

# Prise en charge de l'HTA résistante EPU: Quoi de neuf en 2019?

Selon directives ESH 2018

Prof **JM Krzesinski**  
Néphrologie-Hypertension  
CHU Liège - ULg

Pas de conflit d'intérêt en rapport avec  
cette communication

# Belgique



PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206510> November 1, 2018

**Fig 1. Blood pressure distribution in the entire study population.** Systolic and diastolic blood pressure of the 8006 hypertensive patients treated with at least 2 antihypertensive drugs. Lines represent the upper limit of target blood pressure. Percentages in margin indicate the proportion of patients above and below the limit. Percentages within the graph indicate the proportion of individuals in a given quadrant. SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

# Exploration d'une HTA dite résistante

## • Définition

- Validation des valeurs de PA mesurées
  - Observance thérapeutique
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Interférences médicamenteuses
  - Recherche d'une étiologie
  - Optimiser le traitement
  - Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
  - Efficacité de la spironolactone
  - Techniques invasives
- **Maintien d'une PA = ou > 140/90 mmHg (> 150 mmHg chez les plus de 80 ans) malgré 3 médicaments antihypertenseurs de 3 familles différentes, pris à posologie optimale, dont un diurétique à bonne dose.**

PRESSION SYSTOLIQUE

≥ 140 mmHg

PRESSION DIASTOLIQUE

≥ 90 mmHg

# Exploration d'une HTA dite résistante

- Définition
- **Validation des valeurs de PA mesurées**
- Observance thérapeutique
- Mesures hygiéno-diététiques
- Interférences médicamenteuses
- Recherche d'une étiologie
- Optimiser le traitement
- Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
- Efficacité de la spironolactone
- Techniques invasives

## Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Alejandro de la Sierra, Julián Segura, José R. Banegas, Manuel Gorostidi, Juan J. de la Cruz, Pedro Armario, Anna Oliveras, Luis M. Ruilope

Resistant hypertension is present in 12% of the treated hypertensive population, but among them more than one third have normal ambulatory blood pressure. A worse risk profile is associated with true resistant hypertension, but this association is weak, thus making it necessary to assess ambulatory blood pressure monitoring for a correct diagnosis and management. (*Hypertension*. 2011;57:898-902.) ● Online Data Supplement

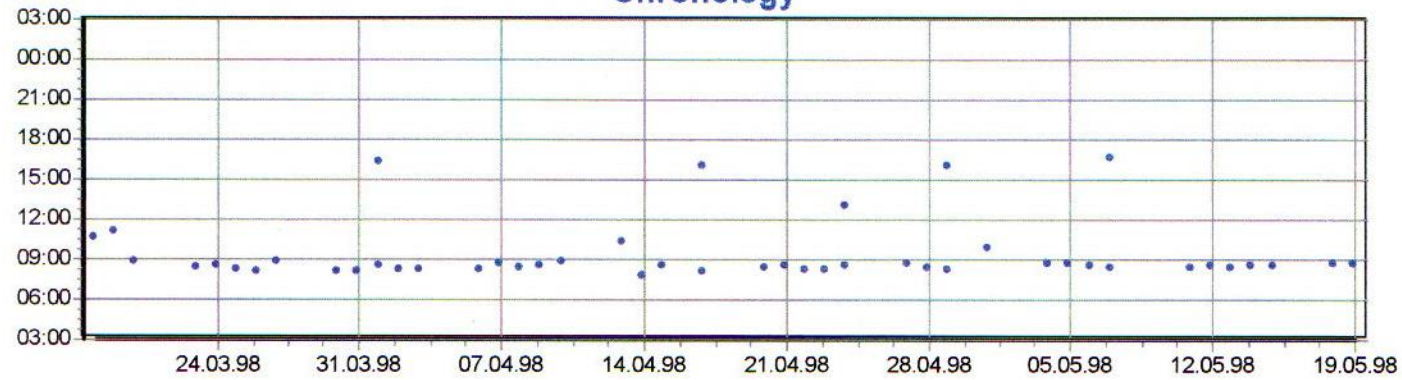
HTA résistante en consultation: 12%  
Mais 1/3 HTA blouse blanche  
Donc 8% d'HT vrais  
mais souvent à haut risque CV!

# Exploration d'une HTA dite résistante

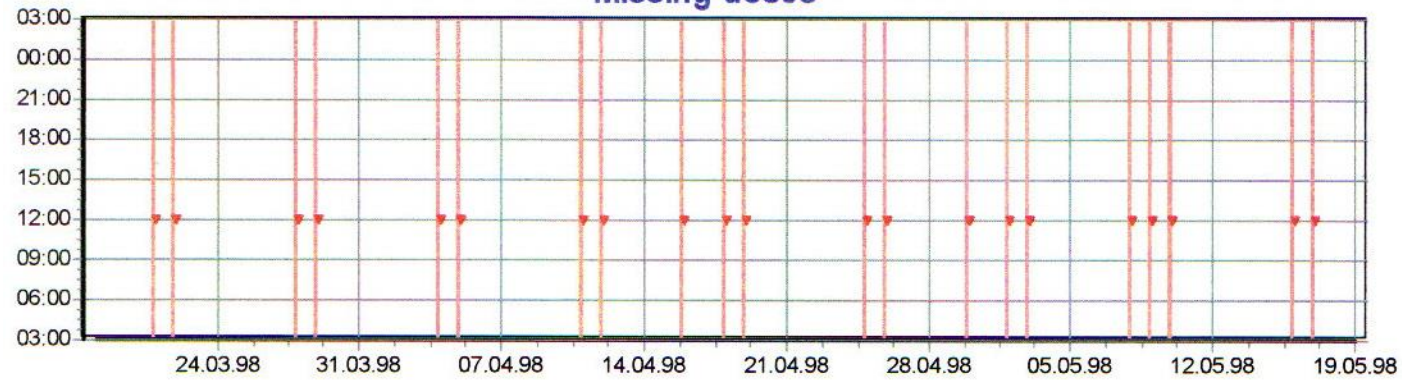
- Définition
  - Validation des valeurs de PA mesurées
  - **Observance thérapeutique**
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Interférences médicamenteuses
  - Recherche d'une étiologie
  - Optimiser le traitement
  - Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
  - Efficacité de la spironolactone
  - Techniques invasives
- **Drugs don't work in patients who don't take them !**
  - **Mauvaise observance = plus de 50% des raisons de l'HTA qui résiste aux traitements**  
**car non pris ou pas pris régulièrement!**

March 1998							April 1998							May 1998						
Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
									1	2	3	4	5					1	2	3
							6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10
							13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17
		18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	18	19					
23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				18	19					
30	31																			
1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	2	0	0	1	1	1	2	0	0	0
1	1	1	1	1	0	0	1	1	2	0				1	1					

Chronology



Missing doses



« Non observant »

# Echelle d'adhérence de Morisky

1. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos médicaments?	Oui	Non
2. Vous arrive-t-il de ne pas vous soucier de prendre vos médicaments ?	Oui	Non
3. Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Oui	Non
4. Si parfois vous vous sentez plus mal en prenant vos médicaments, arrêtez-vous de les prendre ?	Oui	Non

**Tableau 3. Echelle Originale De Morisky.**

Pour noter l'échelle de Morisky, on attribue 1 point à chaque réponse non. La gamme de notation possible est donc 0 à 4. Les patients avec des notes plus élevées sont susceptibles d'être plus adhérents aux thérapies médicamenteuses prescrites. Les patients avec des notes inférieures présentent plus de risques à avoir un comportement non adhérent.

