

# Hypertension artérielle réfractaire



Philippe Yale, M. D. Néphrologue Le 20 avril 2016



### Hypertension artérielle <sup>7</sup>



- 20% de la population
- Cause #1 mortalité
  - Relation linéaire entre TA et morbidité

 $TAs \geq 115$ 

 $TAd \geq 75$ 

**MCAS** 

X 2 pour 1 20/10

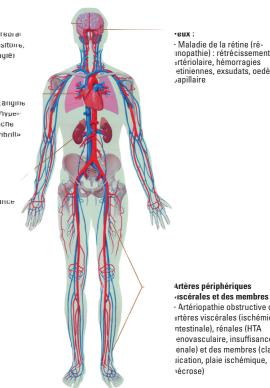
**AVC** 

(ischémie cérébrale transitoire,

 Maladie coronarienne langine infarctus du myocarde), hypertrophie ventriculaire gaucne insuffisance cardiaque, ibrilla tion auriculaire

#### Reins:

 Maladie rénale (néphropathie) : insuffisance



#### Artères périphériques iscérales et des membres

Artériopathie obstructive des artères viscérales (ischémie ntestinale), rénales (HTA enovasculaire insuffisance enale) et des membres (clau ication, plaie ischémique,





### Hypertension artérielle 'V



- 1 15%
- ↓ mortalité CV 36%
- \$\pm\$ AVC 35%



• ↓ événements CV 50%



### Hypertension artérielle

#### Diagnostic



I visite



Ancienne méthode Atteinte d'organe cible

 $\geq$  180 / 110

2 visites

 $\geq 160 / 100$ 

3 visites

† diagnostic accéléré

 $\geq 140 / 90$ 

4 visites

↓ diagnostic standard

Méthodes favorisées  $MAPA \ge 135 / 85 de jour$ 

 $MAPA \ge 130 / 80 sur 24h$ 

Auto-mesure ≥ 135 / 85



# Hypertension artérielle

Cible thérapeutique

#### A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group\*



- Cible: < 120 vs < 140 mm Hg
- ‡ ÉCV majeurs, mortalité toute cause
- † hypoTA/syncope (chute idem), IRA, ↓ Na<sup>+</sup>, ↓ K<sup>+</sup>





### Hypertension artérielle

Cible thérapeutique



- Pour les patients à haut risque, ≥ 50 ans, avec TA ≥ 130 mm Hg, envisager un traitement visant une TA systolique ≤ 120 mm Hg
- "Patient selection for intensive management is recommended and caution should be taken in certain high-risk groups."





### Objectifs

- Diagnostiquer l'hypertension réfractaire
  - Exclure la pseudo-résistance
- Identifier les étiologies
- Optimiser le traitement
- Savoir quand référer en spécialité





#### Conflits d'intérêt



Perindopril

Indapamide

Coversyl
Coversyl Plus
Coversyl Plus HD
Lozide
Viacoram



-

Cozaar Hyzaar



Losartan







#### Questions



- pollev.com/dryale
- Répondez aux questions qui s'affichent









Quel type d'appareil utilisez-vous?





#### Plan

#### Hypertension réfractaire

- Diagnostic
- Caractéristiques
- Étiologies
  - Pseudo-résistance
- Gestion
  - Non-pharmacologique
  - Pharmacologique
  - Interventions





### Diagnostic

- Essentielle
- Systolique isolée
- Résistante/réfractaire
- Sarrau blanc
- Masquée
- Pseudo
- Soutenue
- Urgence relative
- Urgence véritable
- Pédiatrique
- De grossesse







#### 

Référé pour HTA réfractaire. TA > 140/90 mm Hg au bureau.

Quelle est votre conduite?

R	Clinique médicale	
Nom	Data	

- Aspirine 80 mg die
- Bisoprolol 2,5 mg am
- Ramipril 5 mg am
- Hydrochlorothiazide 25 mg am
- Metformin 850 mg tid
- Glyburide 5 mg am
- Pioglitazone 30 mg die
- Atorvastatin 40 mg hs





### Diagnostic

- Valeur tensionnelle > cible tensionnelle
- Prise de 3 anti-hypertenseurs à dose optimale
  - Dont I diurétique





#### Caractéristiques

- Touche 12,8% des Américains
- Valeur tensionnelle plus élevée pré-tx
- 1 atteinte des organes cibles 1,2,3

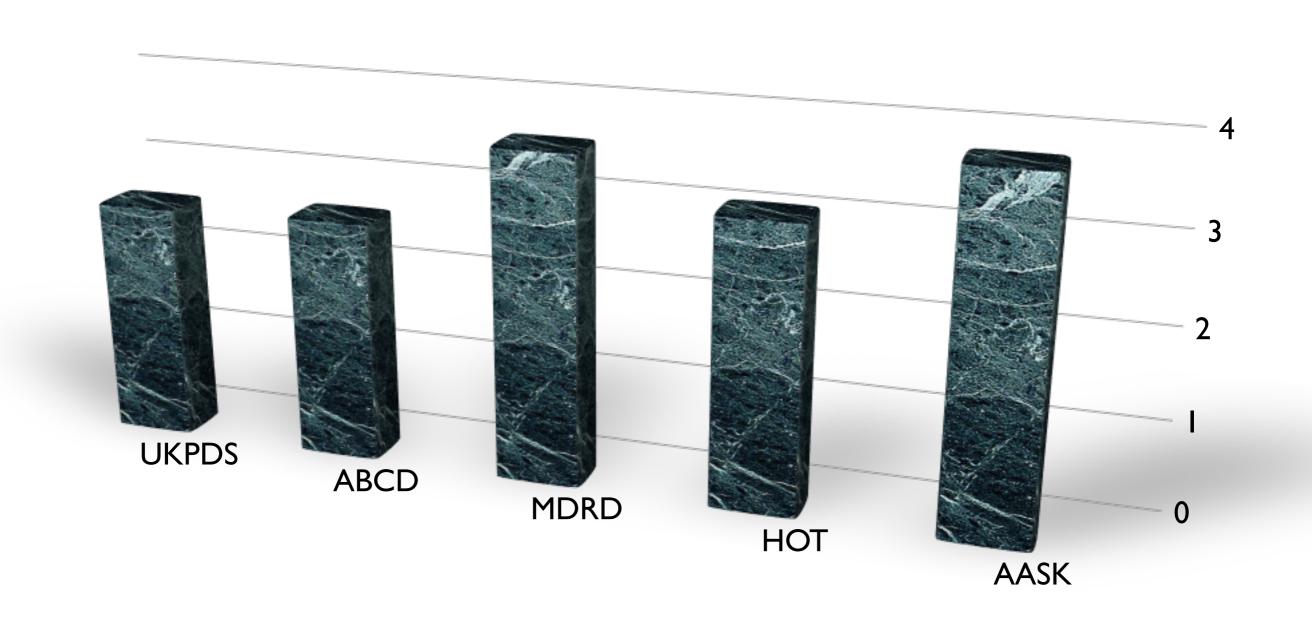
<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Calhoun et al. Circulation. 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Cuspidi et al. J Hypertens. 2001.





