qu'il existait une encéphalopathie chez 8 % des patients et une insuffisance rénale aiguë chez 22 %. Les anomalies graves du fond d'œil n'étaient observées que dans 1 % des cas... mais le fond d'œil n'était réalisé que dans 11 % des cas (près de 10 % des fonds d'œil réalisés seraient donc évocateurs d'une HTA maligne lorsque réalisés devant une HTA à chiffre élevé). L'analyse de ces séries évoque que le diagnostic d'HTA maligne est en fait sous-évalué, les médecins ne se donnant pas les outils diagnostiques (fond d'œil) et l'absence de considération dans ces articles pour cette entité montrent la probable réticence à poser ce diagnostic. Pourtant, même indépendamment de tout critère de gravité, la mortalité de ces patients à J90 atteignait 11 % et le taux de ré-hospitalisation était de 30 %, indiquant que l'HTA à chiffre élevé requérant un traitement IV est bien une pathologie sévère. En effet, outre le pronostic rénal à moyen et long termes, les complications cérébrales (accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique, séquelles de l'encé-

phalopathie hypertensive) et de manière générale vasculaires sont à prendre en considération.

Physiopathologie et description clinique des atteintes d'organe

L'élément majeur dans la genèse de l'HTA maligne est davantage l'élévation brutale de la pression artérielle que le niveau tensionnel maximal observé en lui-même [13]. Lors d'une élévation modérée et progressive de la pression artérielle, l'impact sur la microcirculation (artérioles de petit calibre et capillaires) est minime, les artères de moyen calibre ayant des capacités de vasoconstriction permettant de limiter la transmission du stress mécanique à l'étage microcirculatoire. Il s'agit du phénomène d'autorégulation, élément physiologique qui permet également aux tissus de maintenir constant le débit sanguin leur parvenant malgré les variations de pression artérielle, afin de satisfaire leurs besoins métaboliques au cours du temps.

Cette autorégulation implique des éléments des systèmes nerveux autonomes et endocriniens, la base de l'autorégulation résidant dans des mécanismes paracrines liés directement aux contraintes mécaniques imposées aux parois des artères de moyen et petit calibres. Les cellules réceptrices de ces signaux de contrainte mécanique sont les cellules endothéliales qui tapissent la paroi intima artérielle. L'augmentation des contraintes mécaniques lors d'une élévation modérée de la pression artérielle induit un signal de transduction via ces cellules endothéliales, élément de base à la réponse adaptative locale immédiate vasoconstrictrice, médiée par les cellules musculaires lisses artériolaires [14]. Cette régulation du tonus vasculaire dépendante de la pression artérielle est appelée le réflexe myogénique et est d'une très grande rapidité (de l'ordre de 300 millisecondes) [15].

En cas d'élévation modérée et prolongée de la pression artérielle, le rôle protecteur sur la microcirculation des artères de moyen calibre reste primordial. L'augmentation prolongée des contraintes mécaniques sur la paroi artérielle induit une hypertrophie de la média des artères, permettant de limiter la transmission de la pression artérielle aux territoires en aval.

Dans le cas où l'élévation de la pression artérielle est rapide et brutale, ces phénomènes adaptatifs sont dépassés et la vasoconstriction des artères de moyen calibre, protectrice de la circulation d'aval, n'est plus suffisante. Les forces de cisaillement accrues sont alors transmises à l'étage microcirculatoire et cette élévation des contraintes mécaniques sur la paroi artérielle des vaisseaux de petit calibre est à l'origine de lésions des cellules endothéliales. Les conséquences de ces lésions endothéliales se traduisent par une hyperperméabilité de la barrière endothéliale, avec accumulation extravasculaire de protéines plasmatiques, de plaquettes et de

fibrinogène et obstruction progressive de la lumière vasculaire avec ischémie des territoires en aval. De plus, la mise en contact des protéines sous-endothéliales entraîne une liaison et une activation plaquettaire, ainsi qu'une activation des voies de la coagulation, pouvant être à l'origine d'un authentique processus de micro-angiopathie thrombotique.

