

Hypertension artérielle Mise au point 2021

Dr Sofia Zisimopoulou
Prof Antoinette Pechère
Unité d'Hypertension, SMPR



Absence de conflits d'intérêt pour cette présentation

www.swisshypertension.ch

Objectifs

- Hypertension et grossesse
- Dénervation rénale
- Consultation d'adhésion thérapeutique
- 2^e partie : recommandations générales 2021

Troubles hypertensifs de la grossesse

- Epidemiologie
- Physiologie: normale et grossesse HTA
- Classification, diagnostic
- Mesure PA
- Guidelines
- Traitement
- Post-partum
- Risque CV et rénal

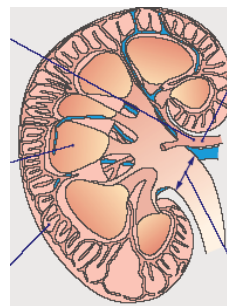
Les troubles hypertensifs de la grossesse grèvent la morbidité et la mortalité maternelle et foetale

- **HTA: affection gravidique la plus fréquente** ~ 10-20 % des grossesses
 - ↑ risque PE ajoutée 25%, césarienne 41%, prématurité 28%, RCIU 17%, décès foetal 4%
 - Affecte fortement les pays à bas revenus
- **Pré-éclampsie (5-10%): HTA *de novo* + protéinurie ou atteinte d'organe** après 20 SA.
 - > 8 millions grossesses / an
 - > 500 000 décès foetaux et néo-nataux / an
 - > 80 000 décès maternels /an
 - *Histoire (5000 ans):* éclampsie: convulsions (possession esprit, diable); "clamser"

Physiopathologie

Physiologie de la grossesse normale

- Vasodilatation (relaxin, NO) →
↓ ~ BP 10-15 mmHg, ↓ SVR → hyperaldosteronism
- Refractoriness to Ang II (Progest, VEGF, Prostacyclin)
- Retention 1000 mEq Na and 6-8 liters water (extracell)
- ↑ uric acid clearance: hypouricemia <170μmol/l
- Hyperfiltration: ↓ GFR
- ↓ concentration urine ability (PGE2)
- ADH (V2) resistance (vasopressinase), *reset osmostat*, ↓ plasma osm 270 mOsm/kg.

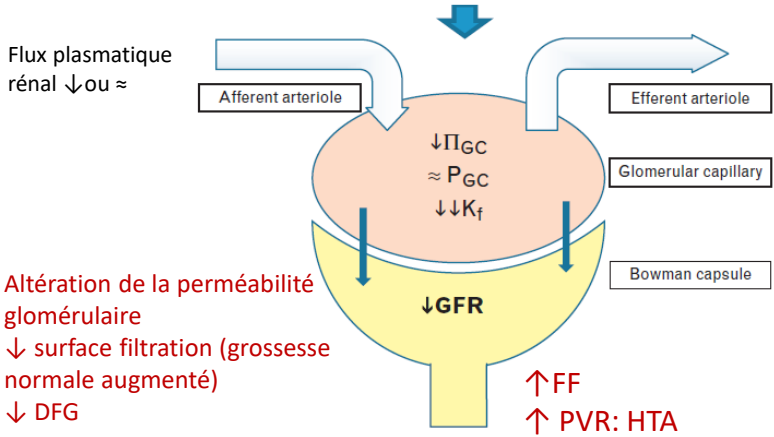


↑ size
kidneys
(30%)
↑ 1.5cm
length

BMJ 2008;336:211-5

Grossesse hypertensive: augmentation de la fraction de filtration

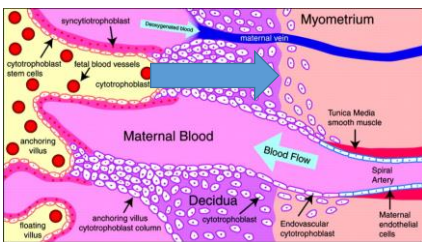
Insuffisance vasculaire utérine: → altération facteurs angiogéniques, altération du système rénine-AngII-ald → HTA et dysfonction endothéliale



Altération de la perméabilité glomérulaire
 ↓ surface filtration (grossesse normale augmenté)
 ↓ DFG

Hussein, Curr Opin Nephrol Hypertens 2014

Physiopathologie de la prééclampsie

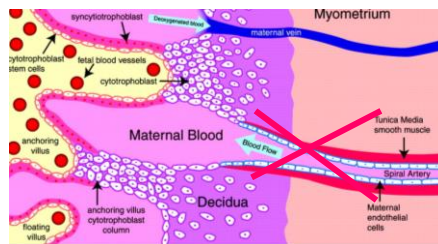


↑VEGF, PLGF
 ↓sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase), remodeling high capacitance, low resistance
normoxia

Normal

Preeclampsia

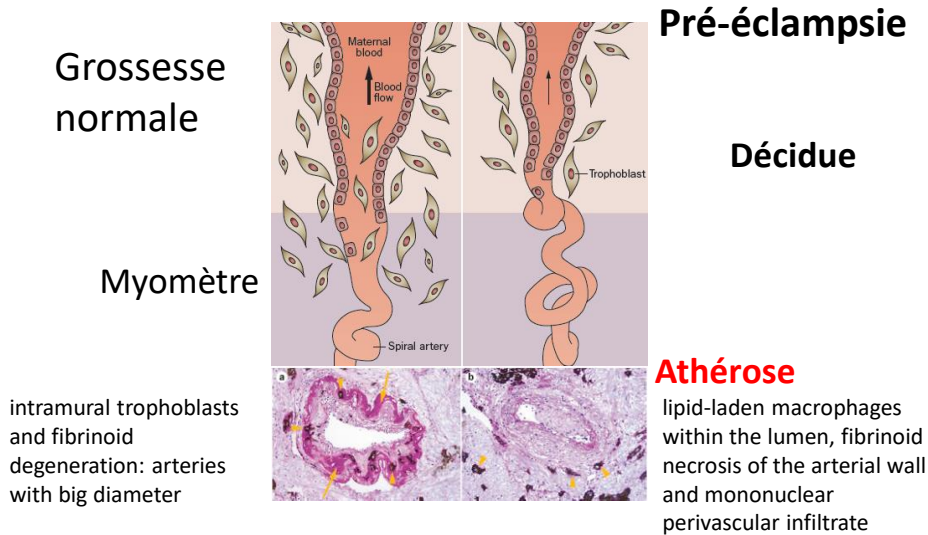
↓VEGF, PLGF
 ↑↑sFlt1,
endogline hypoxia



<p>Stage 1 Impaired spiral artery transformation Placental oxidative stress and ischemia Disrupted development of placental villi</p> <p>Stage 2 Release of placental factors into maternal circulation Pro-angiogenic and anti-angiogenic imbalance ↓(PLGF) ↑(sFlt-1) ↑(sEng) Systemic maternal endothelial activation Vascular injury and hypertension</p>	
--	--

Lam C et al. Hypertension 2005;46:1077. Chappell L Lancet May 2021

L'événement clé dans la pathogénie de la prééclampsie est l'**hypoperfusion placentaire**



Nat. Rev. Immunol. 2, 656–663 (2002). *J. Perinat. Med.* 34, 447–458 (2006).

Causes d'hypertension pendant la grossesse

Primaire

- Afrique ++, Amérique Sud
- Âge maternel > 40 ans
- *Procréation assistée*
- «Diabésité»
- Status économique bas
- Pollution

Secondaire

- Rein: DM, reflux, polykystose, GN, néphrite interstitielle, rénovasculaire (fibrodysplasie), auto-immun
- Hyperaldo I, dysthyroïdie, hyperparathyroïdie primaire, phéochromocytome
- Coarctation Ao

ISSHP ne recommande pas dépistage cause secondaire routine en l'absence de signes cliniques d'appel et/ou HTA sévère

Classification des troubles HTA grossesse			
Type	Critères	Protéinurie	Remarques
HTA préexistante chronique I ou II, HTA masquée	≥ 140/90 mmHg <u>avant grossesse</u> ou avant 20 SA ou tt anti-HTA avant grossesse	±	En principe persiste au-delà de 12 semaines PP
HTA gestationnelle (transitoire)	≥ 140/90 mmHg <u>De novo après 20 SA</u>	non	Grossesse-induite. Disparaît PP (6we). PAS bénigne !
Pré-éclampsie éclampsie	≥ 140/90 mmHg <u>De novo après 20 SA</u>	oui, mais plus un critère (10% pas de protéinurie)	Atteinte d'organe ! Œdème ou delta PA: plus des critères
Pré-éclampsie superposée à HTA chronique	Aggravation d'une HTA préexistante	oui	+ atteinte d'organe maternelle ou foetale ISSHP 2018

Pré-éclampsie: atteinte complexe multisystémique
 définition: HTA de novo, + atteinte d'organe ≥1

Protéinurie	Spot: ratio protéine/ créatinine ≥30 mg/mmol [0.3 mg/mg]; (ou stick ++). Non obligatoire au diagnostic, si atteinte d'un autre organe
Dysfonction organe maternel	Reins: créatinine ≥ 90 µmol/L ? Foie (↑ transaminases > 40 IU/L) ± douleur quadrant supérieur droit ou épigastrique. Englobe HELLP Neurologique: céphalées sévères , altération status mental, cécité, AVC, clonus, scotome visuel persistant, éclampsie. Hématologique: ↓ plaquettes <150 000/µL, CIVD, hémolyse
Dysfonction utéro-placentaire	RCIU, anomalie artère ombilicale Doppler, MIU

International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension*. 2018;72:24-43.