### Caractéristiques







- Pseudo-résistance
  - Traitement sousoptimal
    - Dose infrathérapeutique
    - Choix d'antihypertenseur inadéquat
    - Interaction

- Inobservance
  - Non-compréhension
  - Effets secondaires
  - Coût
- Pseudohypertension
- Mesure inadéquate
- Sarrau blanc







### Quel appareil de mesure utilisez-vous au bureau au quotidien?





• Pseudo-résistance - Sarrau blanc

<b>Modalité</b>	TA cible (mm Hg)	
MAPA	diurne: 135/85 24h: 130/80	Meilleur prédicteur de mortalité
Automesure	135/85	Meilleur prédicteur d'événement CV
Mesure automatisée en cabinet	135/85	





• Pseudo-résistance - Sarrau blanc



Activité	Effet sur TA
Réunion	1 20/15
S'habiller	1 12/10
Téléphone	10/7
Marcher	1 12/6
Parler	<b>†</b> 7/7
Manger	1 9/10
Café	10/8
Lire	1 2/2
Jambes croisées	1 8/5





- HTA masquée
  - 30% des hypertendus traités
  - 1 chez diabétiques et IRC
  - Prise de TA le matin permet de détecter 3X plus d'HTA masquée que prise de TA le soir.





Quel sphygmomanomètre pour l'auto-mesure?



- Quoi utiliser au bureau?
  - Méthode oscillométrique recommandée
    - Méthode auscultatoire à éviter







#### Causes secondaires

#### Substances hypertensives

**AINS** 

Cortico

CO et hormones sexuelles

Érythropoïétine

**Anti-calcineurines** 

Décongestionnants sympathomimétiques

**IMAO** 

Lithium

Midodrine

Alcool  $\geq 3/j$ 

Cocaïne, amphétamines

Sodium





Causes secondaires

<u>Rénale</u>

Rénovasculaire Parenchymateuse





Causes secondaires

#### **Endocrinienne**

Hyperaldo I°

Cushing

Phéochromocytome

Dysthyroïdie

Hypercalcémie





Causes secondaires

Co-morbidités
Obésité
Apnée du sommeil





#### Causes secondaires

#### Causes rares

Coarctation Ao

Hypertension intra-crânienne

Polyglobulie

Monogénique

Liddle

Aldostéronisme glucocorticoïde-remédiable

Excès apparent minéralocorticoïde

Auto-activation du récepteur minéralocorticoïde

Gordon

Mutation PPAR-γ







♀83 ans, connue HTA contrôlée.

Chute, décompression cervicale avec laminectomie C3-C6. PO#5,TA 233/115 mm Hg.

Quel anti-hypertenseur introduire?

R	Clinique médicale	
Nom	Date	

- Bisoprolol 2,5 mg am
- Ramipril 10 mg am
- Pantoprazole 40 mg die
- Ca-D 500-400 bid
- Levothyroxine 75 mcg die
- BI2 I mg IM q mois





- Indices pouvant suggérer une cause 2°
  - Début < 30 ans ou > 50 ans
  - Absence d'antécédent familial
  - Signes et symptômes spécifiques
  - HTA réfractaire
  - HTA maligne
  - HTA ≥ 180/110 d'emblée
  - Début soudain
  - HTA accélérée





#### Gestion

- Gestion
  - Non-pharmacologique
  - Pharmacologique
  - Interventions







Lequel des repas suivants contient le plus de sodium?





















3 496 mg

3 486 mg

3 280 mg

2 235 mg





#### Gestion

#### Non-pharmacologique

- Sodium
  - 1500 mg
  - Source: aliments transformés
  - Référence en nutrition
    - Natriurèse 24h



Valeur nutritive	Valeur nutritive				
Nutrition Facts					
par 1 tasse (250 mL) / Per 1 cup (2	50 mL)				
Teneur % valeur quo					
	ily Value				
Calories / Calories 90					
Lipides / Fat 1,5 g	2 %				
saturés / Saturated 0,5 g	3 %				
+ trans / Trans 0 g					
Cholestérol / Cholesterol 25 mg	1				
Sodium / Sodium 780 mg	32 %				
Potassium / Potassium 200 mg	6 %				
Glucides / Carbohydrate 13 g	4 %				
Fibres / Fibre 1 g	4 %				
Sucres / Sugars 1 g					
Protéines / Protein 6 g					
Vitamine A / Vitamin A	15 %				
Vitamine C / Vitamin C	0 %				
Calcium / Calcium	2 %				
Fer / Iron	6 %				





#### Gestion

Non-pharmacologique

Sodium

marketplace

# SHAKEDOWN THE GREAT







Quelle proportion des Américains devant manger ≤ 1 500 mg Na<sup>+</sup> respecte cette limite?





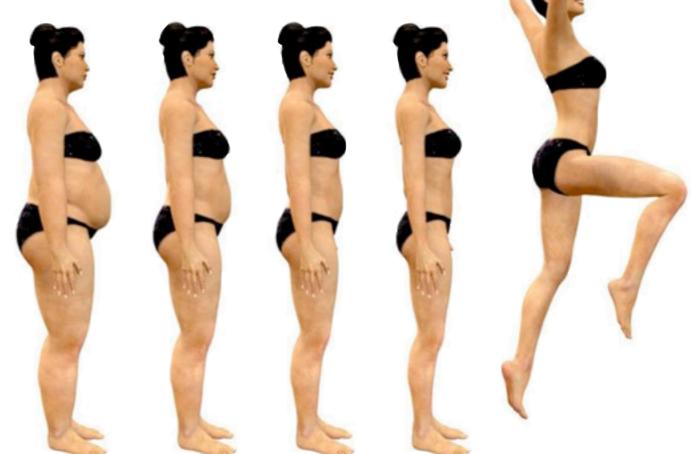
#### Gestion

#### Non-pharmacologique

Poids



•  $\downarrow$  10 kg  $\rightarrow$   $\downarrow$  6 / 4,6 mm Hg







### Non-pharmacologique

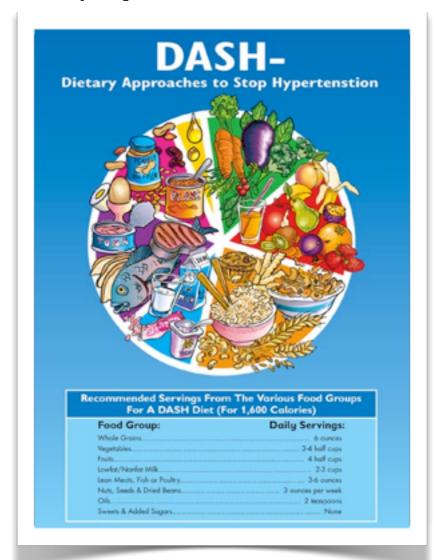
- Exercice aérobique
  - \$ 8 / 6 mm Hg
    - 4 7 j/sem, 30 60 minutes
    - † masse VG, 
       † rigidité artérielle,
      - 1 fonction diastolique





### Non-pharmacologique

- Autres interventions
  - ↓ stress (INTERHEART): peu efficace
  - Diète DASH







### Non-pharmacologique



Cessation tabagique

↓ Na<sup>+</sup> diététique





Activité physique régulière

Diète santé
Fruits/légumes, fibres,
protéines végétales





Poids santé

Alcool modérée



Tour de taille

#### **Thiazidiques**

Hydrochlorothiazide

Chlorthalidone

Metolazone

Indapamide





#### **IECA**

Captopril

Enalapril

Ramipril

Quinapril

Perindopril

Lisinopril

Benazepril

**Imidapril** 

**Trandolapril** 

Cilazapril

Fosinopril

#### **ARA**

Losartan

Candesartan

Valsartan

Irbesartan

Telmisartan

Olmesartan

Azilsartan

#### Bloqueurs minéralocorticoïdes

Spironolactone

**Eplerenone** 

**Amiloride** 

#### Vasodilatateurs directs

Hydralazine

Minoxidil

#### BCC DH

**Amlodipine** 

Felodipine

Nicardipine

**Nifedipine** 

#### **β-bloqueurs**

Labetalol

Carvedilol

Atenolol

Metoprolol

Bisoprolol

#### $\alpha$ -bloqueurs

Doxazosin

**Terazosin** 

#### Sympatholytiques centraux

Clonidine

Méthyldopa

Moxonidine







Quelle est la source naturelle des IECA?





