Approche à l’HTA réfractaire

Dr Michel Vallée MD PhD MSc (épi.) FRCPC
Néphrologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Professeur Agrégé , Faculté de Médecine
Université de Montréal
Président de la SSVQ
Membre d’hypertension Canada, sous groupe rénal

Divulgation des conflits d'intérêts possibles par le conférencier

Conférenciers : Dr Michel Vallée

Relations avec des intérêts commerciaux :

Conseils consultatifs, Bureau de conférenciers/honoraires : Janssen, BI, Lilly, BMS, Pfizer, Merck, AZ

Subventions/aide à la recherche : Servier, Valencia, Idorsia

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Objectifs

- Revoir la définition de l’hypertension réfractaire et les causes possibles.
- Réviser les évidences sur les traitements pharmacologiques et médicaux de l’hypertension réfractaire.
- Discuter des nouvelles recommandations émises par Hypertension Canada 2020.

Canadian Journal of Cardiology 36 (2020) 596–624

Guidelines

Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children

Canadian Journal of Cardiology 36 (2020) 596–624

FAIRE FACE À L'HYPERTENSION RÉSISTANTE

Christophe, 55 ans, a reçu récemment un diagnostic d'hypertension artérielle. Au moment de l'annonce, sa pression artérielle était élevée à 180 mmHg/110 mmHg. Une évaluation a révélé qu'il souffrait d'hypertension artérielle primaire. Malgré l'instauration d'un traitement pharmacologique et non pharmacologique, et bien qu'il soit fidèle à son traitement, sa pression artérielle demeure hors cible. Vos idées commencent à manquer.

Michel Vallée

DÉFINITION ET PRÉVALENCE

L'hypertension résistante au traitement constitue un défi thérapeutique qui embête souvent les médecins. Elle survient lorsque la pression artérielle systolique est surestimée (signe d'Osler), c'est-à-dire que la rigidité artérielle de la paroi occasionne un facteur de résistance qui peut atteindre

Définition: HTA réfractaire

- Définition HTA réfractaire: Patients hors cible malgré l'utilisation de 3 antihypertenseurs à dose maximale.
  - Dont un diurétique thiazide-like.

- Cibles:
  - TA < 140/90 (HTA essentielle)
  - < 120s si haut risque cardiovasculaire (nouveauté 2016)
  - < 130/80 DB? au Canada, seul pays au monde (2001)
  - TAd > 60 mmHg (nouveauté 2014-2017)

AHA Hypertension. 2018;72
AHA Hypertension. 2018;71(6):e13
Eur Heart J. 2018;39(33):3021.

Canadian Journal of Cardiology 36 (2020) 596–624

Prévalence HTA réfractaire

- Vrai HTA réfractaire: relativement RARE
- Moins de 5% de tous les patients avec HTA

- Pourquoi s'y intéresser?
  - Risque d'événement cardiovasculaire 4X plus élevé (HTA réfractaire comparé à HTA dans les cibles) Duprez et al, J Clin Hypert 2007, Muntner et al, hypertension 2014, Sims et al KI 2015

Blood Pressure. 2005; 14 (Suppl 2): 42–45
Journal of Hypertension 2005, **23**:1441–1444
N Engl J Med 2006;355:385-92.
J Cardiovasc Pharmacol Ther 2006; 11; 113
American Journal of Therapeutics 10, 122–126 (2003)
CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE VOLUME 74 • NUMBER 6 JUNE 2007 449

Étiologies

- Diagnodtique différentiel:
  - HTA de la blouse blanche
  - Pseudohypertension
  - Non-observance
  - Causes reliées à la médication / interférences: AINS, etc
  - Diète très riche en NaCl
  - Surcharge volémique
  - Conditions associées (ROH, etc)
- Vrai HTA réfractaire (85% d'HTA primaire)
- HTA secondaires (hyperaldo primaire et apnée du sommeil)

Investigation en 5 Questions

1) HTA blouse blanche? MAPA 24h
2) Pseudohypertension? Critères cliniques: TAd basse avec différentielle élevé
3) Observance? Clinique / Pharmacie

Les 3 premières questions remettent en cause le diagnostic d'HTA réfractaire

4) Interférences par médication, NaCl?
5) Causes secondaires?? Recherche de causes secondaires si Vrai HTA résistante

Cause 2e d'HTA:10-15%

À rechercher si HTA réfractaire:

- #1 Hyperaldostéronisme primaire (dosage d'aldostérone et de rénine: ratio N <140)
- #2 Apnée du sommeil
- Réno-vasculaire
- IRC
- Hypo/HyperT4
- Hyperpara.
- Carcinoïde
- Acromégalie
- Coarctation de l'aorte
- Cushing
- Pré-éclampsie
- Alcool / Rx
- #3 Phéochromocytome

TRAITEMENTS

Problème en HTA réfractaire: peu d’études (sauf spironolactone) et PAS d’étude avec issues cardiovasculaires et mortalité

Traitement initiale

- Optimiser les manœuvres non-pharmaco.
- Éliminer diète très élevée en NaCl
- Éliminer cause secondaire
  - Apnée du sommeil
  - Hyperaldo. Primaire
  - Phéo.