# Exploration d'une HTA dite résistante

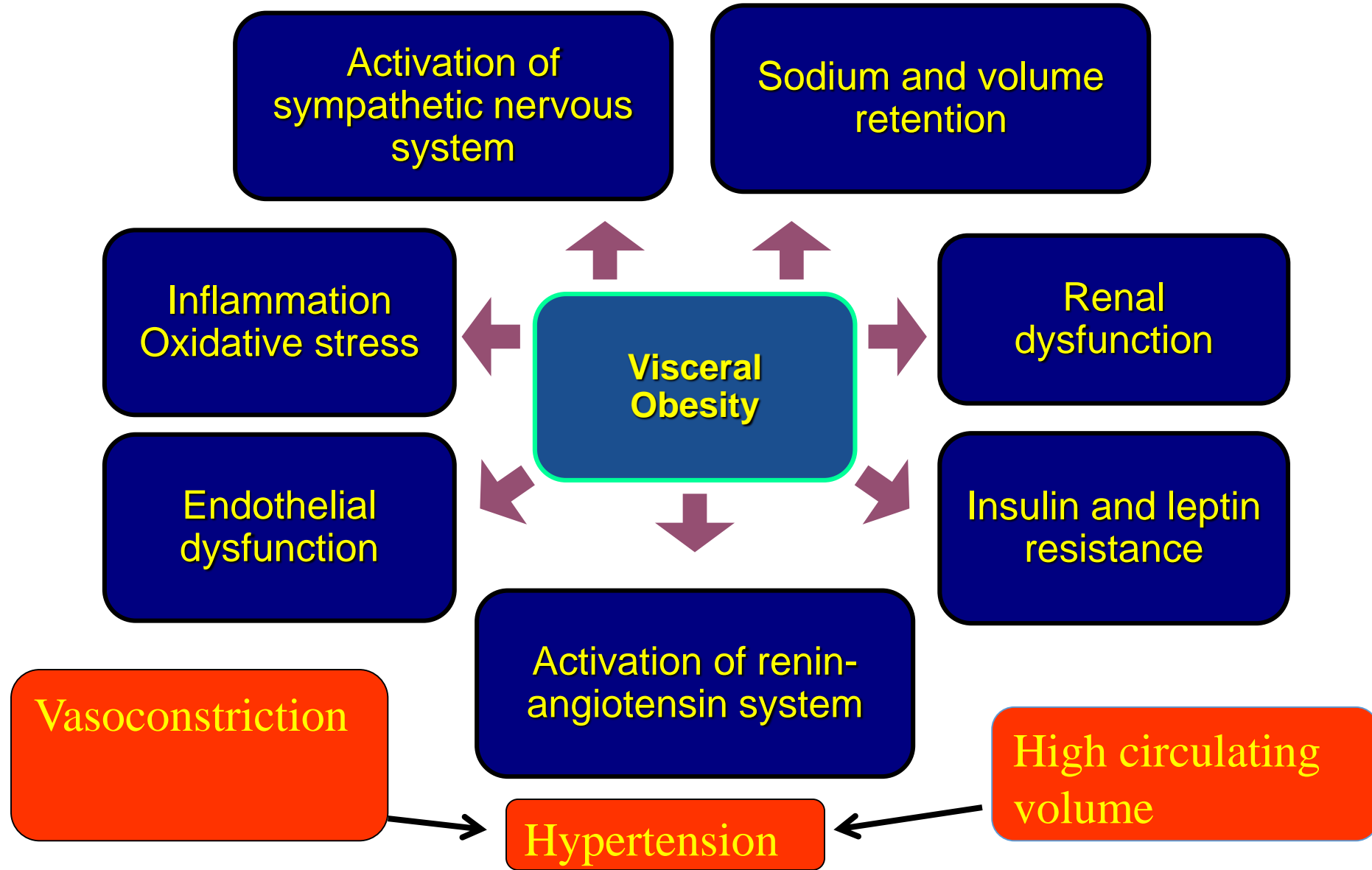
- Définition
- Validation des valeurs de PA mesurées
- Observance thérapeutique
- **Mesures hygiéno-diététiques**
- Interférences médicamenteuses
- Recherche d'une étiologie
- Optimiser le traitement
- Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
- Efficacité de la spironolactone
- Techniques invasives

- **Mauvaise hygiène de vie ou alimentaire?**

(gain de poids récent, apport en NaCl élevé ou en alcool,..)

# Mechanisms linking central obesity to hypertension

---



# Effects of Dietary Sodium Reduction on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension

These results indicate that excessive dietary sodium ingestion contributes importantly to resistance to antihypertensive treatment. Strategies to substantially reduce dietary salt intake should be part of the overall treatment of resistant hypertension. (*Hypertension*, 2009;54:475-481.)

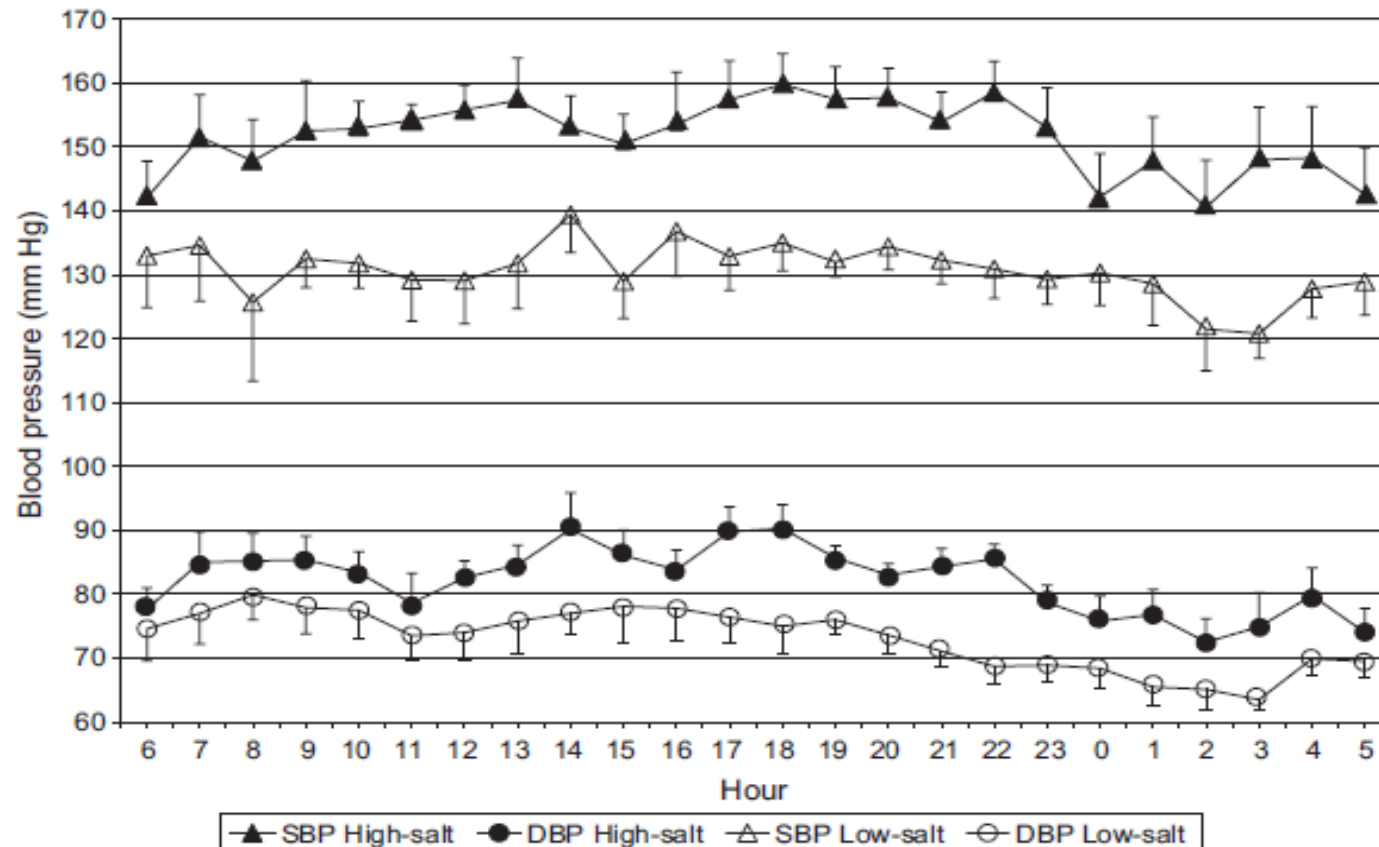


Figure. Comparison of 24-hour ambulatory blood pressure values during low- and high-salt diet. Data presented as mean  $\pm$  SE.