Pré-éclampsie: atteinte complexe multisystémique définition: HTA de novo, + atteinte d'organe ≥1

Supplementary table 1: The different guideline definitions of end-organ dysfunction for the diagnosis of pre-eclampsia

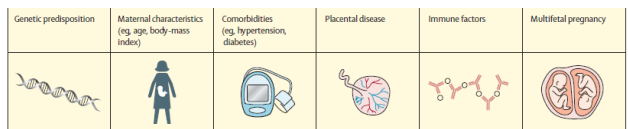
	NICE 2010 guideline	ACOG 2019 practice bulletin	ISSHP 2018 guideline	Canadian 2014 guideline	SOMANZ 2014 guideline
NEUROLOGICAL					
Severe new onset headache not responsive to medication	✓	✓	✓	✓	✓
Visual disturbances including blurriness and persistent visual scotomas	✓	✓	✓	✓	✓
Epilepsia	✓	✓	✓	✓	✓
Stroke	✓	✓	✓	✓	✓
Altered mental status	✓	✓	✓	✓	✓
Clonus → hyperreflexia	✓	✓	✓	✓	✓
Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome	✓	✓	✓	✓	✓
Transient ischaemic attack or reversible neurological deficit	✓	✓	✓	✓	✓
RENAL					
Elevated creatinine ≥ 90 µmol/L	✓	≥67	✓	✓	✓
Doubling of creatinine	✓	✓	✓	✓	✓
Oliguria < 30ml over 4 hours	✓	✓	✓	✓	✓
New induction for dialysis	✓	✓	✓	✓	✓
HEPATOLOGICAL					
Elevated liver enzymes (T.U.L)	ALT or AST >80	2x upper limit	ALT or AST >80	✓	✓
Severe epigastric or right upper quadrant pain	✓	✓	✓	✓	✓
Left pleural effusion	✓	✓	✓	✓	✓
Decreased haemoglobin	✓	✓	✓	✓	✓
Hepatic rupture or haematomas	✓	✓	✓	✓	✓
HAEMATOLOGICAL					
Low platelet count (x10 ⁹ /L)	< 150	<100	<150	✓	<100
Disseminated intravascular coagulation	✓	✓	✓	✓	✓
Hyperfibrin	✓	✓	✓	✓	✓
Elevated white blood cell count	✓	✓	✓	✓	✓
Transfusions of any blood product	✓	✓	✓	✓	✓
Elevated INR or aPTT	✓	✓	✓	✓	✓
Partial thromboplastin time (aPTT) > 1.5x	✓	✓	✓	✓	✓
Partial thromboplastin time (aPTT) > 1.5x	✓	✓	✓	✓	✓
UTERO-PLACENTAL AND FETAL					
Fetal growth restriction	✓	✓	✓	✓	✓
Non-reassuring fetal heart rate	✓	✓	✓	✓	✓
Oligohydramnios	✓	✓	✓	✓	✓
Abnormal umbilical artery Doppler wave form analysis	✓	✓	✓	✓	✓
Reversed ductus venosus A wave	✓	✓	✓	✓	✓
Abruption with evidence of maternal or fetal compromise	✓	✓	✓	✓	✓
Stillbirth	✓	✓	✓	✓	✓
SEVERE HYPERTENSION					
Systolic BP ≥160 mmHg or diastolic BP ≥110 mmHg	✓	✓	✓	✓	✓ (Systolic ≥170)
CARDIORESPIRATORY					
Pulmonary oedema	✓	✓	✓	✓	✓
Oxygen saturation < 97% and/or need > 50% oxygen for > 1 hour	✓	✓	✓	✓	✓
Intubation (other than for caesarean section)	✓	✓	✓	✓	✓
Positive inotropic support or inotropendol ischaemia or infarction	✓	✓	✓	✓	✓
Chest pain/dyspnoea	✓	✓	✓	✓	✓
OTHER					
Nausea and vomiting	✓	✓	✓	✓	✓
Elevated serum uric acid	✓	✓	✓	✓	✓

Abbreviations: NICE – National Institute of Health and Clinical Excellence; ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists; ISSHP – International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; SOMANZ – Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

Facteurs de risque de développer une pré-éclampsie

	Pooled unadjusted relative risk (95% CI) ²³	Unadjusted relative risk (95% CI) ²²
Prior pre-eclampsia	8.4 (7.1–9.9)	7.19 (5.85–8.83)
Chronic hypertension	5.1 (4.0–6.5)	..
Pregestational diabetes	3.7 (3.1–4.3)	3.56 (2.54–4.99)
Maternal age < 17 years	..	2.98 (0.39–22.76)
Multifetal pregnancy	2.9 (2.6–3.1)	2.93 (2.04–4.21) if twin, 2.83 (1.25–6.40) if triplet
Family history of pre-eclampsia	..	2.90 (1.70–4.93)
Antiphospholipid syndrome	2.8 (1.8–4.3)	9.72 (4.34–21.75)
Pre-pregnancy body-mass index > 30 kg/m ²	2.8 (2.6–3.1)	..
Systemic lupus erythematosus	2.5 (1.0–6.3)	..
Previous stillbirth	2.4 (1.7–3.4)	..
Nulliparity	2.1 (1.9–2.4)	2.91 (1.28–6.61)
Previous placental abruption	2.0 (1.4–2.7)	..
Assisted reproductive technologies	1.8 (1.6–2.1)	..
Chronic kidney disease	1.8 (1.5–2.1)	..
Maternal age > 40 years	1.5 (1.2–2.0)	1.68 (1.23–2.29) if primiparous, 1.96 (1.34–2.87) if multiparous
Fetal growth restriction	1.4 (0.6–3.0)	..
Maternal age > 35 years	1.2 (1.1–1.3)	..

En vert: phénotypes cliniques liés dysfonction placentaire



Chappel L, et al. Lancet may 2021

Vignette 1

- Patiente de 37 ans, AVB à 39 SA
- A 5 jours post-partum consulte aux urgences pour des céphalées inhabituelles 9/10. TA 170/99mmHg

A quoi pensez vous? Quel bilan ? Quelle prise en charge?

Prééclampsie/HTA *de novo* post partum

- Survient 48 h à 6 sem. post-partum ! Jours 3-6: risque élevé
- Prévalence de 0.3–27.5%.
- FR: > 40 ans (OR 25; P= .03), Ethnicité noire (OR 78; P < .001), Ethnicité hispanique USA (OR 19; P= .001), IMC fin grossesse > 30 kg/m² (OR 14; P =.01), DM gestationnel (P < .001), antécédents de PEC
- Eclampsie, HELLP plus fréquents
- *Plus rare*: phéochromocytome, AVC, hyperthyroïdie, thrombose veineuse cérébrale, OAP, cardiomyopathie
- Prise en charge idem prééclampsie
- Mécanismes:
 - Hypertension (*mobilisation* sodium et eau extravasculaires retenus pendant la grossesse → dans le compartiment intravasculaire)
 - Modification du calendrier de l'accouchement naturel par intervention médicale, rémanence de nanoparticules foetales, DNA fœtal.
 - Insuffisance rénale aiguë (AINS)

Am J Obstet Gynecol 2014;210:338.e1-8.

Femme enceinte hypertendue – quel bilan?

- Mesure pression artérielle: à chaque fois, assise, au moins 3 mesures
→ Confirmation: MAPA ou automesure.
- Protéinurie 24h: contraignante, peu fiable en ambulatoire (> 300mg/24h)
- Bandelette réactive : correspond à + ou ++ protéine (faux positifs fréquents)
→ A confirmer par rapport protéine /créatinine urinaire sur un spot U (**≥30 mg/mmol**)
- Ac. Urique ?
- Créatinine sérique
- FSC
- Tests hépatiques , hémogramme, crase (HELLP)

Obstet Gynecol 1997;90(6):893-5; Am J Obstet Gynecol 1994;170(1 Pt 1):137-41

Normes en MAPA lors de grossesse

	Non enceinte	Enceinte (avant 20 SA)
Auto-mesure:	< 135/85 mmHg	~ < 140/90 mmHg
Moyenne 24h	< 130/80 mmHg	< 126/76 mmHg
Moyenne jour	< 135/85 mmHg	< 132/79 mmHg
Moyenne nuit	<120/70 mmHg et 10-20% dipping	< 114/66 mmHg

2018, ESH-ESC guidelines. Brown MA et al. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:836

1st line drug treatment of hypertension in pregnancy

Drug class	Remarks
Methyldopa (centrally acting α 2-adrenergic receptor agonist) (class B)	Drug of choice according to all groups Proven safety (long term FU children) and efficacy (?). Depression, hepatic disturbances, hemolytic anemia . Lactation +
Labetalol (non-selective β -blocking agent with vascular α -1-receptor blocking) (class C)	Fetal growth restriction. Safety similar to methyldopa, more effective , neonatal hypoglycemia with larger doses. Lactation +
Nifedipine slow release (inhibit the influx of calcium ions) (class C) (USA 2nd line)	May inhibit labor. <i>Cave</i> hypotension if short acting agent is used with magnesium. Not appear to be teratogenic. Lactation +
Verapamil (class C) (not recommended by ESH)	Similar efficacy to other oral agents Risk of interaction with magnesium - Bradycardia. Lactation +