Traitement pharmacologique: généralités

- À 3 Rx: IECA ou ARA / diurétique pseudo-thiazide / BCC
- Escalader à dose Max.
- Optimiser le traitement standard (pseudo-thiazide, BCC, IECA ou ARA, Bbloqueurs si indiqué) rarement besoin d'autre chose
- Utiliser Rx exceptionnelles exceptionnellement (le 3e et 4e traitement ne doivent pas être un alpha-bloqueurs, clonidine, minoxidil, hydralazine…)

Traitement pharmacologique: HTA réfractaire: principes de bases

- Utiliser des agents ayant démontré une diminution des événements cardiovasculaires:
  - Spironolactone, carvedilol, nebivolol
- Éviter les agents ayant démontré une augmentation des événements cardiovasculaires:
  - Alpha-bloqueurs, clonidine, HCTZ
- Utiliser en dernier recours les agents n’ayant pas démontré une diminution des événements cardiovasculaires:
  - Labetalol, hydralazine, nitro, neuromodulation, etc.

Médicaments anti-HTA à éviter

- Hydrochlorothiazide
  - Oslo, Leren P, et al. *Drugs.* 1986;31:41-45 (augmentation de événements vasculaires avec HCTZ par rapport à placebo!)
- Alpha-bloqueurs (surtout doxazosin)
  - ALLHAT, *JAMA.* 2002;288:2981-2997 (augmentation de événements vasculaires!)
- Clonidine
  - Poise 2, NEJM, 2014;370:1504-1513 (augmentation des arrêts cardiaques!!)

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Quelques trucs en HTA réfractaire

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

HTA réfractaire: trucs

1) Spironolactone en 4e
2) Indapamide et chlorthalidone (éviter HCTZ)
3) Utilisation d'agents plus efficaces dans une même classe (indapamide-ctld/perindopril/olmesartan/azilsartan)
4) Beta-Bloqueurs vasodilatateurs (carvedilol / labetalol / nebivolol)
5) Chronothérapie (ASA HS et BCC HS et …)
6) Éviter de substituer un pseudo-thiazide pour du lasix en IRC si pas d'indication d'hypervolémie
7) Utilisation de combos: simplification du traitement (coversyl plus: perindopril/indapamide, azylsartan/chlorthalidone)

Spironolactone : suppose un suivi serré du K
Éviter clonidine, les alpha-bloqueurs et HCTZ.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials

Chunbin Wang, MD, Bo Xiong, MD, Jing Huang, MD *

Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

- 5 RCT: spironolactone vs placebo (1x ou comparateur)
- MAPA: -11/4 mmHg, TA bureau: -17/6 mmHg
- K: augmentation de 0.2 meq/L

Heart, Lung and Circulation (2016) 25, 1021–1030

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Effects of Spironolactone on Dialysis Patients With Refractory Hypertension: A Randomized Controlled Study

Xiaoying Ni, BS;[1,*] Jisheng Zhang, BS;[2,*] Ping Zhang, PhD;[3,*] Fuquan Wu, BS;[2] Min Xia, BS;[2] Guanghui Ying, BS;[2] Jianghua Chen, PhD[3]

From the Department of Nephrology, People's Hospital of Yinzhou, College of Medicine, Ningbo University;[1] Department of Nephrology, Beilun Branch of the First Affiliated Hospital;[2] and Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China[3]

- RCT sur 12 semaines
- Spironolactone 25 mg PO die vs placebo
- HDC avec HTA réfractaire ET oligo-anurique!
- MAPA: -12.5/7 mmHg
- TA bureau: -17/8 mmHg
- Effet vasodilatateur?

The Journal of Clinical Hypertension 2014;16:658–663.

Efficacy of Low-Dose Spironolactone in Subjects With Resistant Hypertension

Mari Konishi Nishizaka, Mohammad Amin Zaman, and David A. Calhoun

FIG. 2. Spironolactone-induced reduction in systolic blood pressure (SBP) and diastolic BP (DBP) at 6 weeks, 3 months, and 6 months follow-up in subjects with primary aldosteronism (**filled bars**, $n = 34$) and without primary aldosteronism (**open bars**, $n = 42$). BP reduction was not significantly different between primary aldosteronism and non-primary aldosteronism subjects at any time point.