### Pharmacologique

- Optimiser le régime anti-hypertenseur de base
  - Choix de classe



- Choix de combinaison
- Dose optimale



- Choix d'un médicament parmi la classe
- Chronothérapie



Combinaisons à dose fixe

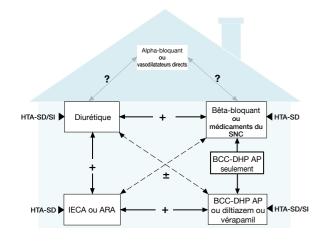


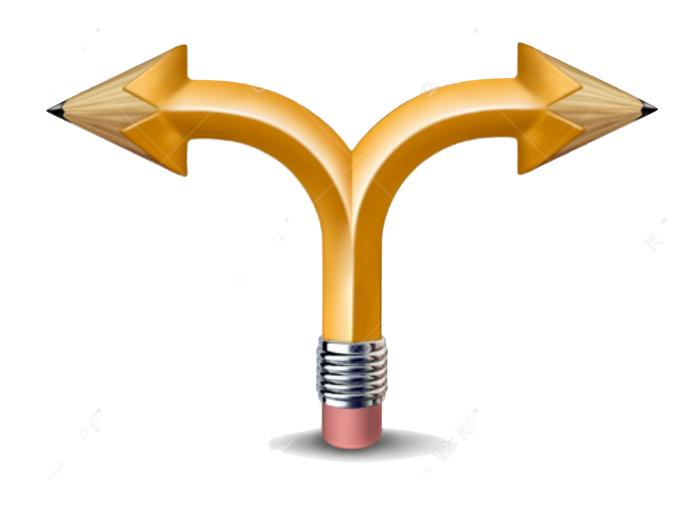
- Favoriser la compliance
- 4<sup>e</sup> ligne et plus





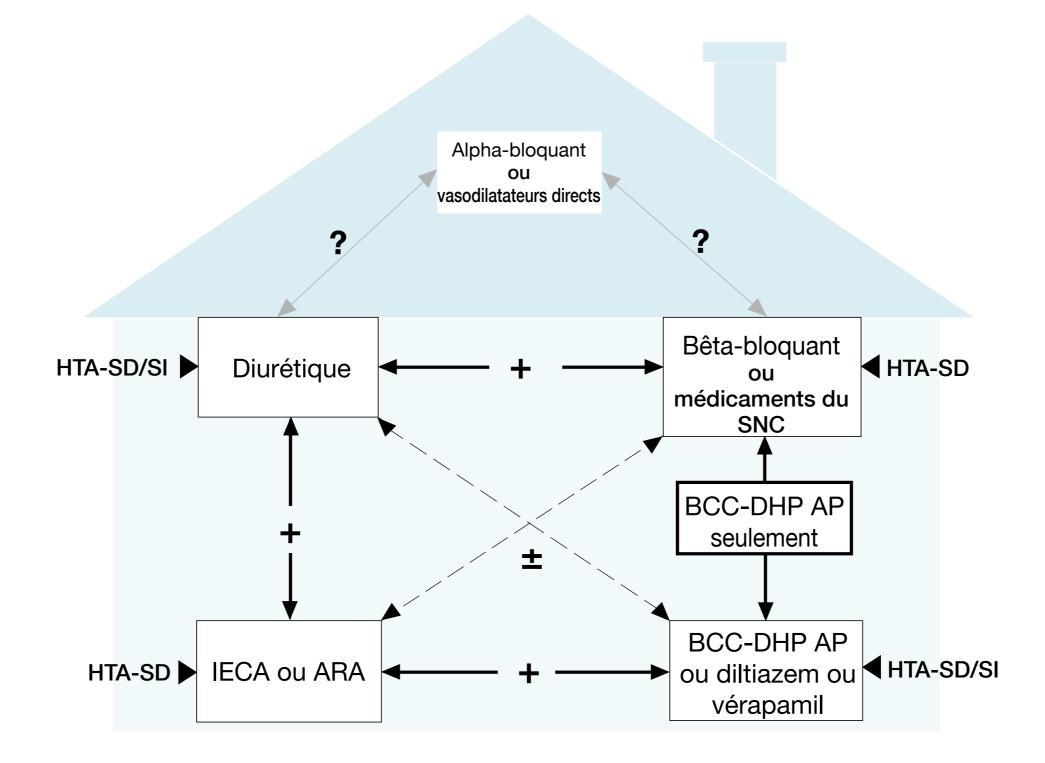
- Choix de classe
  - Diurétique thiazidique
  - IECA / ARA
  - BCC DHP
  - β-bloqueur