L'activation du SRAA a une part importante dans la pathogénie initiale, dans la pérennisation de l'HTA maligne, ainsi que dans le développement des lésions endothéliales. Les mécanismes initiaux de l'activation du SRAA sont multiples. L'élévation majeure de la pression artérielle s'accompagne d'une augmentation de la natriurèse indépendante de la volémie par un mécanisme rénal direct [16]. Cette natriurèse élevée est responsable d'une diminution de la volémie, ce qui contribue à l'activation du SRAA. De plus, la vasoconstriction artérielle comme phénomène compensatoire initial dans l'HTA maligne va entraîner une diminution du débit sanguin au sein des artères rénales afférentes, signal qui va être à l'origine de la production et de la sécrétion accrue de rénine, étape enzymatique clé de l'activation du SRAA. Le SRAA activé majore l'élévation de la pression artérielle, ce qui conduit à un cercle vicieux. Au plan lésionnel, l'angiotensine II entraîne une production vasculaire de cytokines pro-inflammatoires et l'activation du facteur de transcription NF κ B, responsables d'une toxicité directe sur les cellules endothéliales. Le SRAA provoque également un épaississement intimal avec réduction de la lumière vasculaire et une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires, deux phénomènes aboutissant à une ischémie dans les territoires en aval.

L'atteinte rétinienne induite par l'élévation brusque de la pression artérielle rencontrée dans les situations d'HTA maligne est primordiale. La rétine devient ici le reflet direct de la microcirculation. La rétinopathie hypertensive dans le cadre de l'HTA maligne est constante et pourrait précéder les lésions des autres organes cibles [17]. Les lésions observées au fond d'œil sont caractéristiques et permettent de poser le diagnostic d'HTA maligne [18]. La défaillance de l'autorégulation au niveau rétinien est visible macroscopiquement, marquée par des irrégularités du calibre artériel, avec une alternance entre des zones rétrécies, sièges d'une intense vasoconstriction, et des zones dilatées, où les mécanismes d'autorégulation sont dépassés. Le dépôt de protéines plasmatiques dans l'espace sous-endothélial constitue des exsudats secs. Enfin, la nécrose des capillaires et des artéoles entraîne des hémorragies dites « en flammèche », qui sont disposées en rayon au pourtour du nerf optique et s'associent à un œdème papillaire (Fig. 1).

L'atteinte cérébrale au cours de l'HTA maligne constitue le tableau clinique d'encéphalopathie hypertensive (cf. infra). Lorsque les phénomènes d'autorégulation sont dépassés par l'élévation brusque de la pression artérielle, les artéoles cérébrales subissent les lésions endothéliales décrites précédemment. L'hyperperméabilité membranaire qui en résulte permet



Fig. 1 Atteinte rétinienne au cours de l'hypertension artérielle maligne : œdème papillaire

un passage de protéines plasmatiques extravasculaires, à l'origine de la formation d'un œdème cérébral, qui peut s'associer à des processus hémorragiques, expliquant les manifestations cliniques rencontrées [13,19]. L'œdème vasogénique induit par l'HTA maligne est responsable d'un tableau clinico-radiologique récemment individualisé sous le terme de leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES). Les signes cliniques, aspécifiques, peuvent comporter des troubles de conscience (de la confusion jusqu'au coma), des convulsions ou des troubles visuels avec classiquement une cécité corticale. Le diagnostic repose sur l'imagerie par résonance magnétique, qui révèle l'œdème vasogénique cérébral, avec des lésions de la substance blanche, bilatérales et symétriques, avec une prédilection pour les lobes pariétaux et occipitaux. Les lésions observées sont en hypersignal sur les séquences T2 FLAIR (Fig. 2). D'autres descriptions en imagerie ont été décrites [20] et ne doivent pas faire réfuter le diagnostic de PRES. Si l'HTA maligne est une cause possible de PRES, d'autres situations sont pourvoyeuses de cette affection (grossesse, connectivite, néoplasie, traitements cytotoxiques et immunosuppresseurs).