ESH/ESC 2013 hypertension GL, J Hypertens 31:1281, 2013

2nd line drug treatment of hypertension in pregnancy

Drug class	Remarks
β -blocker (other than atenolol): not recommended (ACOG) Oxprenolol, 1st line (SOMANZ) (class B)	Atenolol (class D) has risk of growth restriction when started in first or second trimester. Not associated with teratogenicity. Lactation -
Hydrochlorothiazide (class B)	Useful in chronic pre-existing hypertension (can be continued). Caution: volume contraction, electrolyte abnormalities. Reduce lactation ??
Prazosin (α 1-blocker that selectively blocks post-synaptic α 1-adrenoceptors)	Consider as a second line agent by SOMANZ
Clonidine (centrally acting adrenergic agonist) (class C)	Alternative option Efficacy & safety similar to methyldopa Limited data regarding fetal safety

ESH/ESC 2013 hypertension GL, J Hypertens 31:1281, 2013

Breastfeeding: selection of antihypertensive molecules

α - β blockers	ACE inhibitors	Calcium channel blockers	Selective β blockers	Non selective β blockers	Central
Labetalol Carvedilol	Enalapril Captopril Benazepril	Nifedipine Amlodipine Lacidipine Isradipine Diltiazem	Metoprolol Atenolol Bisoprolol Nebivolol	Nadolol Oxprenolol Propranolol	Methyldopa

Few well designed studies. Quantity of these medications ingested by children via the milk is very low: suckling babies receive only 1% of the maternal dose (mg/kg).

Exception: premature or with kidney failure newborns.

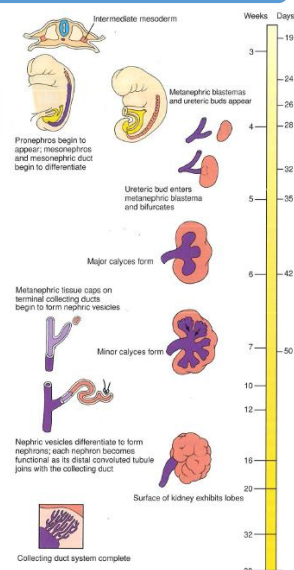
No data on ang. II inhibitors. IECA poorly excreted in milk

Hypertens Pregnancy 2002;21:85. J Hum Lact2000;16:60. Hugon-Rodin J et al. Presse Med. 2016

~~ACEI, ARBs, renin inhibitors, spironolactone~~

- 1st trimester exposition: possible cardiac and central nervous system congenital anomalies
- 2nd and 3 trimester exposition
 - Oligohydramnios
 - Letal anuric renal failure
 - Post-partum hypotension (10%)
 - Respiratory complications (14%)
 - Teratogenic

Shotan et al, Am J Med 1994 96:451



Predicting and rule out preeclampsia

- No 1st and 2nd trimester tests, like soluble endoglin, PIGF, sFlt-1, and sFlt-1/PIGF ratio can reliably predict and rule out all cases of PE
- Combination: (52 models of prediction!)
 - maternal risk factors
 - BP
 - PIGF (pro-angiogenic protein secreted by the placenta) and other biomarkers
 - Analysis of uterine artery Doppler flow velocity: select women who may benefit in particular from 100-150 mg/d of aspirin to prevent preterm PE
- ISSHP supports 1st trimester screening for preeclampsia when this can be integrated into the local health system (cost effectiveness ??)
- *Other tests to be studied: plasma pregnancy-associated plasma protein A, placental protein , homocysteine, asymmetrical dimethylarginine, uric acid and leptin, urinary albumin, calcium...*
- **Limitations:** validation, high false positive rates, potential harms of risk prediction, low positive predictive value

Townsend R et al, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **54**: 16 ISSHP 2018

Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

PROGNOSIS TRIAL

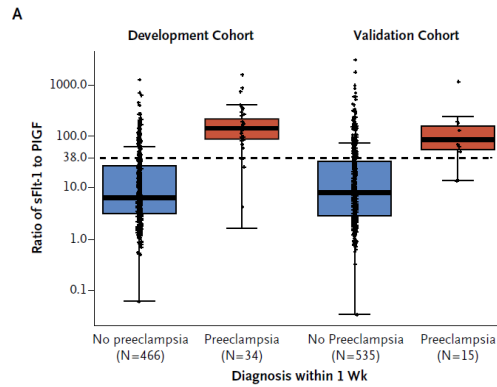
- **Hypothesis:** low sFlt1/PIGF ratio will predict the absence of PE within 1 week after the first visit in suspected PE pregnancies
- **Method:** prospective, multicenter, observational trial
- **Results:**
 - NPV of sFlt-1/PIGF ≤ 38 : 99% (95% CI 98 to 99.9)
 - 80% sensitivity (95% CI 52 to 96)
 - 78% specificity (95% CI, 75 to 82)
 - PPV of sFlt1/PIGF > 38 for diagnosis of PE within 4 weeks was 37% (95% CI, 28 to 46)
 - 66% sensitivity (95% CI, 54 to 77)
 - 83% specificity (95% CI, 80 to 86)

Zeisler H et al, *N Engl J Med* 2016;374:13-22

Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia

PROGNOSIS TRIAL

- Development cohort (n=500): sFlt-1:PIGF ratio cutoff of 38 had important predictive value
- Validation cohort, n=550, sFlt-1/PIGF ≤ 38 predicts the short-term absence of PE (NPV 99.3%)



THE PROGNOSIS STUDY. Zeisler H et al, N Engl J Med 2016;374:13-22

Prévention de la PE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

ASPREE TRIAL

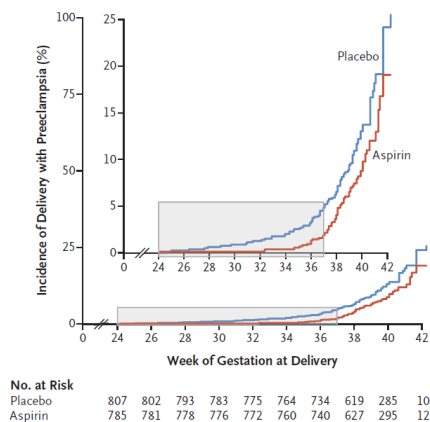
- **Aim:** low-dose aspirin during pregnancy will ↓ risk of preterm PE
- **Primary outcome:** delivery with PE before 37 weeks of gestation
- **Methods:** multicenter, double-blind, placebo-controlled trial
- n= 1776 (27'000 screened) women with ↑risk of preterm PE
- Aspirin **150 mg/night** vs. placebo
 - From 11-14 we until 36 weeks of gestation

ASPREE trial , Rolnik DL et al, N Engl J Med 2017;377:613-22.

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

ASPREE TRIAL

- **Results:** Preterm PE occurred in
 - Aspirin: n=13 (1.6%)
 - Placebo n=35 (4.3%)
 - Odd ratio in the aspirin group 0.38, 95% CI, 0.20 to 0.74; P = 0.004, **reduction of risk 62%**
 - No significant difference in adverse fetal/neonatal outcomes.



Kaplan–Meier Plot of Incidence of Delivery with Preeclampsia.

ASPREE trial , Rolnik DL et al, N Engl J Med 2017;377:613-22.

Prevention with aspirin: in whom ?

High or moderate-risk of PE

- Prior preeclampsia
- Hypertensive disease during a previous pregnancy
- CKD
- Autoimmune disease such SLE or antiphospholipid syndrome, fact V Leiden
- Type 1 or type 2 diabetes
- Chronic hypertension
- FIV, assisted reproduction

Moderate-risk of PE

- Age \geq 40 years
- Pregnancy interval of >10 years
- BMI ≥ 30 kg/m² at first visit
- Family history of pre-eclampsia
- Multiple pregnancy
- Short duration of sexual relationship (<6 months)
- Primiparity

NNT 70 women
< 16 we < 20 we (12)

Bartsch et al, *BMJ*. 2016;353:i1753. North RA et al, *BMJ*. 2011;342:d1875. Kho EM et al. *J Reprod Immunol*. 2009;82:66–73

Autres moyens de prévention de la pré-éclampsie

- **Calcium** oral, especially when dietary calcium intake is low.
 - 1gr calcium reduced rates of pre-eclampsia (RR 0.45; 95% CI 0.31–0.65).
- **Metformin**; biological actions that means it could reduce the risk of pre-eclampsia, *conflicting results*

- **Arginine** decreased pre-eclampsia occurrence in two trials
- **Pravastatin** trials ongoing
- Vit C and E : no effect

Risque cardiovasculaire associé aux troubles hypertensifs de la grossesse

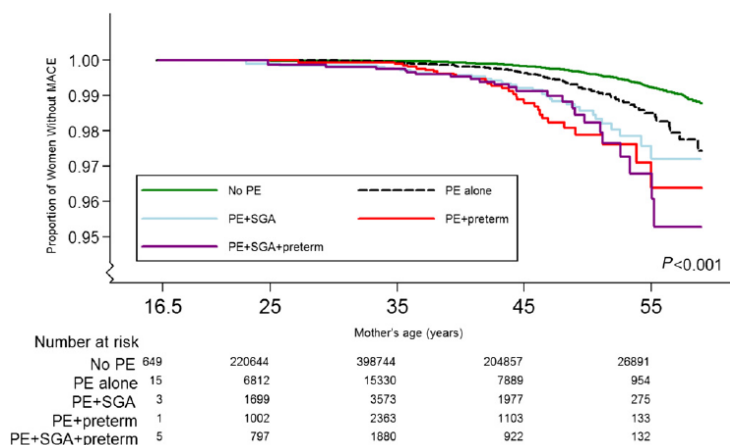
Risque cardiovasculaire associé à la pré-éclampsie