# Exploration d'une HTA dite résistante

- Définition
  - Validation des valeurs de PA mesurées
  - Observance thérapeutique
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - **Interférences médicamenteuses**
  - Recherche d'une étiologie
  - Optimiser le traitement
  - Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
  - Efficacité de la spironolactone
  - Techniques invasives
- Anamnèse policière à la recherche d'une substance créant la montée tensionnelle

## Table 2. Medications That Can Increase Blood Pressure or Antagonize Antihypertensive Therapy

---

Anabolic steroids

Anti-vascular endothelial growth factor therapy  
(bevacizumab)

Bronchodilators

Calcineurin inhibitors

→ Corticosteroids

→ Decongestants

Herbals (St John's wort, ma huang)

Erythropoietic-stimulating agents

Monoamine oxidase inhibitors

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ←

Oral contraceptives

Tricyclic antidepressants      Venlafaxine, duloxetine ←

---

Liquorice  
Cocaine  
Alcohol

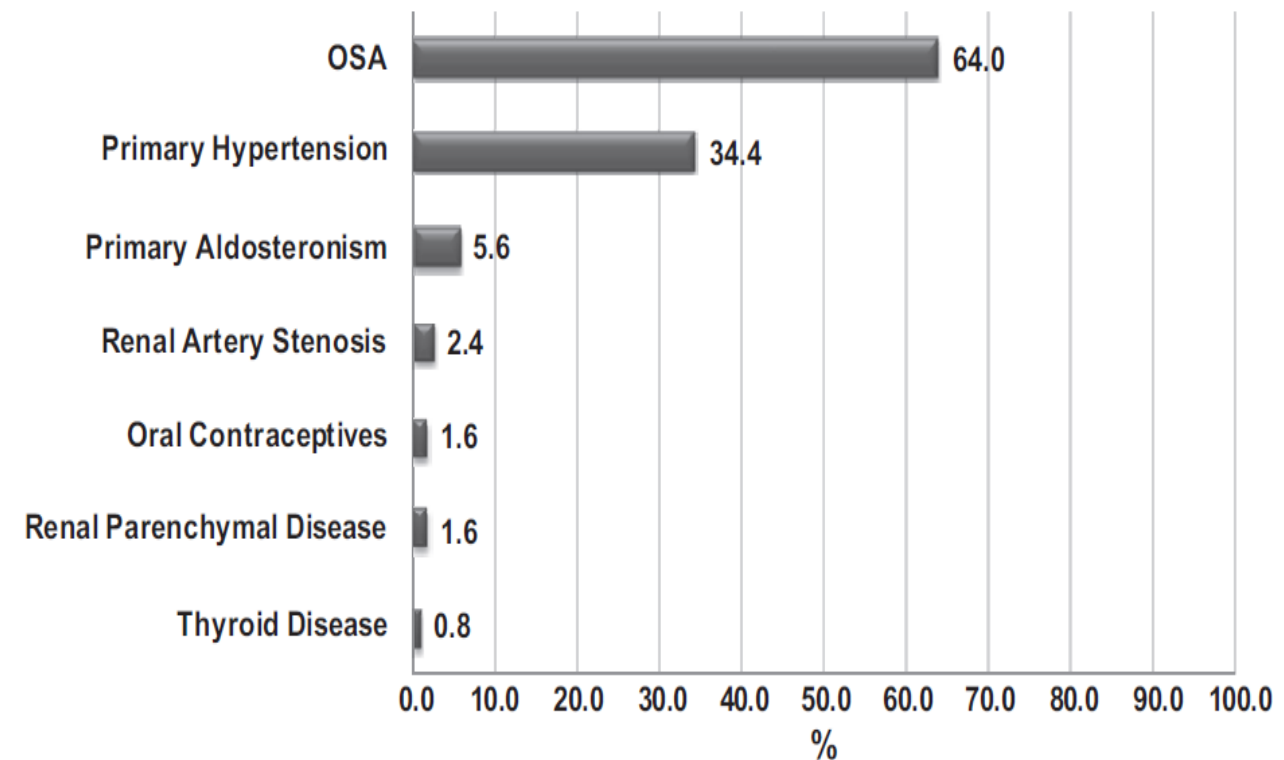
# Exploration d'une HTA dite résistante

- Définition
- Validation des valeurs de PA mesurées
- Observance thérapeutique
- Mesures hygiéno-diététiques
- Interférences médicamenteuses
- **Recherche d'une étiologie**
- Optimiser le traitement
- Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
- Efficacité de la spironolactone
- Techniques invasives

## Obstructive Sleep Apnea

The Most Common Secondary Cause of Hypertension Associated With Resistant Hypertension

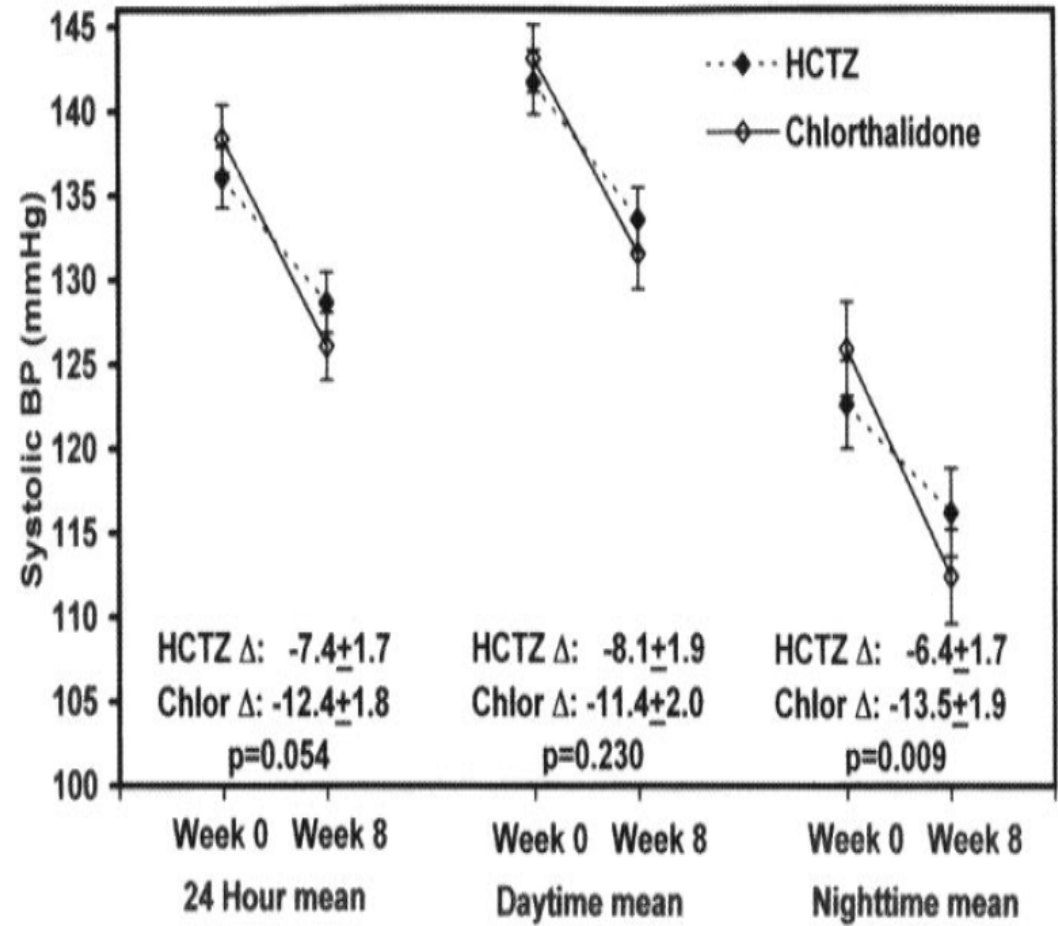
(*Hypertension*. 2011;58:811-817.)