L'atteinte rénale au cours de l'HTA maligne est plus tardive que les atteintes rétiniennes et cérébrales [17], et polymorphe dans son expression clinique, allant d'une simple anomalie du sédiment urinaire à une atteinte rénale majeure s'intégrant dans un authentique processus de microangiopathie thrombotique.

Les répercussions de l'HTA maligne sur la vascularisation rénale atteignent préférentiellement les artéoles préglomérulaires. Les lésions endothéliales associées à la vasoconstriction à ce niveau sont, comme sur les autres territoires, responsables d'une occlusion progressive de la lumière artériolaire, l'ischémie induite au niveau des territoires en aval a un impact sur l'appareil glomérulaire. Ainsi, des lésions glomérulaires apparaissent avec un rétrécissement artériel à ce niveau et un décollement de la membrane basale, avec prolifération

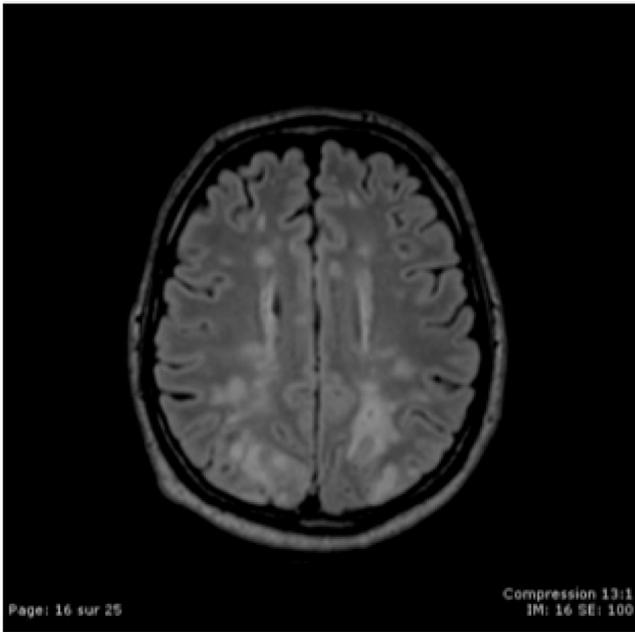


Fig. 2 Imagerie par résonance magnétique (T2 FLAIR) : lésions de leucoencéphalopathie postérieure réversible (PRES)

sous-endothéliale. Les conséquences de l'ischémie glomérulaire persistante sont une nécrose fibrinoïde des artéoles et des glomérules et constituent le tableau de néphroangiosclérose maligne [17].

Procédure diagnostique

Devant un chiffre de pression artérielle élevée, le seuil de 180/110 mmHg devant déclencher la suspicion, une exploration des causes et des conséquences doit être pratiquée de manière rigoureuse. Des chiffres diastoliques aux alentours de 100 mmHg peuvent toutefois être associés à des domma-

ges d'organe en cas d'HTA de développement rapide (éclampsie, glomérulonéphrite).

Le but de l'exploration initiale est de déterminer s'il existe des organes défaillants (Tableau 1), ce qui impose un traitement en urgence, de rechercher des causes (Tableau 2) facilement traitables à l'HTA et, sinon, de programmer les examens requis à la recherche d'une cause secondaire. En effet, il est rappelé que, même si l'HTA essentielle non traitée ou en rupture de traitement est la cause la plus fréquente d'HTA maligne, les causes secondaires d'HTA sont retrouvées plus fréquemment que dans les HTA moins sévères.

L'examen clinique révèle souvent une asthénie marquée, une déshydratation extracellulaire (liée au réflexe pression/natriurèse cf. supra), un syndrome polyuropolydipsique et un degré variable d'encéphalopathie. L'encéphalopathie se manifeste par un flou visuel, une céphalée, une agitation, une confusion et des convulsions. Le fond d'œil est l'examen clé du diagnostic d'HTA maligne. Une IRM cérébrale doit être idéalement pratiquée devant tout signe neurologique, pour différencier une encéphalopathie hypertensive d'une atteinte neurologique spécifique autre (hémorragie, accident vasculaire ischémique artériel ou veineux...). L'échographie cardiaque révèle le plus souvent une hypertrophie témoignant du passé d'HTA. Il n'est classiquement pas observé d'œdème pulmonaire dans les tableaux d'HTA maligne, du fait de la déshydratation extracellulaire par perte de sel d'origine rénale (cf. supra).