Studies:	Ischemic cardiac death	Stroke
Wu, Circ Cardiovasc Qual Out 2017 n=6.4 mios, 39y FU	HR* 4.19 (95% CI, 2.09–8.38)	HR 1.81 (95% CI, 1.29–2.55)
Männistö, Circulation 2013 n=12'055	HR 3.00 (95% CI, 1.98–4.55)	HR 1.59 (95% CI, 1.24–2.04)
Mc Donald, Am Heart J 2008 n=2'375'751	HR 2.47 (95% CI 1.22-5.01)	HR 2.03 (95% CI, 1.54-2.67)
CHAMPS Lancet 2005 n=75'380	HR 2.6 (95% CI 2.3-2.9)	HR 2.5 (95% CI, 1.9-3.3)
Bellamy, BMJ 2007	HR 2.2 (95% CI 1.9-2.5)	HR 1.81 (95% CI 1.4- 2.3)
Lykke, Hypertension 2009 n=782'287	HR 1.75 (95% CI 1.46–2.11)	HR 6.0 (95% CI 5.45–6.77)
Lin, Am J Cardio 2011 n= 1'132'064	HR 13.0 (95% CI 4.6–6.3)	HR 14.5 (95% CI 1.3–16.1)

Many studies, big sample size, long-term FU < 40 y. A history of PE doubles to quadruples the risk to die from an ischemic cardiopathy or a stroke, the next 15 years.

*Hazards ratios are corrected for tobacco, age, weight , diabetes...

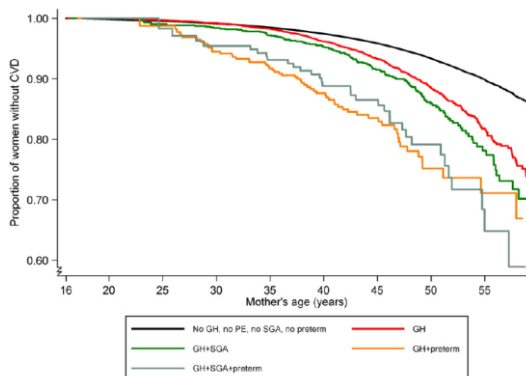
Le risque d'événement coronarien majeur dépend du phénotype de pré-éclampsie



J Am Heart Assoc. 2017;6: e004158. DOI: 10.1161

L'HTA gestationnelle n'est pas bénigne

- Registre Norvège
- n=617'589, suivi 14.3 ans
- HR mal. CV 1.8 (95% IC 1.7-2.0) vs. grossesses normotensives
- Si HTA gest + prématurité ou RCIU, HR 2.6 (95% IC 2.3-3.0)
- Le risque mal.CV après GH ou PE semble être identique
- Mais GH récurrentes ont un risque plus bas que PE récurrentes lorsque le désordre survient sans RCIU/prématurité (HR, 0.5; 95% CI, 0.4-0.8)



Riise et al. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008337. DOI: 10.1161

Tous les troubles hypertensifs de la grossesse augmentent le risque de maladie CV

Future Disease	Odds Ratio	Adjusted Odds Ratio*	95% Confidence Interval	P Value
Risk factor				
Future hypertension	5.78	5.82	4.47–7.58	<0.001
CVD				
Ischemic heart disease	4.05	3.91	2.46–6.23	<0.001
Stroke	2.73	2.65	1.16–6.04	0.020
Renal disease	4.83	4.66	2.25–9.62	<0.001

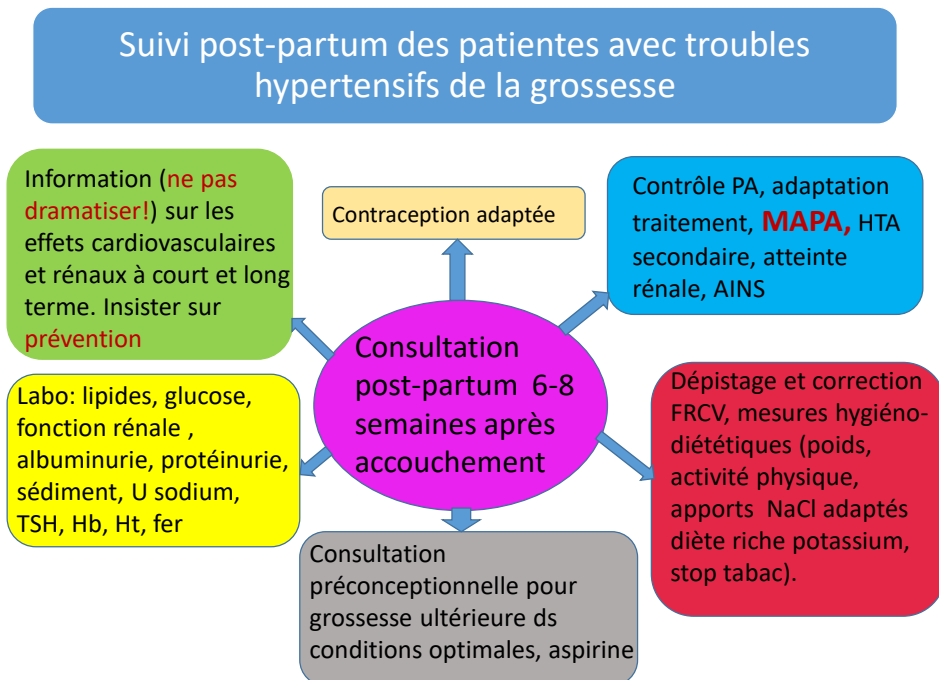
Tooher J et al. Hypertension. 2017;70:798- Cohorte rétrospective Australie 31 656 femmes

Troubles hypertensifs de la grossesse: **impact sur fonction cognitive à long terme**

Cohorte prospective
481 femmes normotendues
115 avec HTA grossesse
Évaluées à 46 ans

Cognitive tests	Normotensive pregnancy (n = 481)	HDP (n = 115)	p Value
Global cognition factor	0.07 (-1.60-1.72)	-0.22 (-2.06-1.29)	0.004
15-word learning test			
Immediate recall, number of correct answers in 3 trials	28.0 (17.0-36.0)	25.0 (14.7-35.0)	<0.001
Delayed recall, number of correct answers	9.0 (4.0-13.0)	8.0 (3.0-13.0)	<0.001
Recognition, number of correct answers	15.0 (12.0-15.0)	15.0 (12.0-15.0)	0.01

Adank MC. Neurology 2021. 96:e709-e718.



Objectifs

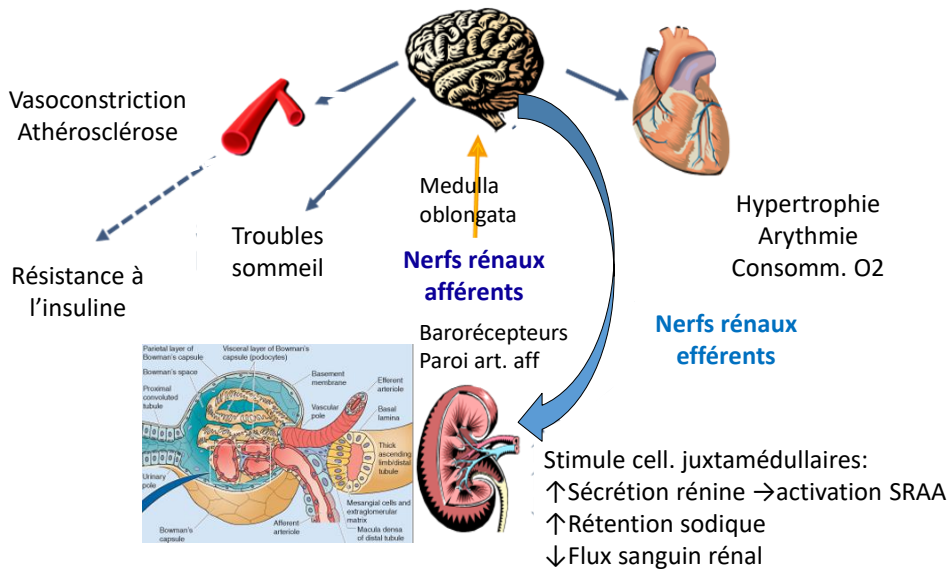
- Hypertension et grossesse
- **Dénervation rénale**
- Consultation d'adhésion thérapeutique

Hypertensions avec composante neurogène

- Essentielle
- Liée obésité
- Maladie rénale chronique
- SAOS
- Pré-éclampsie

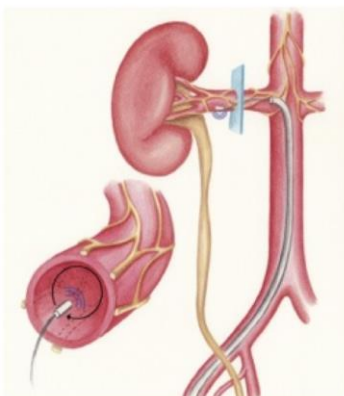
Réduction de l'activité sympathique rénale semble logique pour prévenir et traiter l'hypertension