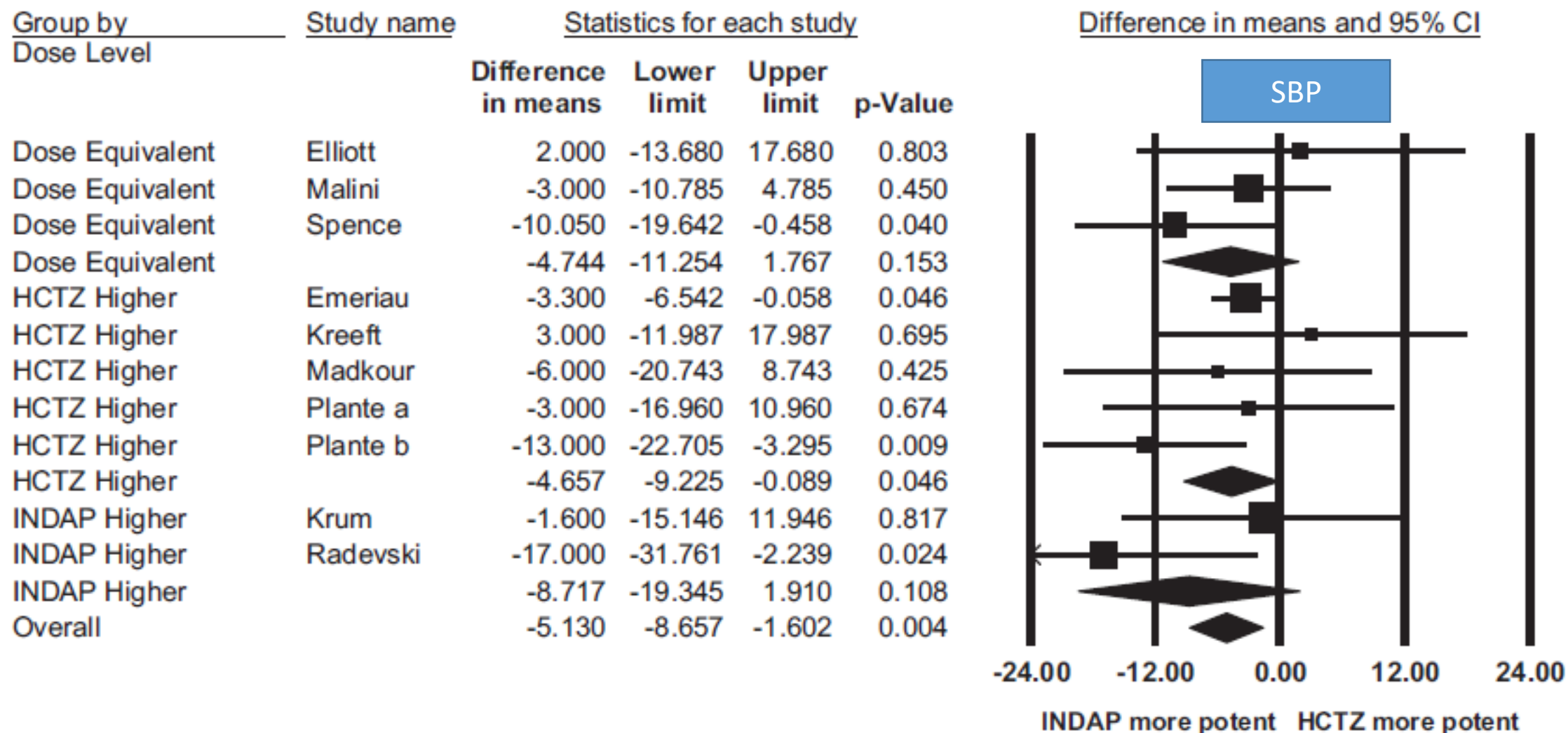
# Exploration d'une HTA dite résistante

- Définition
- Validation des valeurs de PA mesurées
- Observance thérapeutique
- Mesures hygiéno-diététiques
- Interférences médicamenteuses
- Recherche d'une étiologie
- **Optimaliser le traitement**
  - Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
  - Efficacité de la spironolactone
  - Techniques invasives
- si problème d'observance possible, rassembler les molécules dans 1 seul comprimé
- sinon majorer la dose et la puissance du diurétique.

Remplacer HCTZ par un diurétique plus puissant (chlortalidone, indapamide)



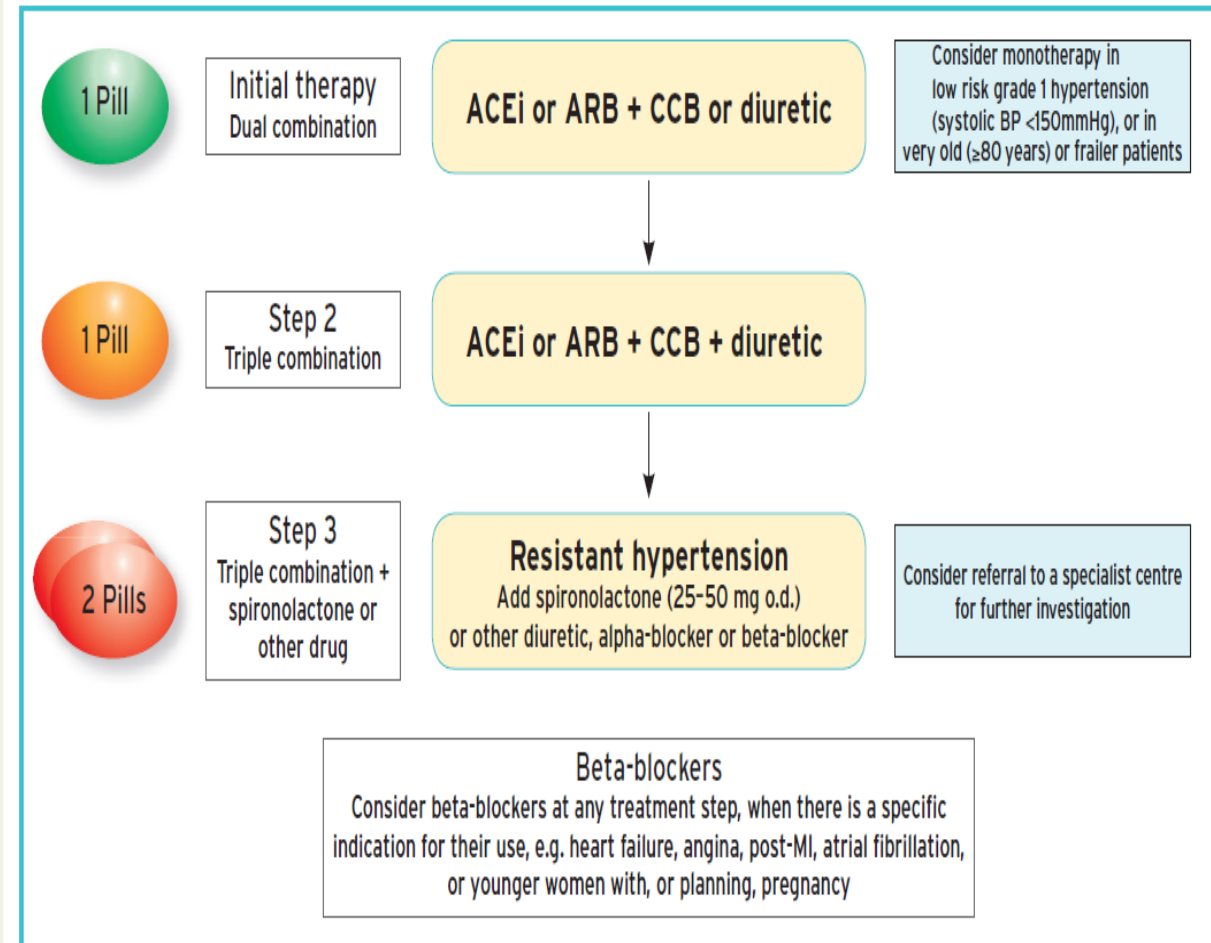
25 vs 50 mg/j  
12,5 vs 25mg/j



Relative to HCTZ, INDAP produced a greater reduction in SBP:  $-5.1$  mm Hg (95% CI,  $-8.7$  to  $-1.6$ ),  $P=0.004$  (Figure 1).