Un des problèmes diagnostiques difficiles à résoudre est de déterminer en présence d'une HTA avec phénomènes biologiques de microangiopathie thrombotique (MAT) si la MAT est secondaire à l'HTA ou, inversement, si c'est l'HTA qui est responsable de la MAT. En cas de MAT secondaire à l'HTA, le contrôle tensionnel permet rapidement d'arrêter le processus de microangiopathie. En revanche, en cas de MAT « primitive », le bilan étiologique de la MAT et les échanges plasmatiques sont une urgence. Dix pour cent des MAT « primitives » se compliquent d'HTA maligne. Inversement, la

Tableau 1 Défaillance d'organe et HTA sévère	
Hors HTA maligne (pas d'atteinte microvasculaire liée à l'HTA, HTA cause ou conséquence de la défaillance d'organe)	
Syndrome coronarien aigu	ECG, troponinémie
Œdème aigu du poumon	Radiographie de thorax
Dissection aortique	Échocardiographie
Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique	TDM ou IRM cérébrale
Hypertension intracrânienne	
HTA maligne (dysfonction d'organe par atteinte microvasculaire liée à l'HTA)	
Rétinopathie hypertensive sévère (hémorragie et œdème)	Fond d'œil +++
Insuffisance rénale aiguë	Créatininémie, protéinurie, hématurie
Encéphalopathie hypertensive	IRM cérébrale
Microangiopathie thrombotique	Haptoglobine, bilirubine, schizocytes, LDH

Tableau 2 Exploration des HTA sévères
Causes d'HTA à rechercher immédiatement par l'examen/interrogatoire
Douleur, anxiété
Arrêt des traitements antihypertenseurs usuels
Globe urinaire
Détresse respiratoire
Sevrage en psychotrope
Prise de cocaïne, amphétamine...
Prise de vasoconstricteurs
Hypoglycémie
Grossesse
Exploration des causes d'HTA secondaire
Éclampsie : test de grossesse, protéinurie
Glomérulopathie : protéinurie, hématurie
HTA rénovasculaire : Doppler des artères rénales, angio-IRM des artères rénales
Recherche de toxiques sang et urine
Phéochromocytome : dosages spécifiques, imagerie abdominale et scintigraphie au MIBG
Hyperaldostéronisme primitif : dosage de rénine et d'aldostérone
Cushing : dosage de cortisol
Sclérodermie systémique : recherche des anticorps spécifiques
Si MAT : ADAMTS13, exploration du complément...

fréquence des MAT « secondaires » à l'HTA au cours des HTA malignes est difficile à préciser de manière fiable, mais pourrait s'observer dans un tiers des cas [2,8]. Il n'existe pas d'argument dans la littérature permettant d'orienter le diagnostic de manière sûre. Devant une HTA très élevée (PAD > 120 mmHg) avec rétinopathie grade IV, il peut être proposé d'observer si les paramètres de MAT disparaissent avec le contrôle « agressif » (PAS < 130 mmHg en 48h) de la pression artérielle. Il semble toutefois qu'une thrombopénie < 50 G/L soit plutôt indicative d'une MAT « primitive » et doit orienter d'emblée vers les échanges plasmatiques [21].