Rôle des nerfs rénaux afférents et efférents sympathiques

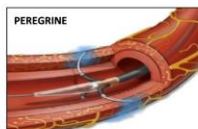
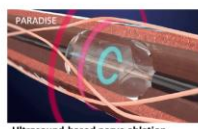


Techniques pour réduire l'activité sympathique rénale et baisser la pression artérielle

Aim: circumferential ablation of renal afferent and efferent nerves



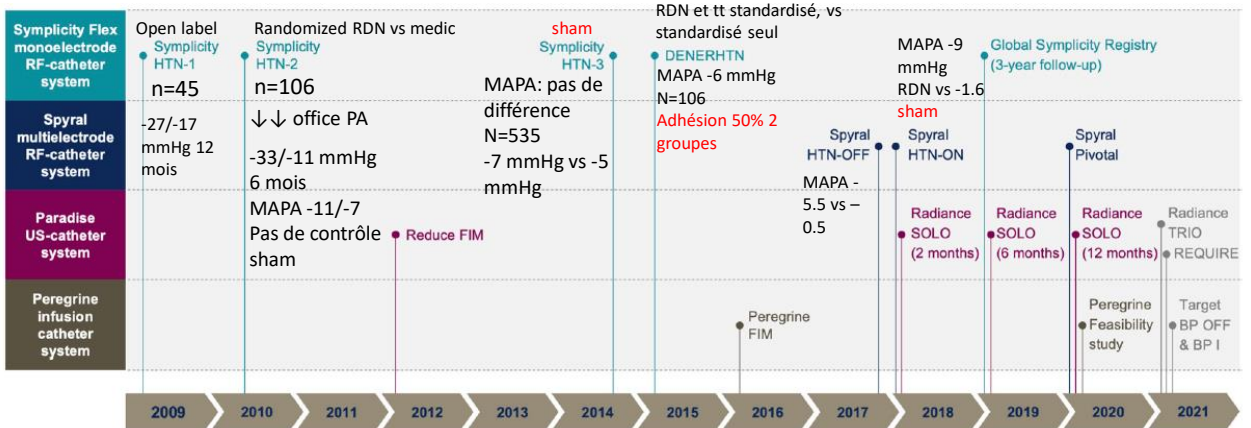
Approaches:



- Dénervation ablate les nerfs rénaux
- En minimisant les dommages à la paroi artérielle
- Via radiofréquence multi-électrode, ultrason, injection transartérielle d'alcool

Maufoud et al. Circulation Research. 2021;128:1080

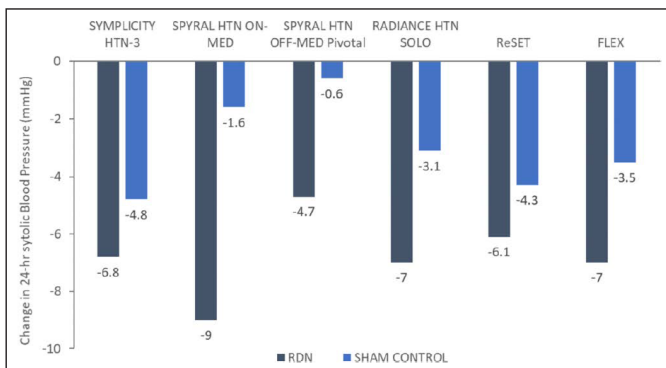
Milestones de la dénervation rénale



Mahfoud et al. Circulation Research. 2021;128:1080

Effet de la dénervation = effet diète DASH

Effet de DASH diète sur la PA

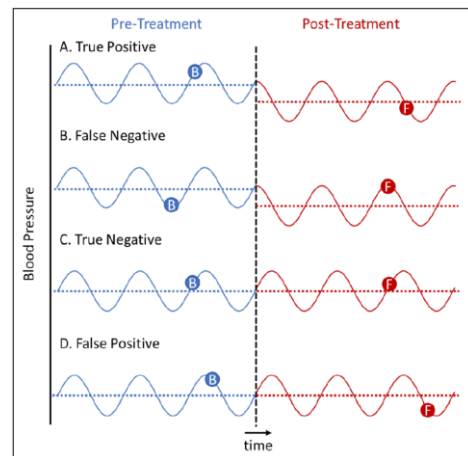
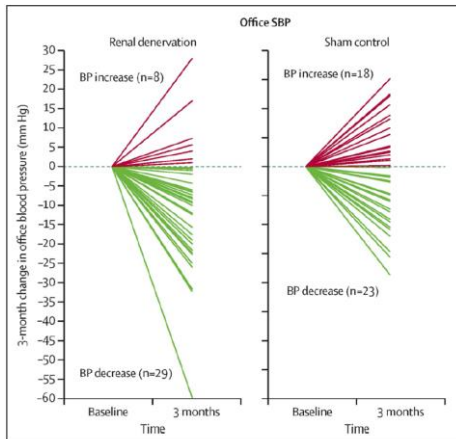


CATEGORY†	CHANGE IN COMBINATION GROUP MINUS CHANGE IN CONTROL GROUP (97.5% CI) mm Hg	P VALUE
Systolic pressure		
All subjects (n = 459)	-5.5 (-7.4 to -3.7)	<.001
Men (n = 234)	-4.9 (-7.3 to -2.5)	<.001
Women (n = 225)	-6.2 (-9.2 to -3.3)	<.001
Minority (n = 303)‡	-6.8 (-9.2 to -4.4)	<.001
Nonminority (n = 156)‡	-3.0 (-5.9 to -0.1)	0.02
Nonhypertensive (n = 326)§	-3.5 (-5.3 to -1.6)	<.001
Hypertensive (n = 133)	-11.4 (-15.9 to -6.9)	<.001
Diastolic pressure		
All subjects (n = 459)	-3.0 (-4.3 to -1.6)	<.001
Men (n = 234)	-3.3 (-5.1 to -1.5)	<.001
Women (n = 225)	-2.7 (-4.8 to -0.7)	0.003
Minority (n = 303)‡	-3.5 (-5.2 to -1.8)	<.001
Nonminority (n = 156)‡	-2.0 (-4.2 to 0.2)	0.04
Nonhypertensive (n = 326)§	-2.1 (-3.6 to -0.5)	0.003
Hypertensive (n = 133)	-5.5 (-8.2 to -2.7)	<.001

Apple LJ et al, New Engl J Med 1997. Sacks F et al. N Engl J Med, 2001: 344. DASH Diet

Réponses individuelles pression artérielle systolique SPYRAL OFF

Variabilité de la pression artérielle



Townsend R et al. *Lancet*. 2017;390:2160

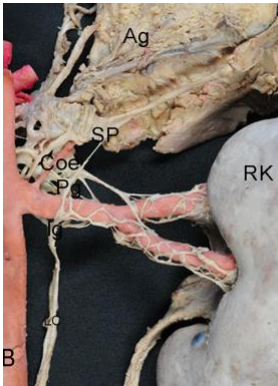
Facteurs prédictifs de la dénervation rénale

Neurogenic factors	
Age	Azizi et al ¹ Fengler K, et al. <i>J Hypertens</i> . 2018;36:1578–1584.
BMI	Id D, et al. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> . 2016;87:E30–8.
Sleep Apnea	Kario K, et al. <i>Circ J</i> . 2016 May 25;80(6):1404–1412.
Plasma biomarkers	Dörr O, et al. <i>Hypertension</i> . 2014;63:984–990. Dörr O, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2015;65:1151–1153.
Baroreceptor sensitivity	Zuern C, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2013;62:2124–2130.
Basal heart rate	Böhm M, et al. <i>Eur Heart J</i> . 2019;40:743–751.
Arterial stiffness	
Aortic calcification	Courand P, et al. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2017;6. pii: e007062.
Pulse wave velocity	Fengler K, et al. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2017;6. pii: e005879.
Central pulse pressure	Ott C, et al. <i>EuroIntervention</i> . 2015; 11:110–116.
Renal function	Vink E, et al. <i>J Hypertens</i> . 2014;32:2045–2053.
Renal artery diameter	Ewen S, et al. <i>Cardiovasc Revasc Med</i> . 2016;17:474–479.

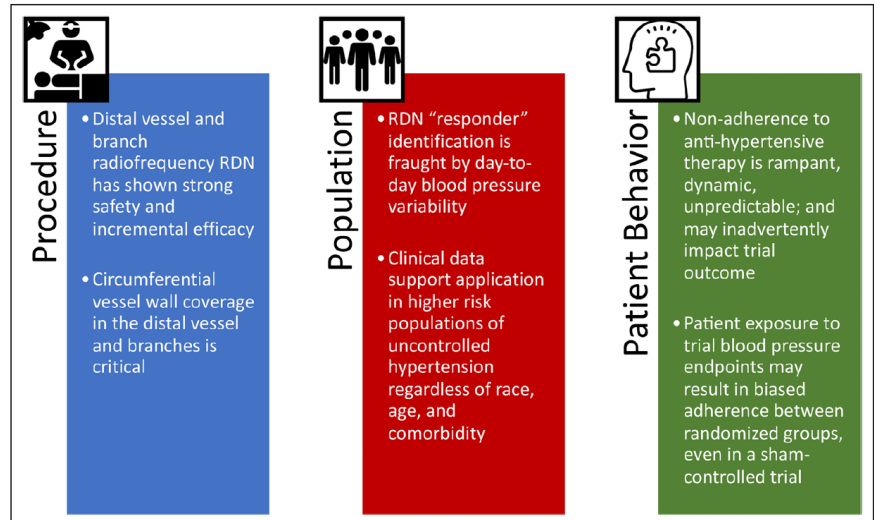
BMI indicates body mass index; and RDN, renal denervation.