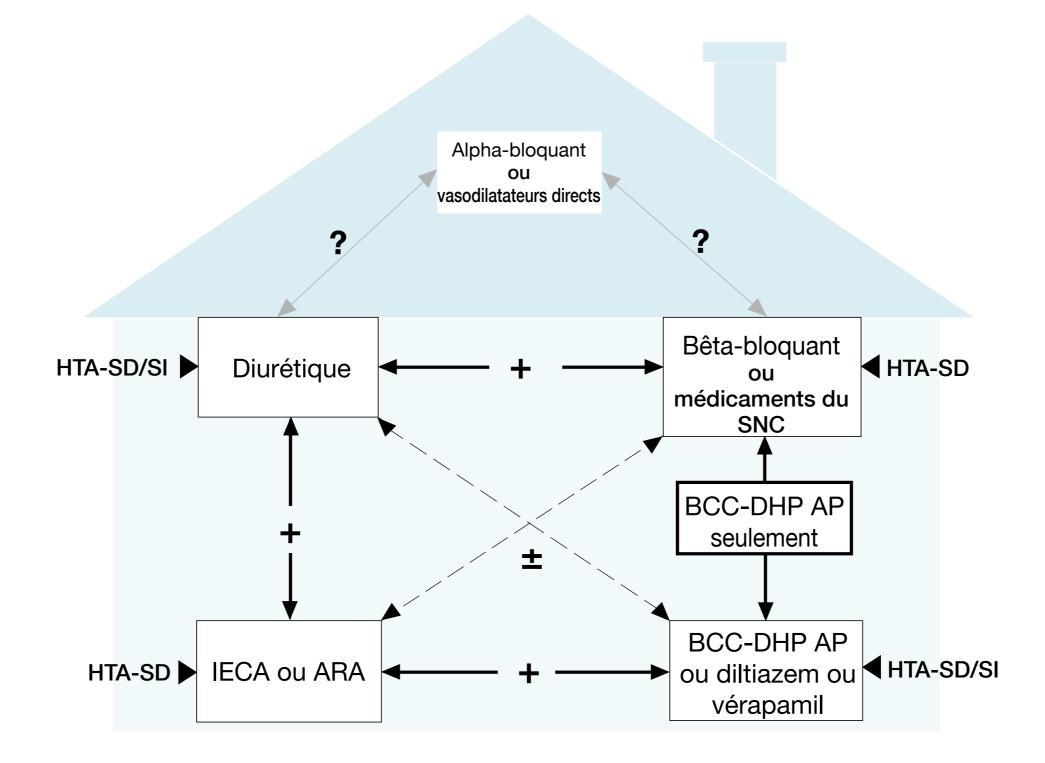




- Combiner
  - 50% dose maximale
    - 80% de l'effet anti-hypertenseur
    - Effets secondaires = placebo
  - Mitiger les effets secondaires
    - IECA/ARA avec thiazidique
      - † hyperkaliémie
    - IECA/ARA avec BCC
      - ↓ OMI







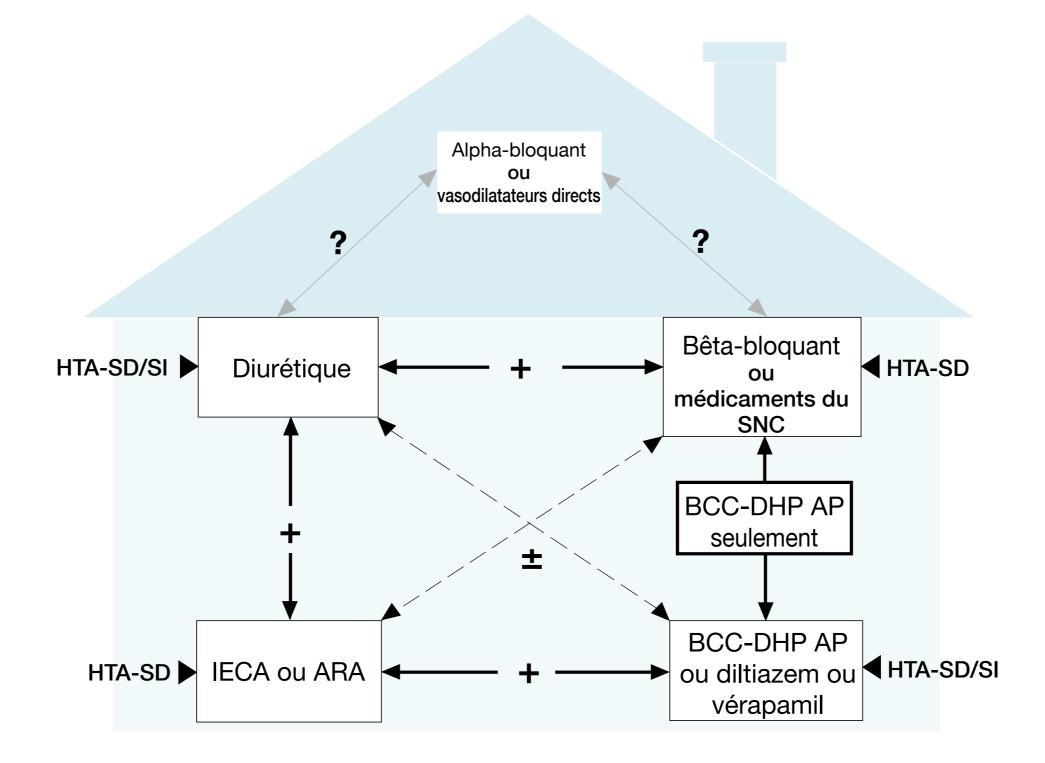




- Choix de classe: CHEP
  - À un IECA, on favorise l'ajout d'un BCC DH plutôt qu'HCTZ
    - Basé sur l'étude ACCOMPLISH

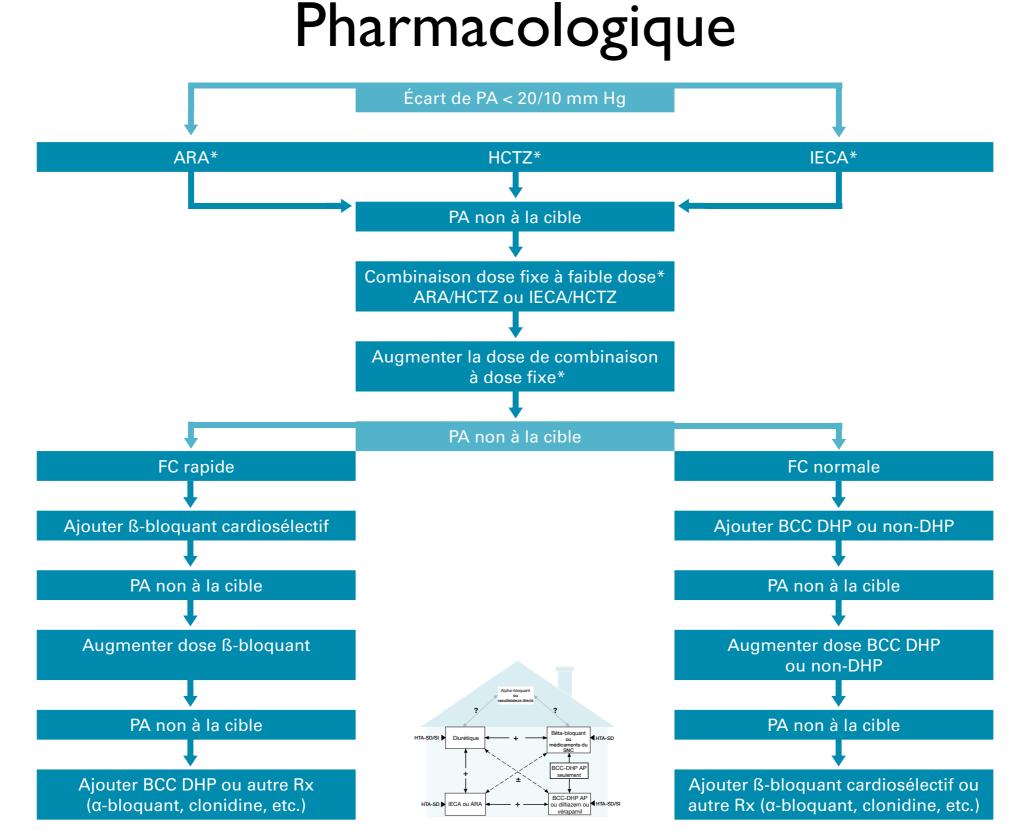
















- Dose optimale
  - Dose avec effet anti-hypertenseur maximal







• F	IECA	NOM COMMERCIAL	AJUSTEMENT DES DOSES
	Bénazépril	Lotensin*	5 → 10 → 20 → 40 mg DIE
	Captopril	Capoten*	25 → 37.5 → 50 mg BID → 50 mg TID
	Cilazapril	Inhibace*	2.5 → 5 → 10 mg DIE
	Énalapril	Vasotec*	5 → 10 → 20 → 40 mg DIE ou 20 mg BID
	Fosinopril	Monopril*	10 → 20 → 40 mg DIE
	Lisinopril	Prinivil, Zestril*	10 → 20 → 40 → 80 mg DIE
	Périndopril	Coversyl	4 → 8 mg DIE
	Quinapril	Accupril	10 → 20 → 40 mg DIE
	Ramipril	Altace*	2.5 → 5 → 10→ 20 mg DIE ou 10 mg BID
	Trandolapril	Mavik	1 → 2 → 4 → 8 mg DIE