Traitement

Principes du traitement et choix des molécules

Le but du traitement est de normaliser la pression artérielle. Il doit être rappelé qu'en dehors de l'œdème pulmonaire, de la dissection aortique et de l'hémorragie méningée avant traitement de l'anévrisme rompu, la baisse de la pression artérielle doit être progressive, en particulier dans l'HTA maligne. L'objectif d'une pression artérielle normalisée (<140/90 mmHg) à la 72^e heure peut être proposé avec une diminution de 25 % dans les 24 premières heures. Le risque

d'une baisse trop rapide de la pression artérielle est bien décrit. Il conviendra d'être d'autant plus prudent que le patient est âgé et que le passé d'hypertension est ancien [22]. Dans les séries sur l'utilisation des traitements IV pour urgence hypertensive, 10 % des patients présentaient un épisode d'hypotension, ce qui est bien évidemment à éviter absolument. Toutefois, il faut aussi souligner que dans l'HTA maligne seule, le contrôle parfait de la pression artérielle permet l'arrêt du processus de lésion vasculaire évolutif et l'arrêt des dysfonctions d'organe.

Il n'existe pas d'étude permettant de comparer différentes stratégies thérapeutiques, que ce soit en termes de molécule, de stratégie d'association, de voie IV ou per os.

Les principaux médicaments disponibles IV sont :

- l'inhibiteur calcique IV dihydropiridine (Nicardipine Loxen[®]) très maniable et d'action rapide. La posologie initiale est de 3 à 15 mg/h par paliers de 0,5-1 mg/h toutes les 15 minutes ;
- l'urapidil IV (antagoniste alpha-1, vasodilatateur principalement périphérique) est également facile d'emploi (bolus de 25 mg en 20 secondes, éventuellement renouvelable, puis 9 à 60 mg/h) ;
- le labétalol est un bêtabloquant utilisable par voie intraveineuse dans cette indication (1 mg/kg sur 1 min, à renouveler après 10 min si nécessaire avec un relais soit per os (200-400 mg/6 h), soit par voie IV, à la posologie de 0,1 mg kg⁻¹ h⁻¹).

La clonidine (Catapressan[®]) est un produit de seconde intention dans l'HTA maligne. La nitroglycérine et ses dérivés sont des médicaments de choix dans la crise hypertensive compliquée d'infarctus et d'OAP, mais constituent également un traitement de seconde intention dans l'HTA maligne. Le furosémide n'est pas recommandé, compte tenu de la déshydratation des patients présentant une HTA maligne.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) sont des médicaments de choix au plan physiopathologique. Ils n'existent que par voie per os en France. Leur effet sur la pression artérielle étant souvent important, ils doivent être débutés à la dose la plus faible possible et augmentés progressivement. Leur emploi impose d'avoir soigneusement corrigé l'hypovolémie au préalable. Le risque d'aggraver une insuffisance rénale lors d'une maladie rénovasculaire est réel. Malgré toutes ces difficultés théoriques d'emploi, il s'agit dans notre expérience de médicaments incontournables des HTA malignes pour contrôler la maladie vasculaire, qui doivent être introduits rapidement (à partir de la 12-24^e heure).

Conduite du traitement

Le traitement doit être réalisé en milieu de réanimation ou de soins intensifs suivant l'intensité des défaillances d'organes,

sous contrôle étroit de la pression artérielle. Le traitement initial comporte le plus souvent un antihypertenseur intraveineux et un remplissage vasculaire par sérum salé isotonique (2000 à 3000 mL sur 24h). La correction de l'hypovolémie permet de diminuer la stimulation volémique du SRAA.

Le début des traitements per os peut être rapidement effectué dans le cadre de l'escalade thérapeutique. En effet, le traitement « d'attaque » doit être instauré sur 24-72 h et peut comporter d'emblée des molécules per os, et notamment les IEC ou inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine. Progressivement, l'augmentation des posologies et du nombre de classes de médicaments per os permet l'arrêt de la voie IV.

Il est fréquemment observé une ascension de la créatinémie au cours du traitement (60 % des cas), précédant une amélioration dans les semaines (parfois dans les mois) qui suivent. Un certain nombre de patients auront cependant un déclin inéluctable de leur fonction rénale. Il faut insister sur le fait que la potentielle réversibilité à long terme de l'insuffisance rénale initiale dépend de la qualité du contrôle tensionnel strict [23–25]. La dégradation initiale de la créatinémie lors de l'introduction du traitement ne doit pas faire réviser à la hausse les objectifs tensionnels.