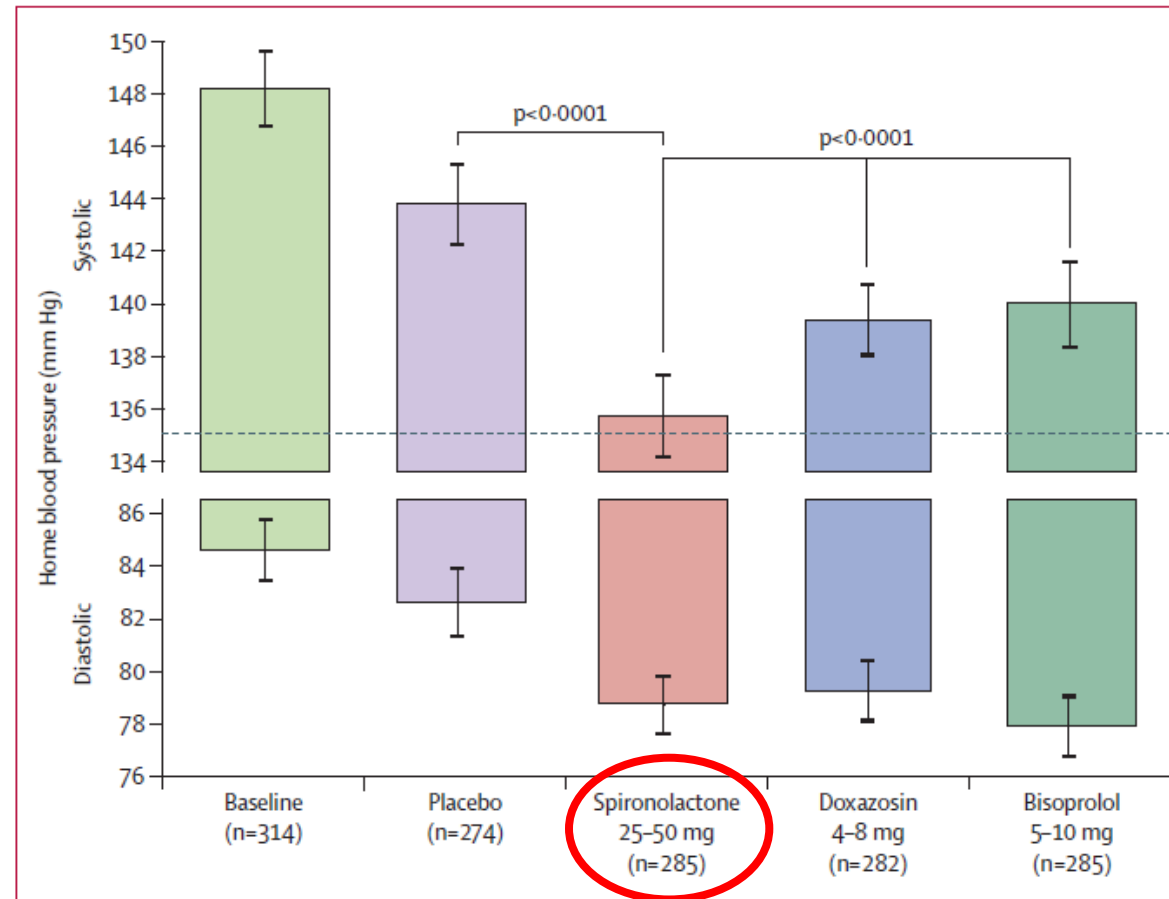
# Exploration d'une HTA dite résistante

- Définition
- Validation des valeurs de PA mesurées
- Observance thérapeutique
- Mesures hygiéno-diététiques
- Interférences médicamenteuses
- Recherche d'une étiologie
- Optimiser le traitement
- **Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament**
- Efficacité de la spironolactone
- Techniques invasives



# Spirolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial

www.thelancet.com Vol 386 November 21, 2015



**Figure 2:** Home systolic and diastolic blood pressures comparing spironolactone with each of the other cycles

The top and bottom of each column represents the unadjusted home systolic and diastolic blood pressures, respectively, averaged across the mid-cycle (low-dose) and end-of-cycle (high-dose) visits (6 weeks and 12 weeks) in which patients received the drug. Error bars represent 95% CI. Comparisons are as described under methods for the primary endpoint.

# Exploration d'une HTA dite résistante

- Définition
- Validation des valeurs de PA mesurées
- Observance thérapeutique
- Mesures hygiéno-diététiques
- Interférences médicamenteuses
- Recherche d'une étiologie
- Optimiser le traitement
- Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
- **Efficacité de la spironolactone**
- Techniques invasives
- Spironolactone 25 (voire 50)mg/j
- Si pas de CI bien sûr et avec suivi de la Kaliémie.
- Clinique ou Bio sanguine suggestive d'efficacité: obésité abdominale, Natrémie haute avec Kaliémie normale basse.

# Exploration d'une HTA dite résistante

- Définition
  - Validation des valeurs de PA mesurées
  - Observance thérapeutique
  - Mesures hygiéno-diététiques
  - Interférences médicamenteuses
  - Recherche d'une étiologie
  - Optimiser le traitement
  - Ajout d'un 4<sup>ème</sup> médicament
  - Efficacité de la spironolactone
  - **Techniques invasives ?**
- Stimulation des barorécepteurs
  - Dénervation rénale

# Device-based therapies for hypertension

Recommendation	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Use of device-based therapies is not recommended for the routine treatment of hypertension, unless in the context of clinical studies and RCTs, until further evidence regarding their safety and efficacy becomes available. <sup>367,368</sup>	III	B

RCT = randomized controlled trial.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

# Sham-Controlled Randomized Trials of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Hypertension

Partha Sardar, MD,<sup>a</sup> Deepak L. Bhatt, MD, MPH,<sup>b</sup> Ajay J. Kirtane, MD,<sup>c</sup> Kevin F. Kennedy, MS,<sup>d</sup> Saurav Chatterjee, MD,<sup>e</sup> Jay Giri, MD,<sup>f,g</sup> Peter A. Soukas, MD,<sup>h</sup> William B. White, MD,<sup>i</sup> Sahil A. Parikh, MD,<sup>c</sup> Herbert D. Aronow, MD, MPH<sup>a</sup>

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

VOL. 73, NO. 13, 2019

977 patients  
6 studies with  
sham  
procedure

**TABLE 3 Blood Pressure Changes (mm Hg) With RSD Versus Sham Controlled Group, Based on First- and Second-Generation RSD Trials**