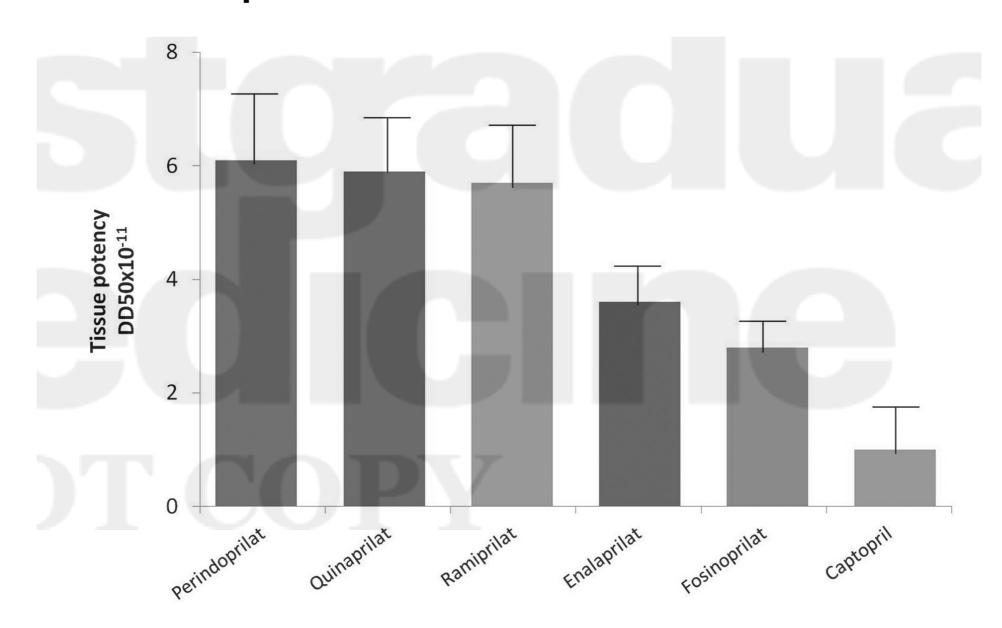
- Choisir parmi une classe principes
  - Plus longue durée d'action
  - Plus grand potentiel anti-hypertenseur





## Pharmacologique

• Choisir parmi une classe - IECA



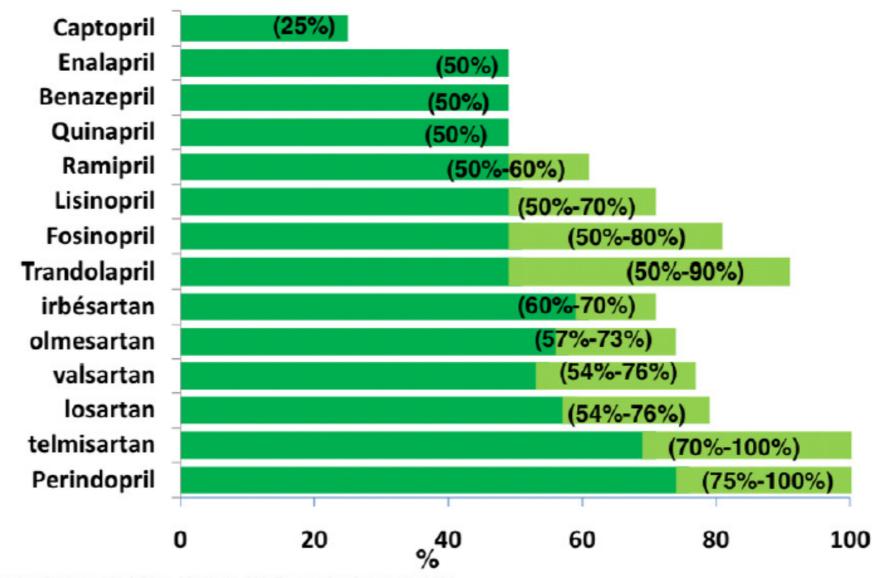




### Pharmacologique

#### IECA vs ARA: Ratio Vallée-Pic

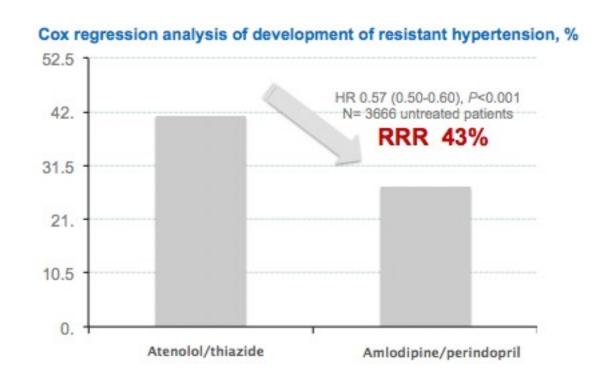
(mesure de l'effet sur 24h)







- Choisir parmi une classe IECA
  - Bénéfices cardiovasculaires surajoutés
    - Perindopril
    - Trandolapril
    - Ramipril







- Choisir parmi une classe ARA
  - Olmesartan
  - Azilsartan





- Choisir parmi une classe Thiazidiques
  - Chlorthalidone
    - 1,5 2 X > HCTZ
    - MAPA 24h TAs: ↓ -12,4 vs -7,4<sup>4</sup>
    - Plus longue durée d'action (t<sub>1/2</sub> 45 60 h vs 8 12 h)
      - Meilleure réduction de TA nocturne
    - Plus d'effets métaboliques ( $\downarrow K^+ \rightarrow \uparrow$  glycémie,  $\uparrow$  ac ur)
    - Absence de preuve définitive de supériorité
      - Données rétrospectives de MRFIT<sup>1</sup> (étude originale 1972)
    - Grandes études avec bénéfices CV faites avec Chlorthalidone
      - ALLHAT<sup>2</sup>, SHEP<sup>3</sup>
  - Indapamide

HYVET

All-cause mortality: -21%\*

NATRILIX SR ± perindopril
— Placebo

Dorsch et al. Hypertension. 2011.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>JAMA. 2002.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>JAMA. 2001.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Ernst et al. Hypertension. 2006.