HTA réfractaire = hypersensibilité à l'aldostérone?

AJH 2003; 16:925–930

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Research Article

Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension

David A. Calhoun, MD[a] and William B. White, MD[b,*]

[a]*University of Alabama at Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama, USA; and*
[b]*Division of Hypertension and Clinical Pharmacology, Pat and Jim Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut, USA*

Manuscript received March 25, 2008 and accepted May 13, 2008

Truc #5: Chronothérapie

- ASA
  - AM: augmente la TA
  - HS: diminue la TA
- BCC
  - HS: diminue plus la TA moyenne au MAPA
  - HS: diminue les œdèmes
- ARA
  - HS: diminue plus la TA moyenne au MAPA
- Diurétiques
  - HS: diminue plus la TA moyenne au MAPA

- **Plus efficace en HTA réfractaire**
- **Diminution des événements cardiovasculaires!!**

Figure 3. Changes in blood pressure (BP), heart rate, and wrist activity after aspirin (100 mg/day) administered before bedtime in patients with mild hypertension sampled by 48-h ambulatory monitoring. Each graph shows hourly means and standard errors of data collected before **(continuous line)** and after **(dashed line)** three months of aspirin administration. **Dark shading** along the lower horizontal axis of the graphs represents average hours of nocturnal sleep across the patients. $^{*}p < 0.05$ from *t* test adjusted for multiple testing.

(J Am Coll Cardiol 2005;46:975–83)

Figure 2 | Changes from baseline (in units of mm Hg) in awake (active hours), asleep (nocturnal resting hours), and 24-h mean of (**a**) systolic blood pressure (SBP) and (**b**) diastolic blood pressure (DBP) after 8 weeks of therapy with nifedipine GITS (30 mg/day) ingested either upon awakening or at bedtime in patients with grade 1 or 2 essential hypertension studied by 48-h ambulatory blood pressure monitoring before and after 8 weeks of timed treatment.

Figure 3 | Changes from baseline on (**a**) systolic blood pressure (SBP) and (**b**) diastolic blood pressure (DBP) along the 24 h of the dosing interval after treatment of nifedipine GITS (30 mg/day) ingested either upon awakening or at bedtime in patients with grade 1 or 2 essential hypertension studied by 48-h ambulatory blood pressure monitoring before and after 8 weeks of timed treatment.

Am J Hypertens 2008; **21**:948-954

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

bedtime in comparison to awakening-time ingestion of nifedipine GITS was associated with a reduced incidence of edema from 13.4 to 1.0% ($P < 0.001$), and a correspondingly reduced total incidence of secondary adverse effects of any type from 17.5 to 4.0% ($P = 0.002$).

Am J Hypertens 2008; **21**:948-954

0
-5
-10
-15
-20
-25
Awakening
Bedtime
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE
P=0.777
P<0.001
P=0.126
Diurnal mean
Nocturnal mean
24-hour mean

0
-4
-8
Awakening
Bedtime
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE

Figure 1 [illegible]

Chronotherapy with Torasemide

Chronobiology International, 25(6): 950–970, (2008)

Chronothérapie en HTA réfractaire (> 3RX)

-10/6 mmHg

Copyright © American Heart Association

Hermida R C et al. Hypertension 2008;51:69-76

Chronothérapie

- ASA
  - AM: augmente la TA
  - HS: diminue la TA
- BCC
  - HS: diminue plus la TA moyenne au MAPA
  - HS: diminue les œdèmes
- ARA
  - HS: diminue plus la TA moyenne au MAPA
- Diurétiques
  - HS: diminue plus la TA moyenne au MAPA

- **Plus efficace en HTA réfractaire**
- **Diminution des événements cardiovasculaires et de la mortalité totale!!!!**

Truc #6: utiliser les diurétiques thiazidiques en IRC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease

Rajiv Agarwal, M.D., Arjun D. Sinha, M.D., Andrew E. Cramer, B.S., Mary Balmes-Fenwick, M.S., Jazmyn H. Dickinson, B.S., Fangqian Ouyang, M.S., and Wanzhu Tu, Ph.D.