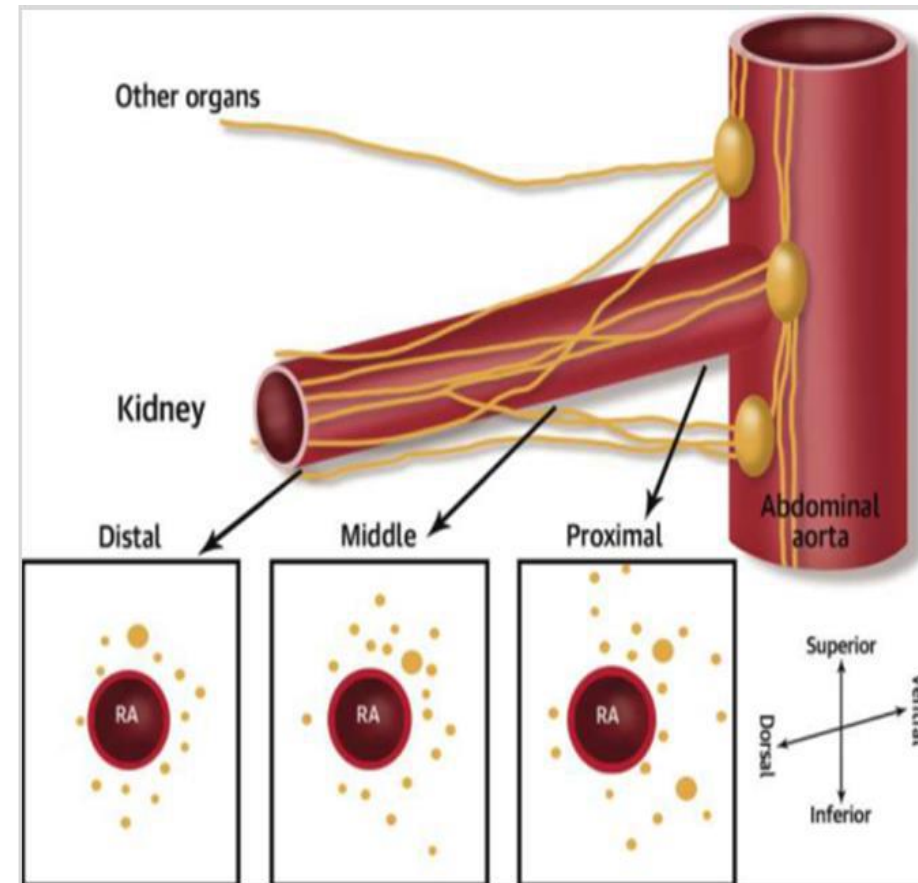
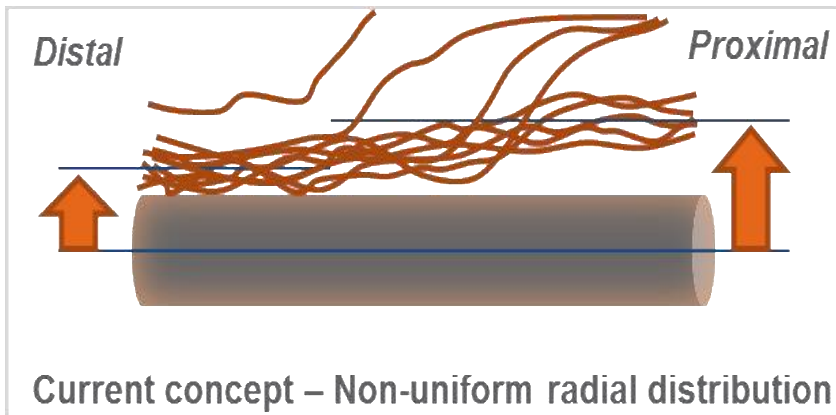
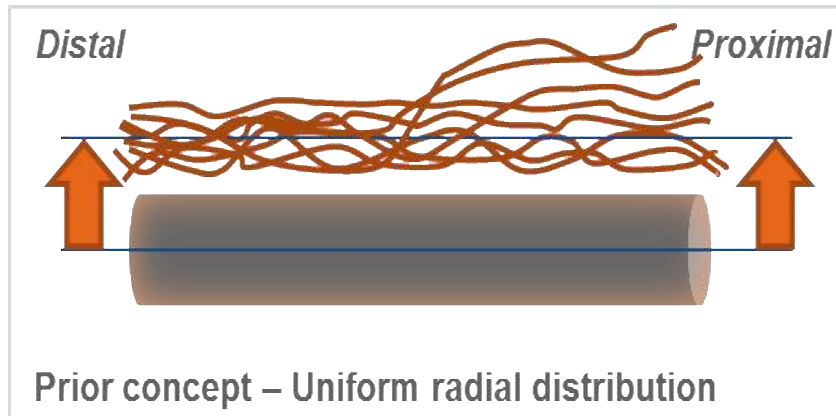
Outcome of Interest	Weighted Mean Difference (95% Confidence Interval)	
	First-Generation RSD Trials	Second-Generation RSD Trials
24-h ambulatory systolic blood pressure	-2.23 (-4.70 to 0.25)	-4.85 (-7.12 to -2.58)
24-h ambulatory diastolic blood pressure	-0.66 (-2.07 to 0.75)	-2.98 (-5.10 to -0.86)
Office systolic blood pressure	-2.39 (-7.01 to 2.23)	-7.07 (-10.32 to -3.83)
Office diastolic blood pressure	-2.00 (-4.39 to 0.39)	-4.25 (-6.16 to -2.34)
Daytime ambulatory systolic blood pressure	-2.14 (-4.75 to 0.47)	-6.12 (-8.81 to -3.43)
Daytime ambulatory diastolic blood pressure	-0.72 (-2.24 to 0.80)	-2.72 (-4.50 to -0.95)
Night-time ambulatory systolic blood pressure	-1.86 (-4.70 to 0.98)	-6.49 (-16.47 to 3.49)
Night-time ambulatory diastolic blood pressure	-0.24 (-2.73 to 2.26)	-2.74 (-7.59 to 2.11)
Change in glomerular filtration rate	-0.40 (-2.65 to 1.85)	-0.02 (-2.64 to 2.61)

RSD = renal sympathetic denervation.



# Refonte complète du concept

études anatomo-pathologiques



# Mise au point d'une HTA résistante

- **Et si rien ne marche?**

- Voir régulièrement le patient, l'écouter, l'encourager à la persistance de l'effort hygiéno-diététique et à la poursuite de la prise des médicaments dans un schéma simplifié
- Soutien psychologique
- Revenir régulièrement sur l'observance et la prise de médicaments potentiellement responsables de la résistance!

# Conclusions

- HTA résistante touche 8% de la population hypertendue.
- Nécessité d'une approche méthodique pour débusquer l'erreur dans la prise en charge.
- Dans plus de 50% des cas, non adhérence thérapeutique.
- Importance aussi des médicaments interférant, du gain de poids et de l'alimentation trop salée.
- Nécessité de hautes doses de diurétique puissant et souvent association avec la spironolactone.
- Et si cela résiste? ...
- Proposer la dénervation rénale?
- Toujours soutenir le patient souvent inquiet de sa situation!

# Back slide

- **Méta-analyse de 29 études randomisées: traitement vs placebo**  
**161341 patients**
- **ACE inhibiteurs vs placebo : reduction 5.4/2.3 mmHg**  
**MACE reduction 22%**
- **Calcium bloqueurs vs placebo : reduction 8.4/4.2 mmHg**  
**MACE reduction 18%**

## Catheter-Based Renal Denervation in Patients with Hypertension

Meta-analysis included 977 patients from 6 sham-controlled trials

582 randomized to renal sympathetic denervation (RSD) and 395 to sham

Three 2nd generation RSD trials were designed and performed with more attention to procedural technique and patient selection

Mean patients age: 52.8 to 64.5 years

Median follow-up: 2 to 6 months

24-hour ambulatory systolic blood pressure (SBP) reduction:  
SBP reduction in all trials: 3.65 mm Hg,  $p < 0.001$   
SBP Reduction in 2nd generation trials: 4.85 mm Hg,  $p < 0.001$

Office SBP reduction:  
SBP reduction in all trials: 5.53 mm Hg,  $p < 0.001$   
SBP reduction in 2nd generation trials: 7.07 mm Hg,  $p < 0.001$

Adverse events associated with RSD were rare.

# Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial

Anna Oliveras<sup>a</sup>, Pedro Armario<sup>b</sup>, Albert Clarà<sup>c</sup>, Laia Sans-Atxer<sup>a</sup>, Susana Vázquez<sup>a</sup>, Julio Pascual<sup>a,\*</sup> and Alejandro De la Sierra<sup>d,\*</sup>

Journal of Hypertension 2016, 34:1863–1871

TABLE 3. Mean baseline-adjusted changes in office and ambulatory blood pressure variables at 6 months

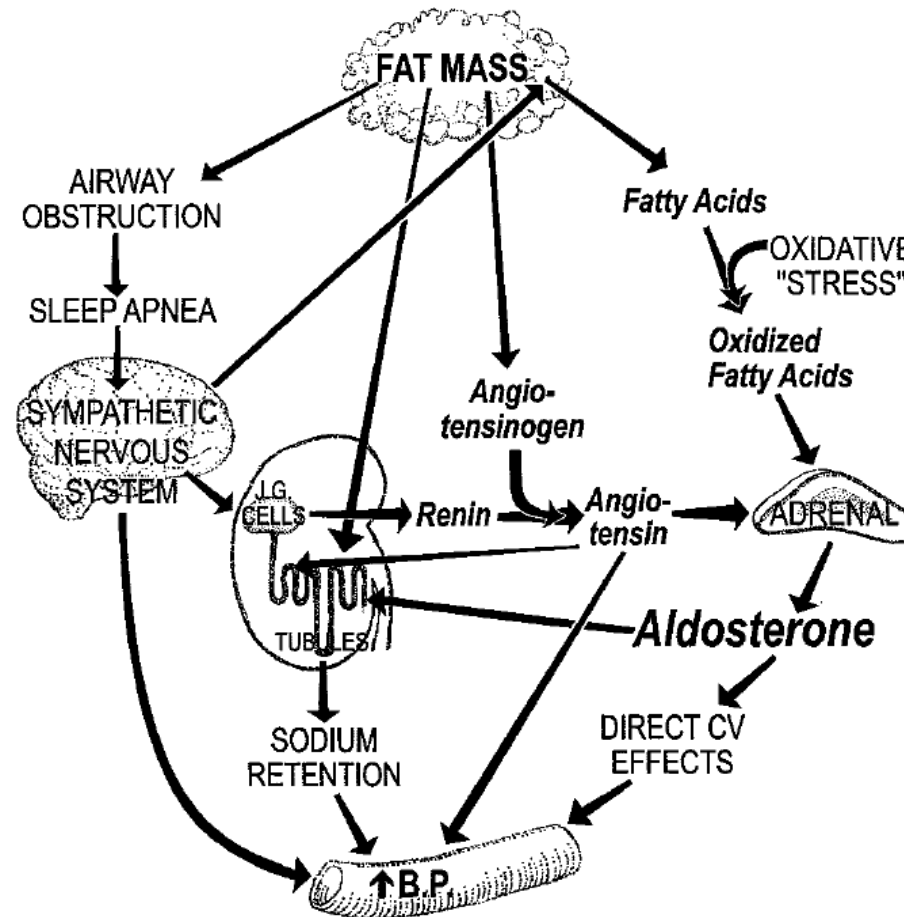
Variable	Renal denervation (n = 11)	Spironolactone (n = 13)	Mean baseline-adjusted difference (95% CI) between the two groups at 6 months (spironolactone versus RDN)	P
	Change ( $\Delta$ ) at 6 months, mean (95% CI)	Change ( $\Delta$ ) at 6 months, mean (95% CI)		
24-h SBP (mmHg)	-5.7 (-14.8 to 3.4)	-23.6 (-31.9 to -15.3)	-17.9 (-30.9 to -4.9)	0.01
24-h DBP (mmHg)	-3.7 (-8.2 to 0.9)	-10.2 (-14.4 to -6.1)	-6.6 (-12.9 to -0.3)	0.04

## Si HTA résistante, étudiez aussi le profil psychologique

- Etude de de Timary et al 2016: HTA vraiment résistants, adhérence au traitement a été mesurée en dosant les médicaments dans les urines, 30% non adhérents, 40% adhérents partiels et 30% adhérents,
- Les non adhérents ont un profil émotionnel caractérisé par une difficulté dans l'expression des émotions.

# Resistant Hypertension, Obesity, Sleep Apnea, and Aldosterone Theory and Therapy

Theodore L. Goodfriend, David A. Calhoun



Real and theoretical links connecting obesity to hypertension.

# Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003–2008

Stephen D. Persell (*Hypertension*. 2011;57:1076-1080.)

**Table 1. Classification of Adults With Hypertension in the United States**

Classification	No. of Participants	Among All Hypertensive Adults, % (SE)	Among Drug-Treated Hypertensive Adults, % (SE)
Uncontrolled, no drug treatment	1520	30.7 (1.2)	
Controlled hypertension, $\leq 3$ drugs	2035	40.8 (1.1)	58.9 (1.2)
Uncontrolled hypertension, $\leq 2$ drugs	1136	19.6 (0.8)	28.3 (1.1)
Resistant hypertension, uncontrolled, $\geq 3$ drugs or controlled $\geq 4$ drugs	539	8.9 (0.6)	12.8 (0.9)

Uncontrolled indicates a mean systolic pressure of  $\geq 140$  or diastolic  $\geq 90$  mm Hg.

## Caractéristiques:

Patients > 75ans

Peau noire

Diabète

Obésité

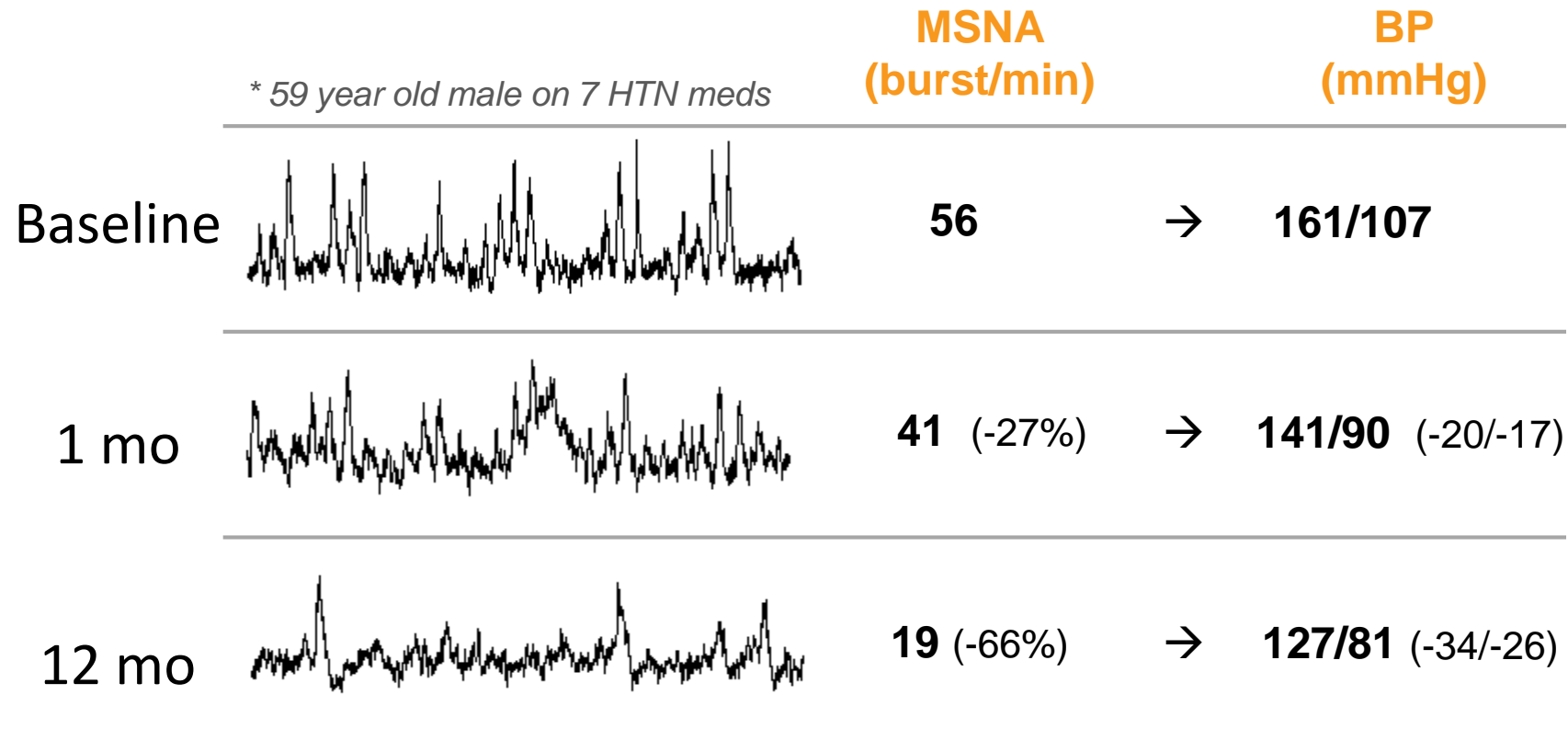
IRC

Albuminurie

Antécédents CV

Tous hypertendus résistants?