#### Pharmacologique

		<u> </u>	
Diurétique	Étude	Résultats	Commentaires
Chlorthalidone (CTLD)	ALLHAT <sup>1</sup> N=33 357	Pas de différence dans l'issue primaire	La TAs était significativement plus élevé avec amlodipine et lisinopril (0.8 et 2 mm Hg, respectivement) vs CTLD
	SHEP <sup>2</sup> N=4736	Réduction de 36% AVC ( <i>P</i> =0.0003)	NNT=3 pour prévenir 1 AVC; NNT=18 pour prévenir 1 événement CV.
	MRFIT <sup>3</sup> N=12 868	Réduction de 41% mortalité et 58% moins de MCV	Switch HCTZ à CTLD: 28% réduction du risque de mortalité CV ( <i>P</i> <0.04)
Indapamide (IDP)	PATS <sup>4</sup> N=5665	Réduction de 29% des AVC (P=0.0009)	NNT=34 pour prévenir 1 AVC
	HYVET <sup>5</sup> N=3845	-30% AVC fatal/nonfatal AVC ( <i>P</i> =0.06); -39% AVC fatal ( <i>P</i> =0.05); -21% mortalité de toute cause ( <i>P</i> =0.02); -23% mortalité CV ( <i>P</i> =0.06).	Réduction moyenne de TA de 15.0/6.1 mm Hg traitement actif vs placebo.
	PROGRESS <sup>6</sup> N=9000	Réduction de 29% des AVC (P<0.0001)	Ajout de périndopril ne change rien, 9/4 mm Hg réduction moyenne de TA
Hydrochlorothiazide (HCTZ)	OSLO HT Trial <sup>7</sup>	5x plus de mortalité CV avec HCTZ vs placebo (14 vs 3 ( <i>P</i> <0.01), respectivement)	HCTZ: réduction de TA 17/10 mm Hg BP vs placebo
	MRFIT <sup>3</sup> N=12 868	Augmentation Mortalité et MCV (16% and 44%, respectivement, <i>P</i> =0.23)	Switch HCTZ à CTLD: 28% réduction du risque de mortalité CV ( <i>P</i> <0.04)
	ANBP2 <sup>8</sup> N=6083	Augmentation Mortalité et MCV (11%, P=0.05)	Enalapril vs HCTZ (comparés à <b>ALLHAT</b> 1)
	ACCOMPLISH <sup>9</sup> N=11506	Augmentation Mortalité et MCV 20% (P<0.0001)	Amlodipine vs HCTZ (tous sur benazepril) (comparés à <b>ALLHAT</b> <sup>1</sup> )

**1.** ALLHAT. JAMA. 2002;288:2981-2997. **2.** SHEP. JAMA. 1991;265:3255-3264. **3.** MRFIT. Circulation. 1990;82:1616-1628. **4.** PATS. Chin Med J. 1995;108:710-717. **5.** Beckett NS, et al. N Engl J Med. 2008;358:1887-1898. **6.** PROGRESS. Lancet. 2001;358:1033-1041. **7.** Leren P, et al. Drugs. 1986;31:41-45. 8. NEJM 2003;348:583-592. 9. ACCOMPLISH.NEJM. 2008;359:2417-2428.





- Choisir parmi une classe β-bloqueurs
  - Utiliser les non-sélectifs
    - Carvedilol
      - $\beta > \alpha$
    - Labetalol
      - $\beta > \alpha$
      - Utile en HTA aiguë (incisif)
      - HTA gestationnelle

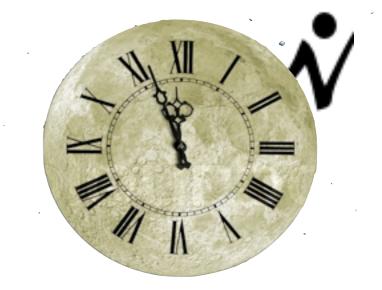






Quel est votre choix de 5<sup>e</sup> ligne en hypertension?





- Chronothérapie
  - I anti-hypertenseur pris le soir
  - ↓ Taux non-dipper 50%
    - Malgré 
       ↓ 2 mm Hg au MAPA seulement
  - t mortalité et événements cardiovasculaires
  - ↓ nouveau DM2<sup>1</sup>
  - Déplacer aspirine hs



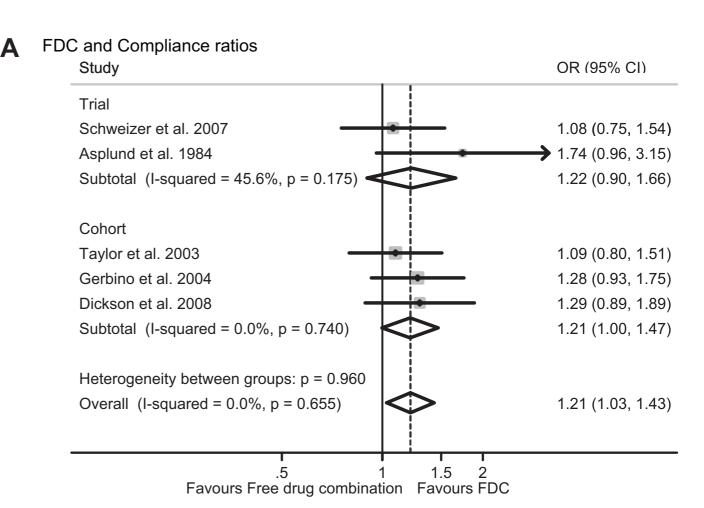


- Chronothérapie
  - I anti-hypertenseur pris le soir
    - Prédicteurs d'HTA matinale
      - Prise des Rx le matin seulement
      - 1 IMC
      - Jeune
      - Mâle





- Utiliser les combinaisons à dose fixe
  - Comprimés combinant plusieurs agents 1 55% chance d'être contrôlé
    - † compliance
    - ↓ TA?
      - ø significatif







- Utiliser les combinaisons
  - Désavantages
    - I flexibilité des doses
    - \$\forall flexibilité du choix d'anti-hypertenseur
      - 81% contiennent un thiazidique
        - 67% HCTZ (22)
        - I indapamide, 2 chlorthalidone
      - 55% comprennent un IECA/ARA





Diurétique Autre

Tenoretic Chlorthalidone Atenolol

Combipres | Chlorthalidone Clonidine

Coversyl Plus | Indapamide Perindopril





Viacoram
Twinsta
Lotrel
Lexxel
Tarka
Teczem

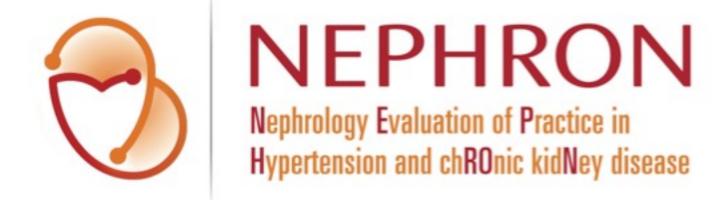
Amlodipine Perindopril
Amlodipine Telmisartan
Amlodipine Benazepril
Felodipine Enalapril
Verapamil Trandolapril
Diltiazem Enalapril