Kandzari et al. *Hypertension*. 2020;76:1410

Prédiction répondeurs, difficile



Efficacité plus grande de la dénervation rénale sur segments distaux des artères rénales



Kandzari et al. *Hypertension*. 2020;76:1410

Autres indications à la dénervation à explorer et questions restantes

- Intolérances aux antihypertenseurs
- Non adhésion thérapeutique
- Répondeurs et non répondeurs
- Réduction événements CV ?
- Artères polaires ou accessoires, prendre en compte anatomie rénale
- Suivi des patients?

Quel patient considérer pour dénervation?

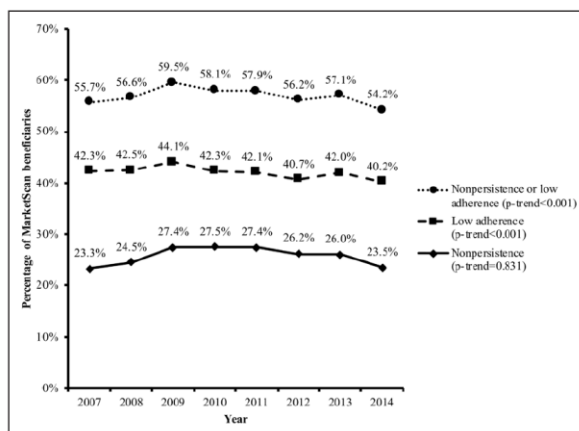
- Confirmer HTA avec MAPA
- Exclure HTA secondaire, SAOS
- Vérifier adhésion thérapeutique
- Optimiser le traitement antiHTA, utiliser combinaisons
- Inclusion sur la base d'une discussion interdisciplinaire
- Prendre en compte le choix du patient et sa préférence
- Assurer un suivi

Objectifs

- Hypertension et grossesse
- Dénervation rénale
- Adhésion thérapeutique

Non persistance et adhésion thérapeutique chez > 65 ans, USA 2007-2014

- N=379'000, basé sur demandes d'ordonnances (Marketscan)
- **Non-persistence**: aucune médication prise les derniers 90/365 jours après la prescription : **24%**
- Parmi les persistants, **mauvaise adhésion** TT pris (déf. > 80%) 1 an après la prescription: **40.2%**
- 25% des malades hypertendus ne commencent jamais leur traitement (**initiation**)



Tajeu *et al* Hypertension 2019; 74:35

Adhésion thérapeutique

- La 1^{ère} cause de résistance au traitement est la non adhésion médicamenteuse
- 57%: le taux d'adhésion thérapeutique 2 ans après l'instauration d'un ttt pour prévention CV
- 54% des patients qui se disent adhérents ont des taux sériques d'antihypertenseurs **indétectables...**
- Réduction de 37% du risque de complication CV avec la prise du traitement antiHTA, risque **proportionnel aux jours de prise du ttt**

Am J Hypertens 2006, Am J Med 2012, J Am Coll Cardiol 2014, J Hypertens 2011

Initial antihypertensive drug class ^b	Discontinuation
ACE inhibitors	1.00 (reference)
ARBs	0.92 (0.90-0.94)
CCBs	1.08 (1.06-1.09)
Diuretics	1.83 (1.81-1.85)
α-Blockers	1.23 (1.20-1.27)
β-Blockers	1.64 (1.62-1.67)

Corrao G *et al*, Journal of Hypertension 2008

Guidelines ESH/ESC 2018

Emphase sur l'adhésion thérapeutique

Au niveau du médecin

Information sur les risques de l'HTA et les bénéfices du traitement

Stratégie pour maintenir le contrôle tensionnel associant un style de vie sain **et un traitement simple dans une seule pilule** (matériel d'information, programme d'apprentissage, conseils via l'informatique)

Empowerment (renforcement des capacités) du patient

Retour positif et valorisation des améliorations de comportement et cliniques

Contre l'**inertie** thérapeutique du médecin

Méfiance des médecins par rapport guidelines, perte autonomie

Identifier et pallier les barrières à l'observance

Collaborer **avec infirmières et pharmaciennes**

Gonzalez, Pechère-Bertschi, Burnier, Schneider. Rev Med Suisse 2019 ; 15 : 1608-13
European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

Guidelines ESH/ESC 2018

Emphase sur l'adhésion thérapeutique

Au niveau du patient

Automesure tensionnelle, (télémonitoring)

Sessions de groupe

Entretien motivationnel

Directives et guide d'auto prise en charge

Utilisation de rappels

Obtenir soutien infirmier, social, familial

Avoir ses médicaments sur le lieu de travail

Gale et al. BMC Family Practice 2011, 12:59

Au niveau du traitement et du système de santé

Simplification du traitement antihypertenseur, combi 1 seul cp, et qu'il soit remboursé

Rappel sur les emballages

Favoriser les systèmes (télé)monitoring, téléphone, visites maison

Financer la collaboration avec pharmaciens et infirmières

Databases nationales avec prescriptions disponibles pour pharmaciens

Accès aux médicaments

Evaluation de l'adhésion thérapeutique

- Discussion avec le patient, questionnaires d'évaluation validés
- Fréquence renouvellement d'ordonnance



- Dosages sanguins et urinaires

- Pilulier électronique (*Medication event monitoring system-MEMS*)



- Comptage pilules

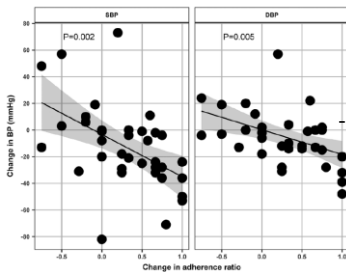


Sanschi V et al, European Journal of Internal Medicine , 2008

Mesure biochimique* des taux de médicaments aide à l'observance et baisse tensionnelle

Changements de PA clinique et adhérence au tt antiHTA chez des patients non adhérents

Caractéristique	1 ^{er} RV	2 ^e RV	Dernier RV	P=
Taux d'adhérence	0.33 (0-0.7)	0.60 (0.1-1)	1.00 (0.7-1)	<0.001
Nb drogues prescrites	4 (3-5)	4 (4-5)	4 (3-5)	0.9
Nb de drogues détectées	1 (0-2)	3 (0.5-4)	3 (2-4)	<0.001
PA sys mmHg	168 (22)	163 (29)	148 (25)	0.001
PA dia mmHg	95	94	87	0.009



Association entre changement de PA et adhérence par mesure urinaire des taux de médicaments chez des patients observants

Aucun des patients avec confirmation initiale de non adhérence au tt antiHTA n'a admis sa non adhérence avant l'analyse biologique.

*HPLC-MS/MS High performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry

Gupta T et al. Hypertension. 2017;70:1042

M. RC , 83 ans

- Polyvasculaire:
- HTA et DM II
- IRC G3aA3 (HTA, DM II, réduction néphronique)
- 2012: AVC
- 2019: endartériectomies sténoses carotidiennes ddc
- IAMI
- 2004: adénoca prostate, néovessie Bricker
- Tabac 80 UPA

Oct 2018: MAPA (extramuros)

Jour: 180/91 mmHg

Nuit: 201/97 mmHg

TT :

métoprolol 100mg

Indéral 3x 40 mg

lisitril 20mg

féلودipine 10 mg)

Quand un traitement prescrit ne donne pas les résultats attendus...

→ Une question logique

**"Résistance"
pharmacologique ?**



Adaptation du traitement
+
Investigations cliniques

Non-adhésion ?



Comment détecter?
+
Comment aider le patient?

M. RC , 83 ans

Coveram Plus 10/10/2.5
Carvédilol 2x 25
Aldactone 50

MESURE DE LA TENSION ARTERIELLE

		Bras gauche		
		TA syst	TA diast	Pouls
Couché	09/04/2019 14:51	196 mm Hg	83 mm Hg	80 / min
"	09/04/2019 14:51	182 mm Hg	82 mm Hg	
Assis	09/04/2019 14:51	171 mm Hg	81 mm Hg	
"				
Debout	10/04/2019 11:06	165 mm Hg	85 mm Hg	89 / min

MAPA juin 2019:
Jour: 160/69
Nuit: 163/70
Automesures idem, consult 172/77

Quid ?

pharma24 Bvd. de la Cluse 38, 1205 Genève Tél. 022 808 00 18 page 1/1

Demande de suivi au programme d'accompagnement thérapeutique aux médicaments

Document associé : Inclusion d'un patient à la consultation d'adhésion

A retourner par email à
info@pharma24.swiss

Etiquette / coordonnées patient : <input type="checkbox"/> Mr / <input type="checkbox"/> Mme Nom : Prénom : Date de naissance : N° AVS : Tél. : Assurance maladie (/R clauses particulières) :	Demandeur Médecin (nom, prénom): Adresse : <input type="checkbox"/> HUG, quel service ? <input type="checkbox"/> Autre Tél./mail. : Date et signature :
--	--

Motif(s) de l'inclusion	
<input type="checkbox"/> Non-atteinte des objectifs thérapeutiques	<input type="checkbox"/> Risque de rupture du suivi médical
<input type="checkbox"/> Difficultés d'adhésion exposées par le patient et/ou discutées avec son médecin, pharmacien, infirmière, etc.	<input type="checkbox"/> Situation psycho-sociodémographique complexe
<input type="checkbox"/> Intensification du traitement actuel (augmentation des doses ou de la posologie)	<input type="checkbox"/> Autre (à spécifier) :
<input type="checkbox"/> Introduction d'un traitement	

But de la demande

Diagnostic et comorbidités

Compléter la liste des médicaments pris par le patient. Définir 1 à 4 médicaments maximum à suivre prioritairement par pilulier électronique. Mentionner s'il a déjà un semainier.