Au décours de la réanimation, la prise en charge dans un service spécialisé dans l'hypertension artérielle est impérative, afin de programmer les explorations et le suivi de manière rigoureuse. Compte tenu de la population concernée par l'HTA maligne, la prise en charge sociale est souvent d'une importance majeure pour obtenir une adhésion et un suivi du traitement.

Conclusion

L'HTA maligne associe une HTA à chiffre élevé et des dysfonctions d'organe par un mécanisme microvasculaire ischémique. La majorité des cas concernent maintenant des patients noirs atteints d'HTA essentielle, non ou mal traitée. La recherche des dysfonctions d'organes (et notamment le fond d'œil) doit être systématiquement réalisée. En cas d'HTA maligne avérée, un contrôle rapide mais, sans précipitation et strict de la pression artérielle est impératif.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Keith NM, Wagener HP, Barker NW (1974) Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 268:336–45
- Akimoto T, Muto S, Ito C, et al (2011) Clinical features of malignant hypertension with thrombotic microangiopathy. *Clin Exp Hypertens* 33:77–83
- Wong TY, Mitchell P (2004) Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 351:2310–7
- Nzerue C, Oluwole K, Adejorin D, et al (2014) Malignant hypertension with thrombotic microangiopathy and persistent acute kidney injury (AKI). *Clinical Kidney Journal* 7:586–9
- Leishman AW (1959) Hypertension: treated and untreated; a study of 400 cases. *Br Med J* 1:1361–8
- Lane DA, Lip GY, Beevers DG (2009) Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 22:1199–204
- Amraoui F, Bos S, Vogt L, van den Born BJ (2012) Long-term renal outcome in patients with malignant hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 13:71
- Van den Born BJ, Honnebiér UP, Koopmans RP, van Montfrans GA (2005) Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension* 45:246–51
- Shea S, Misra D, Ehrlich MH, et al (1992) Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *N Engl J Med* 327:776–81
- Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, et al (2009) Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 13:R45
- Katz JN, Gore JM, Amin A, et al (2009) Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J* 158:599–606.e1
- Vuylsteke A, Vincent -L, de La Garanderie DP, et al (2011) Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (Euro-STAT). *Crit Care* 15:R271
- Vaughan CJ, Delanty N (2000) Hypertensive emergencies. *The Lancet* 356:411–7
- Davies PF, Tripathi SC (1993) Mechanical stress mechanisms and the cell. An endothelial paradigm. *Circ Res* 72:239–45
- Cupples WA, Braam B (2007) Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1105–23
- Guyton AC (1989) Dominant role of the kidneys and accessory role of whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens* 2:575–85
- Ruggenti P, Remuzzi G (1996) Malignant vascular disease of the kidney: nature of the lesions, mediators of disease progression, and the case for bilateral nephrectomy. *Am J Kidney Dis* 27:459–75
- Kitiyakara C, Guzman NJ (1998) Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 9:133–42
- Kaplan NM (1992) Treatment of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis Stroke* 1:373–8
- Stevens CJ, Heran MK (2012) The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *The British Journal of Radiology* 85:1566–75
- Shibagaki Y, Fujita T (2005) Thrombotic Microangiopathy in Malignant Hypertension and Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)/Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Can We Differentiate One from the Other? *Hypertension Research* 28:89–95
- Samy-Modeliar S, de Cagny, Fournier A, Slama M (2003) Hypertension artérielle maligne. *Réanimation* 12:297–305
- Mourad G, Mimran A, Mion CM (1985) Recovery of renal function in patients with accelerated malignant nephrosclerosis on maintenance dialysis with management of blood pressure by captopril. *Nephron* 41:166–9
- Isles CG, McLay A, Jones JM (1984) Recovery in malignant hypertension presenting as acute renal failure. *Q J Med* 53:439–52
- Cordingley FT, Jones NF, Wing AJ, Hilton PJ (1980) Reversible renal failure in malignant hypertension. *Clin Nephrol* 14:98–103