Mean Change from Baseline (95% CI) — mm Hg				
Placebo	2.7 (−0.9 to 6.3)	5.1 (1.4 to 8.8)	2.4 (−0.6 to 5.5)	5.3 (1.8 to 8.8)
Chlorthalidone	−9.2 (−12.9 to −5.5)	−10.6 (−14.5 to −6.8)	−12.6 (−15.8 to −9.5)	−7.0 (−10.7 to −3.3)
Difference	−11.9 (−17.1 to −6.7)	−15.7 (−21.0 to −10.5)	−15.1 (−19.4 to −10.7)	−12.3 (−17.5 to −7.2)

- Étude de 12 sem, 160 patients, RCT
- CTLD vs placebo
- 12.5-50 mg (23 mg en moyenne)
- DFG 23
- MAPA: -11/5 mmHg
- NEJM novembre 2021

Indapamide en HD chez des patients anuriques

Table V. Mean values of body weight, blood pressure, and heart rate in hypertensive hemodialysis patients

Treatment group	Body weight (lb)	Blood pressure (mm Hg)					Heart rate (bpm)	
		Supine		Standing				
		Systolic	Diastolic	Systolic	Diastolic	MABP	Supine	Standing
Placebo period								
Predialysis	167	175	99	172	101	124	92	90
Postdialysis	163	164	93	145	88	112	99	84
Active period								
Predialysis	165	165*	95*	160*	97*	118*	91	86
Postdialysis	160	150*	87*	137*	81*	104*	93	89
Follow-up period								
Predialysis	165	165	100	160	97	120	100	90
Postdialysis	162	148	90	137	85	108	96	93

-10/5 mmHg

MABP = mean arterial blood pressure.
*$p < 0.05$.

(Am Heart J 106:237, 1983.)

Mécanismes d'action des thiazides et 'thiazide-like' pour **la baisse de TA**

- **BAISSE DU VOLUME PLASMATIQUE**
  - **NATRIURÈSE (1/3?)**

- **BAISSE DE LA RÉSISTANCE VASCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE (2/3?): effet vasodilatateur!**
  - **Bloqueurs de canaux K, Na et/ou calcique?**

Conclusion: diurétiques et HTA

- Pour l'HTA:
  - Premier choix: thiazides-like (indapamide>chlorthalidone>HCTZ à éviter)
  - 2e: spironolactone: meilleur 4e rx
- Pour le volume:
  - Premier choix: furosémide BID / TID
  - Combinaison furosémide / spironolactone : efficace pour TA et volume et préserver le K
  - Éviter si possible combinaison thiazide / furosémide en dehors de l'hôpital (risque hypovolémie, hypokaliémie) sauf si association IRC-IC
- Ca fonctionne en IRC (FeNa et TA): Ajuster les doses de pseudo-thiazides et furosémide pour la fonction rénale.

Suggestion de traitement pharmacologique (pas de conditions associées)

- 1e, 2e, 3e: IECA/ARA, BCC, pseudo-thiazide
  - Doses MAX
  - Changer HCTZ pour indapamide ou CTLD
- <u>Chronothérapie (plus précocement!!)</u>
- 4e: Spironolactone
- 4-5e: BBloqueur (ad FC de 60) vasodilatateur (surtout si indication impérative): Carvedilol/Labétalol/nebivolol
- Si hypervolémie manifeste: utiliser furosémide BID/TID
- Vasodilatateurs: Nitro, hydralazine, …
- Neuromodulation…

HTA réfractaire

- Le présent: spironolactone, chronothérapie, autres trucs
- L'avenir:
  - La neuromodulation: dénervation rénale et électroacupuncture
  - Inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline
    - (Aprocitentant, etc…)
  - Inhibiteurs de la synthèse d'aldostérone
  - Vaccins anti-HTA? (anti angiotensine 2)
  - Etc…
- Le passé?:
  - Stimulation des sinus carotidiens
  - Création d'une FAV centrale:
    - Lancet 2015 Apr 25;385(9978):1634-41.Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Conclusion

- L'hypertension résistante se définit comme la non-atteinte de la valeur cible de pression artérielle malgré l'utilisation de trois antihypertenseurs à dose maximale (dont un est un diurétique pseudothiazidique).
- Trois classes de médicaments antihypertenseurs sont à éviter pour traiter l'hypertension résistante:
  - Les diurétiques thiazidiques (surtout l'hydrochlorothiazide)
  - Les alphabloquants (surtout la doxazosine)
  - Les agonistes alpha-2 adrénergiques à action centrale (surtout la clonidine).
- En cas d'hypertension résistante, il est très important d'atteindre la pression artérielle cible. Pour y arriver, on peut utiliser plusieurs trucs et astuces, mais la spironolactone constitue le médicament le plus efficace.

SSVQ
Société des sciences vasculaires du Québec

Hypertension CANADA

Merci de votre attention!!

Questions?
Commentaires?

Université de Montréal

Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Centre affilié à l'Université de Montréal