Pris régulière-ment	Médicaments	Dosage	Posologie
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>			

Infos importantes pour le médecin :

- Etablir un suivi clinique rapproché du patient durant ses premières semaines d'accompagnement thérapeutique (tout particulièrement pour les médicaments à faible marge thérapeutique et les médicaments cardiovasculaires)
- Consulter pharma24 pour toutes les décisions concernant le suivi et l'interruption du programme d'accompagnement thérapeutique

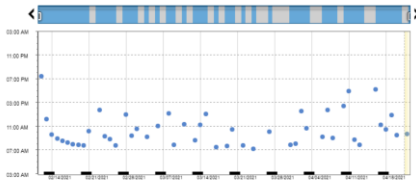
Langue parlée (autre que le français)	Langue parlée : Traducteur/trice disponible <input type="checkbox"/>	Nom et téléphone traducteur:
---------------------------------------	---	------------------------------

Validé par : MPS

Dernière validation : 05.07.19

Consultation adhésion thérapeutique Pharma24 : entretien motivationnel + MEMS

67%



pharma24

Rapport d'entretien avec le patient

Patient : [REDACTED]	Date de l'entretien : 17.10.19 03:00 au 29.11.19 02:59
Pharmacien : Gauthier Ralitzia	Période analysée : 17.10.19 03:00 au 29.11.19 02:59
Médecin : Pechère Antoinette	
Appréciation du pharmacien	Adhésion actuelle 25%
Comptage : 97% pour Carvedilol 25mg 1-0-1-0	Adhésion lors de la dernière visite 98%

VALIDATION DU PILULIER AVANT LECTURE	OUBLIS - RAPPORTE PAR LE PATIENT
Doses préparées en avance : non	Oubli(s) non rattrapé(s) : Oui
Temps entre ouverture et ingestion : < 1h après l'ouverture	Type d'oubli : involontaire (Les dimanches du 20 et du 27 octobre 2019)
Période non monitorée : non	

Facteurs facilitateurs et barrières

TRAITEMENT		ASPECTS SOCIO-ECONOMIQUES	
Facilitateurs : • Lieu de stockage des médicaments	Barrières :	Facilitateurs : • Style de vie (ex.emploi) • Soutien social • Education • Assurance maladie • Langue	Barrières :
ASPECTS PSYCHOCOGNITIFS		AUTRE	
Facilitateurs :	Barrières :	Facilitateurs :	Barrières :

Symptômes et effets indésirables

DESCRIPTION	INTENSITE	FREQUENCE	DESCRIPTION	INTENSITE	FREQUENCE
problèmes d'érection	+++				

Détails de l'intervention

GESTION: Actuellement uniquement le carvedilol 25mg est suivi via un pilulier électronique (MEMs). L'adhésion selon la lecture du MEMs et selon le comptage des comprimés s'élève à 97%. Monsieur [REDACTED] préfère gérer le reste de son traitement selon ses habitudes et d'un commun accord les prises du carvedilol le matin et le soir permettent de monitorer la gestion des autres médicaments pris au même temps que le carvedilol. Les prises sont très régulières. Monsieur [REDACTED] ouvre d'abord le pilulier électronique, puis prépare les autres comprimés et les avale toujours après les repas. le matin vers 7h et le soir à 19h. Je le félicite pour l'excellente gestion de son traitement!

Monsieur [REDACTED] ne consulte pas l'écran LCD du MEMs et est étonnée de constater 2 oublis involontaires les dimanche du 20 et du 27 octobre. Il avoue dormir des fois plus logements les dimanches matin et il confirme que s'il a oublié d'ouvrir le pilulier électronique, il a dû oublier tous ces médicaments du matin à ces deux dates. D'après lui, il réalise les oublis ponctuels du dimanche pour la première fois grâce à la consultation d'adhésion.

MOTIVATION: Monsieur [REDACTED] "se sent en forme" en prenant ses médicaments. Il lui arrive des fois d'avoir des problèmes de mémoire, mais "n'oublie jamais" son traitement. Il apprécie la vie et veille à sa santé pour ses proches. La prise de certains médicaments lui semble plus évidente. C'est le cas de antidépresseurs par exemple. Sinon sa glycémie augmentée. Ce sont les anti-HTA et le traitement pour le cholestérol pour lequel il ne "sent pas l'effet", mais il sait qu'il est important.

EFFETS INDESIRABLES: Les problèmes d'érection lui présentent car il ne ressent plus le désir. Il attribue cela aux bêta-bloquants. Selon Monsieur [REDACTED] le bêta-bloquant a été introduit par les neurologues des années en arrière pour des problèmes de tremor, mais il se demande s'il n'y aurait pas une alternative thérapeutique qui n'affecterait pas le libido.

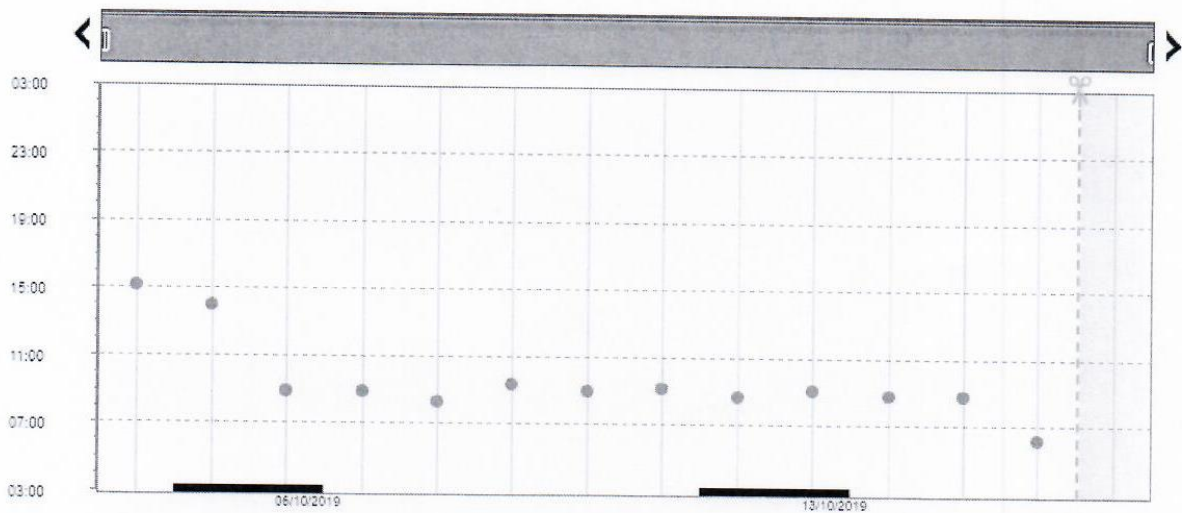
AUTRES: kystes au poulmon avec consultation en radiologie ce jour. Anémie, avec une coloscopie prévue pour investigation.

BUT: Continuer à utiliser le pilulier électronique et veiller à la prise régulière les dimanches matin.

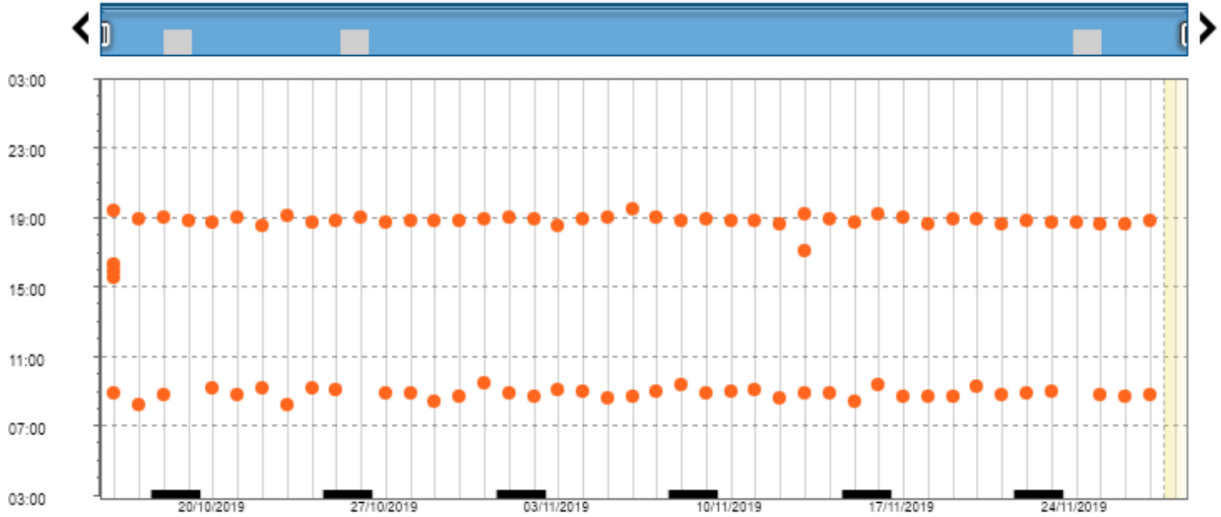
octobre 2019							novembre 2019						
dim.	lun.	mar.	mer.	jeu.	ven.	sam.	dim.	lun.	mar.	mer.	jeu.	ven.	sam.
		1	2	3	4	5						1	2
6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9
13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16
20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23
27	28	29	30	31			24	25	26	27	28	29	30