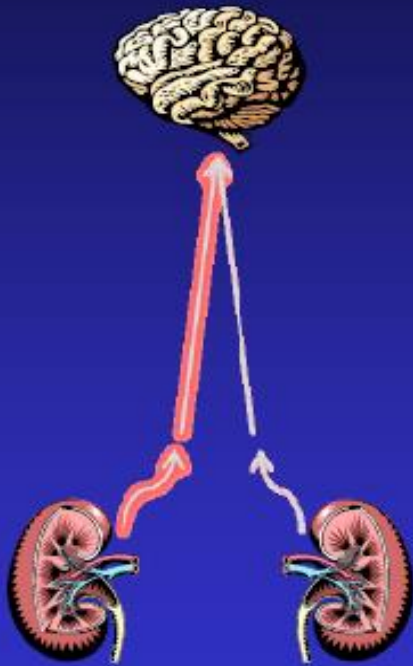
# Reduction of Renal Contribution to Central Sympathetic Drive: MSNA in Resistant Hypertension Patient



*\* Improvement in cardiac baroreflex sensitivity after renal denervation (7.8 → 11.7 msec/mmHg)*

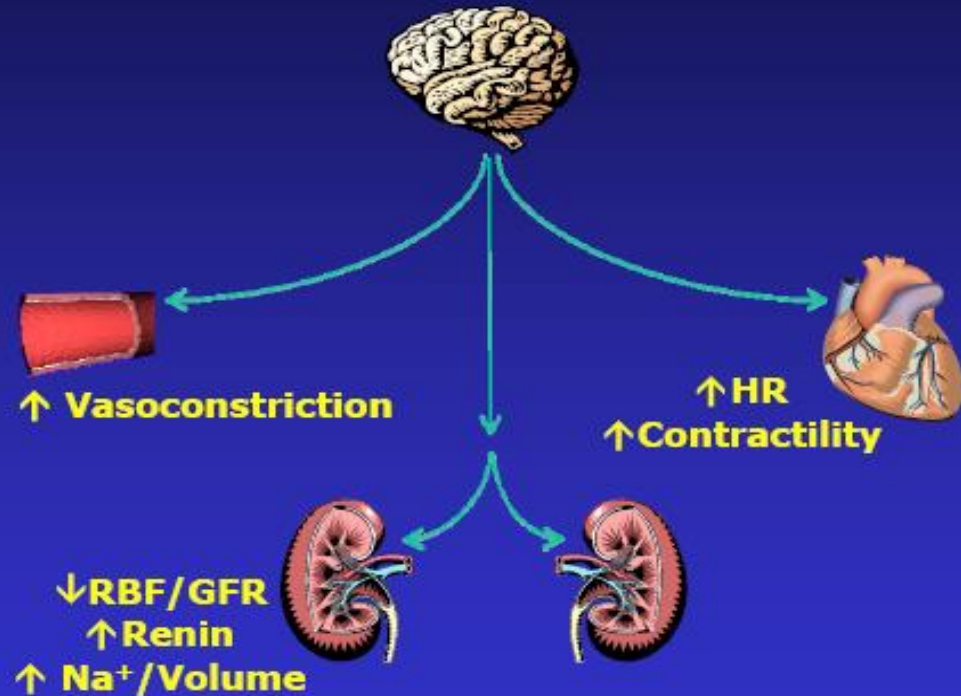
# Renal Nerves and the SNS

## Afferent Renal Sympathetics



The kidney is a source of central sympathetic drive in hypertension, heart failure, chronic kidney disease, and ESRD

## Efferent Sympathetic Activation

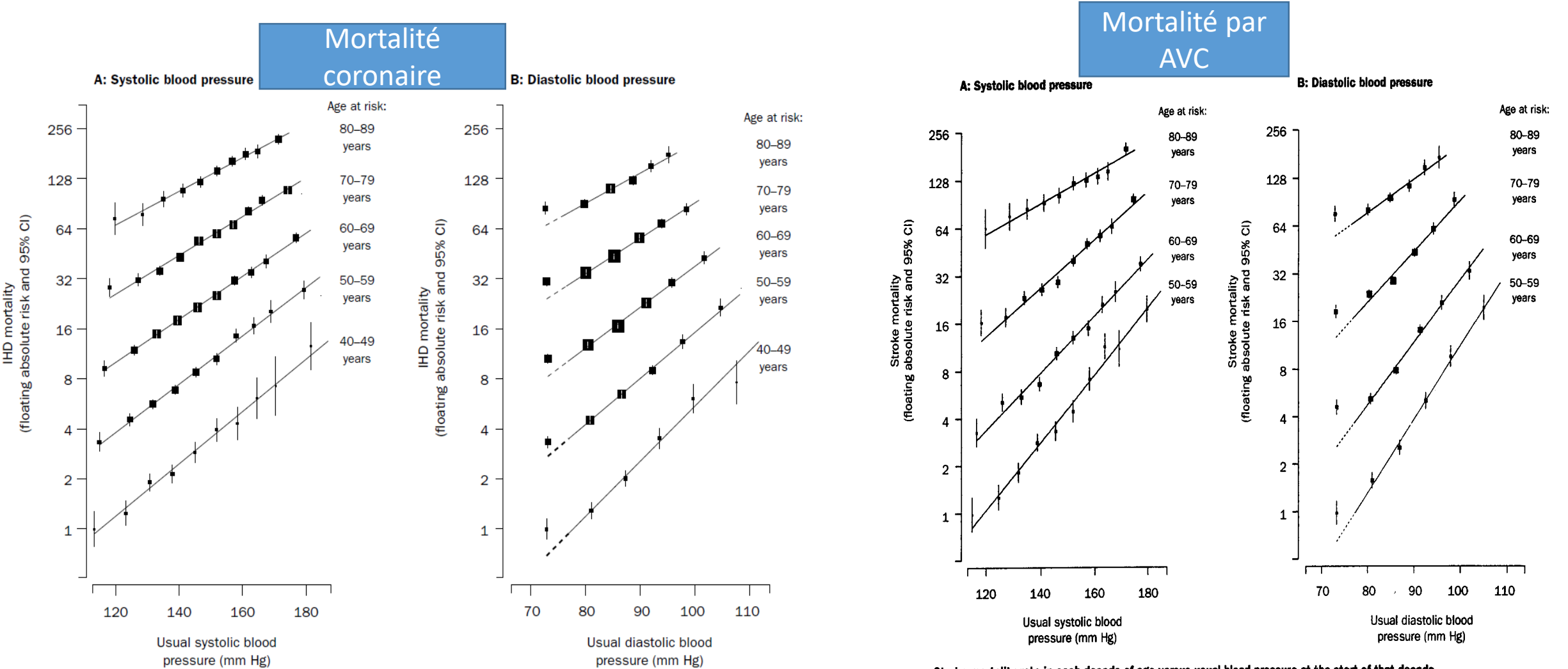


Patients cannot develop and/or maintain elevated BP without renal involvement

# Importance du bon contrôle de l'HTA

**Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies**

*Lancet* 2002; **360**: 1903–13



**Stroke mortality rate in each decade of age versus usual blood pressure at the start of that decade**

**Figure 4: Ischaemic heart disease (IHD) mortality rate in each decade of age versus usual blood pressure at the start of that decade**