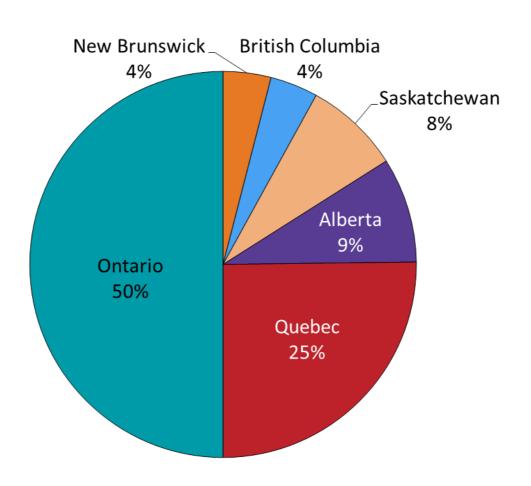


- Favoriser la compliance
  - Combinaisons
  - Pilulier
  - Éviter les effets secondaires
  - Correspondance avec l'horaire du patient
  - Équipe multidisciplinaire
  - Éducation / participation du patient
  - Rappels fréquents
  - Questionner lors de la visite

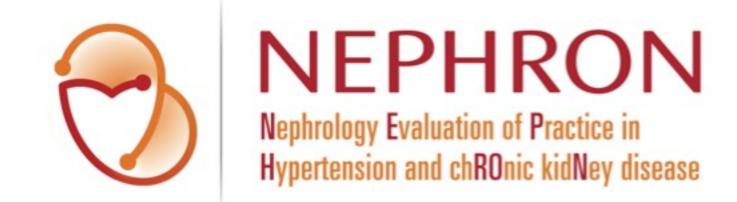






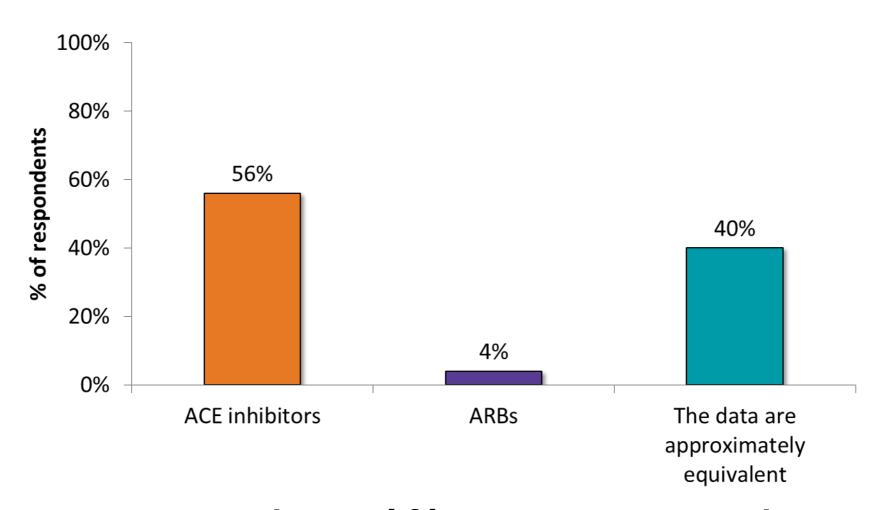






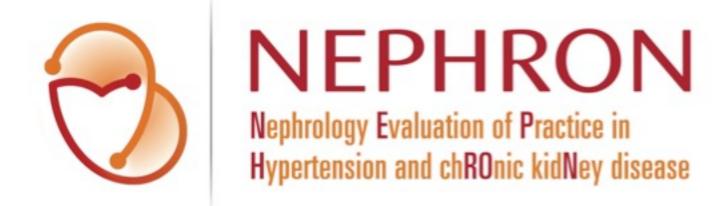


#### IECA vs ARA pour protection CV



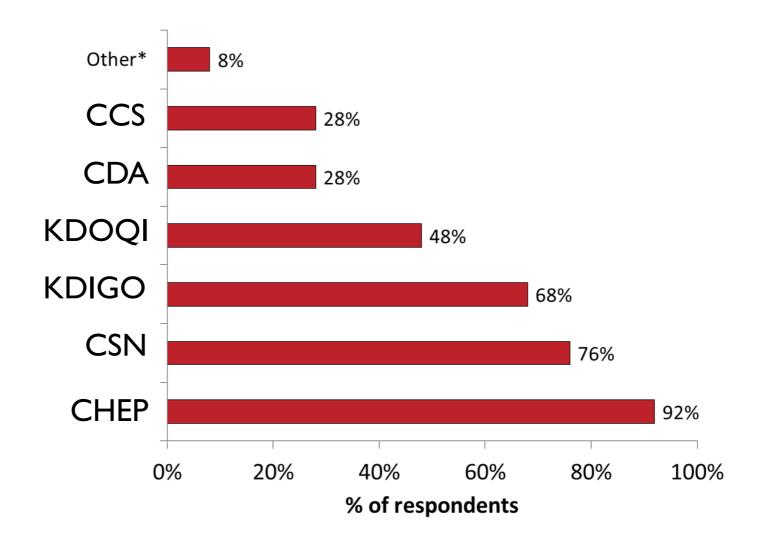
Globalement, pas de préférence, et pas de raison de passer d'un à l'autre, sauf intolérance.



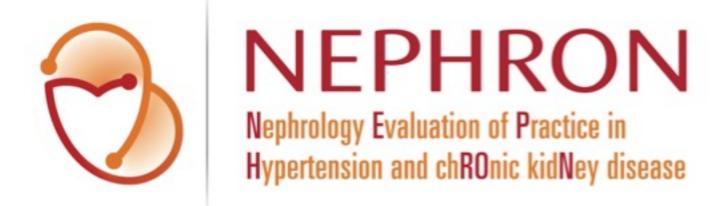




# Lignes directrices utilisées en HTA avec risque CV élevé et néphropathie

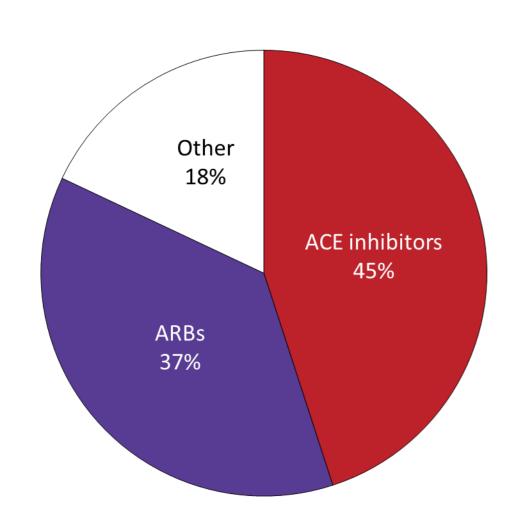




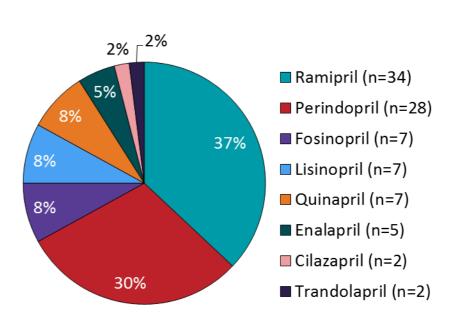




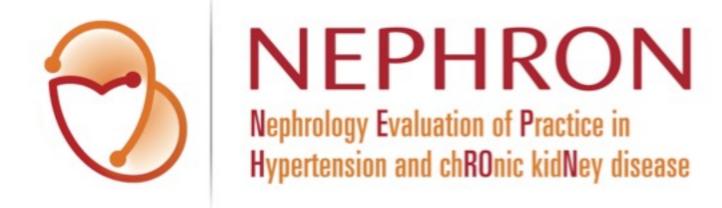
#### Anti-hypertenseur en place lors de l'ère visite



#### All ACEI Users (n=92)









### Ajout d'IECA/ARA au régime lors de l'ère visite

Perindopril	38%
Irbesartan	18%
Ramipril	15%
Candesartan	9%





# Gestion Pharmacologique

- 4<sup>e</sup> ligne et plus
  - β-bloqueur ou BCC
  - Bloqueur minéralocorticoïde
    - HTA réfractaire répond souvent bien
    - Attention au K<sup>+</sup> lorsque IECA / BRA
      - Spironolactone 4e ligne:
        - 1 25 / 12
        - $\downarrow 21,9/9,5^2$
        - $\downarrow$  10,6 / 4,2<sup>3</sup>
      - Bénéfices additionnels

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Chapman et al. Hypertension. 2007. <sup>3</sup>Václavík et al. Hypertension. 2011.





#### Pharmacologique

- Choix parmi les classes restantes
  - Éviter la clonidine en externe
  - Vasodilatateurs directs
    - Éviter autant que possible, profils d'effets secondaires peu reluisants
  - Ne pas combiner IECA-ARA
    - ONTARGET
  - Ne pas combiner inhibiteur de la rénine avec IECA-ARA







## Quant à l'efficacité de la dénervation rénale, elle est ...





#### Interventions

- Dénervation sympathique rénale
  - Rôles du SNA
    - Rétention hydro-sodée
    - Libération rénine
  - Efficace chez l'animal

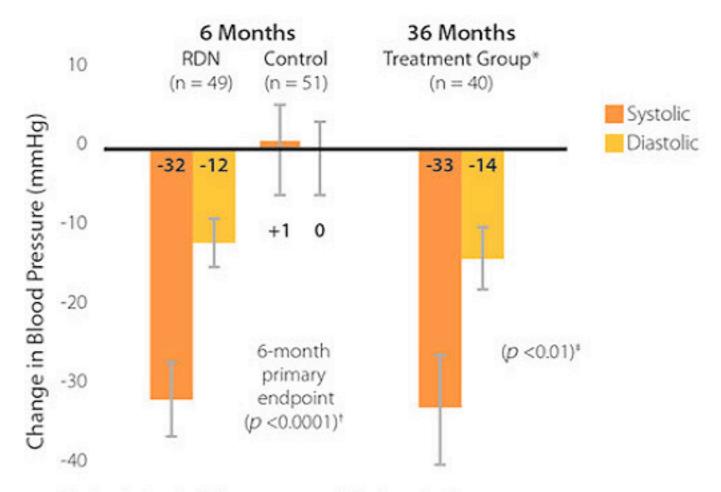




## Gestion Interventions

#### Symplicity HTN-2

Proven superior to medical management at 6 months



<sup>\*</sup>At data lock, only RDN group was available for evaluation.

#### Simplicity HTN-3

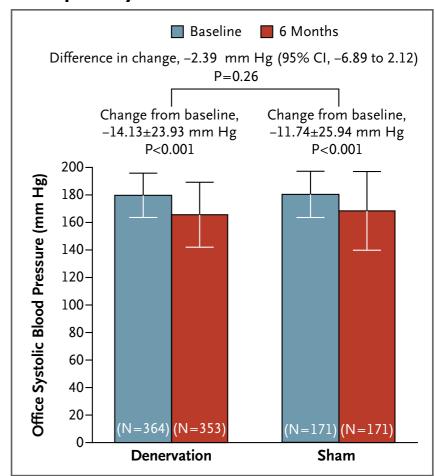


Figure 1. Primary Efficacy End Point.

A significant change from baseline to 6 months in office systolic blood pressure was observed in both study groups. The between-group difference (the primary efficacy end point) did not meet a test of superiority with a margin of 5 mm Hg. The I bars indicate standard deviations.

<sup>\*</sup>Indicates between-group differences at 6 months.

<sup>\*</sup>Compared with baseline values.





#### Interventions

- Apnée du sommeil
  - 60% des apnéiques sont hypertendus
  - $\downarrow$  TA 3,1 / 3,2
  - $\downarrow$  TA 2,5 / 2,8<sup>2</sup>
  - $\downarrow$  TA 6,5 / 4,5<sup>3</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Martinez-Garcia et al. JAMA. 2013.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Gottlieb et al. NEJM. 2014.

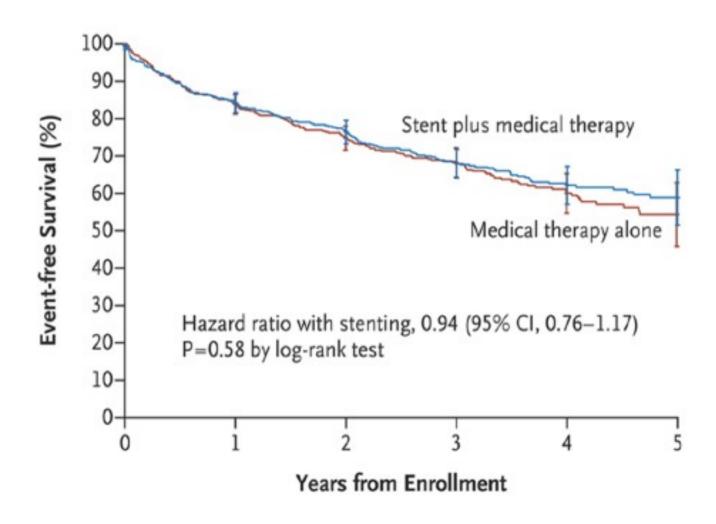
<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Pedrosa et al. Chest. 2013.





#### Interventions - Causes 2°

Angioplastie / endoprothèse artères rénales







#### Interventions - Causes 2°

- Méta-analyse<sup>1</sup>
- Mortalité: 14,0 vs 15,3%
- Hospitalisation pour ICC: 9,4 vs 10,4%
- AVC: 4,1 vs 5,1%
- \$\psi\$ fonction r\u00e9nale: 15,3 vs 16,1%





## En résumé

- Identifier la cause de la résistance
  - Éliminer la pseudo-résistance
    - Technique de mesure
    - Mesure à domicile
    - Sarrau blanc
    - Inobservance
    - Pseudo-hypertension
  - Substances hypertensives, ROH, Na<sup>+</sup>
  - Déterminer l'IMC, l'activité physique
  - Rechercher une cause 2° si approprié





## En résumé

- Gestion
  - Restriction sodée, activité physique, ↓ poids
  - Optimiser les doses et les choix d'antihypertenseurs, chronothérapie
  - Ajout ≥ 4<sup>e</sup> ligne
  - Référer en spécialité





## En résumé

- lère, 2e et 3e ligne
  - IECA / ARA
  - Thiazidique
  - BCC DHP
- 4<sup>e</sup> ligne
  - β bloqueur
- 5<sup>e</sup> ligne
  - Éviter clonidine, vasodilatateurs directs

## Ressources



hypertension.qc.ca





Guide thérapeutique SQHA

Prise en charge systématisée de l'HTA

Lignes directrices canadiennes

## Resources