Gonzalez, Pechère-Bertschi, Burnier, Schneider. Rev Med Suisse 2019 ; 15 : 1608-13
 European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104

coveram plus 10/10/2.5 (1 x par jour)



carvedilol 25 mg (2 x par jour)



Résumé des périodes d'éveil — Réussi : 95,83 % (46 de 48), moy. : 139/64 mmHg

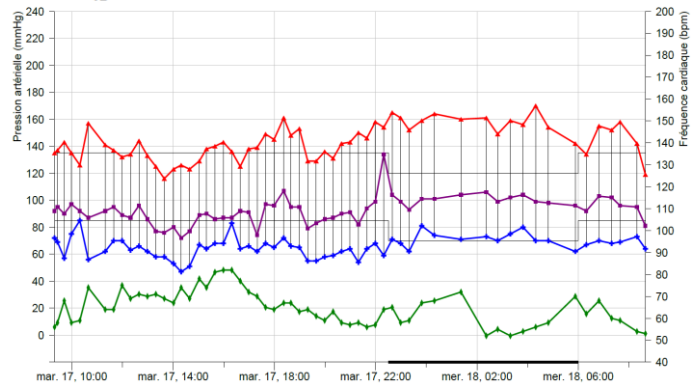
Systolique > 135 mmHg : 60,87 %, diastolique > 85 mmHg : 0,00 %

Systolique (mmHg)	139
Diastolique (mmHg)	64
PAM (mmHg)	92
Pression diff. (mmHg)	75
Fréquence cardiaque (bpm)	65

Résumé des périodes de sommeil — Réussi : 81,25 % (13 de 16), moy. : 157/71 mmHg

Systolique > 120 mmHg : 100,00 %, diastolique > 70 mmHg : 53,85 %

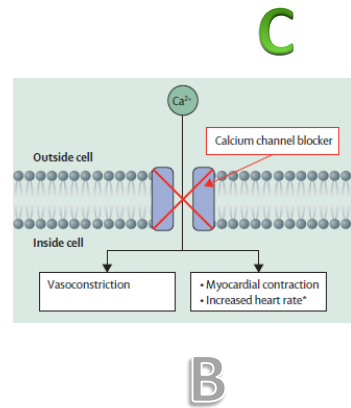
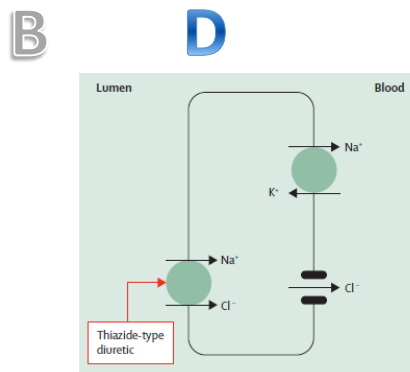
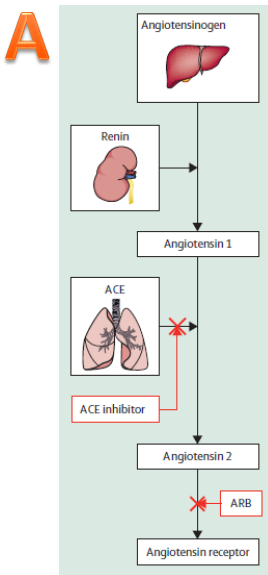
Systolique (mmHg)	157
Diastolique (mmHg)	71
PAM (mmHg)	100
Pression diff. (mmHg)	87
Fréquence cardiaque (bpm)	62



CAVE! indications obligatoires

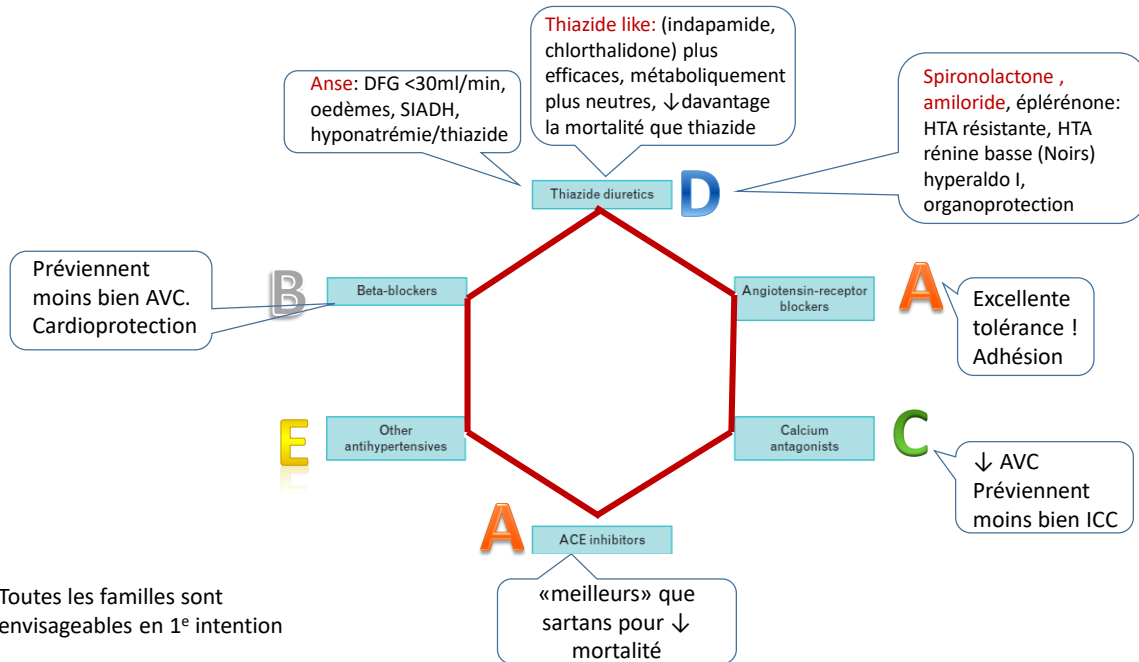
Condition	Antihypertenseur préférentiel
Maladie coronarienne	B A C
Insuffisance cardiaque	A D B E (spirono)
Asthme , pneumopathie obstructive	B
Dyslipidémie, intolérance glucose	A C
Protéinurie, microalbuminurie néphropathie diabétique	A
Diabète	A C B
Grossesse	E (αméthylodopa labétalol) B C D A
Etat hypercinétique, tremor, migraine	B

La bonne combine: combiner..!



Lancet 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00221-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00221-X)

Bénéfices tt antihypertenseur résultent ↓ PA *per se*, pas d'un «effet classe»



1^e consultation: 9 comprimés antihypertenseurs par jour!

- Telmisartan (Micardis®) 2 x 40 mg /j
- Enalapril 10 mg 2 x/jour
- Esidrex® (hydrochlorothiazide) 25 mg 1 x/jour
- Moxonidine (Physiotens®) 2 x 0.3 mg /jour
- Verapamil (Isoptin®) 240 retard 1 x/soir
- Metoprolol 100 mg/j
- Aspirine Cardio 100 mg 1 x/jour
- Simvastatine 10 mg 1 x/jour le soir
- Allopurinol 100 mg 1 x/jour
- Sintrom
- Axotide 100 µg 2 x/jour
- Singulair 10 mg le soir

Homme 70 ans: Néphropathie HTA , DFG 42 ml/min/1.73m² , protéinurie 1 gr, adressé pour HTA réfractaire (Cardiopathie ischémique, FA, goutte, asthme, SAOS)

	Bras gauche			Bras droit	
	TA systolique	TA diastolique	Pouls	TA systolique	TA diastolique
	183 mm Hg	78 mm Hg	78 / min	161 mm Hg	74 mm Hg
	168 mm Hg	72 mm Hg	76 / min	160 mm Hg	72 mm Hg
	164 mm Hg	69 mm Hg	64 / min		
debout	133 mm Hg	61 mm Hg			

Confirmé en MAPA, absence de rythme circadien

☞ Simplifier/majorer ce traitement?

Simplification du traitement

9cp

- Telmisartan (Micardis®) 2x40 mg/ j
- Enalapril 2x10 mg 1 x/jour
- Esidrex (hydrochlorothiazide) 25 mg 1 x/jour
- Moxonidine (Physiotens®) 2 x 0.3 mg /jour
- Verapamil (Isopain®) 240 retard 1 x/soir (OMI)
- Metoprolol 100 mg/j (asthme)

2 cp

- Telmisartan (Micardis®) 80 mg/soir
- ou IECA longue durée (pas les 2!)
- torasémide et/ou chlorthalidone/indapamide
- Moxonidine (Physiotens®) 1x 0.4 mg /jour
- amlodipine

Coveram Plus® : perindopril 10/amlo 10/indapamide 2.5

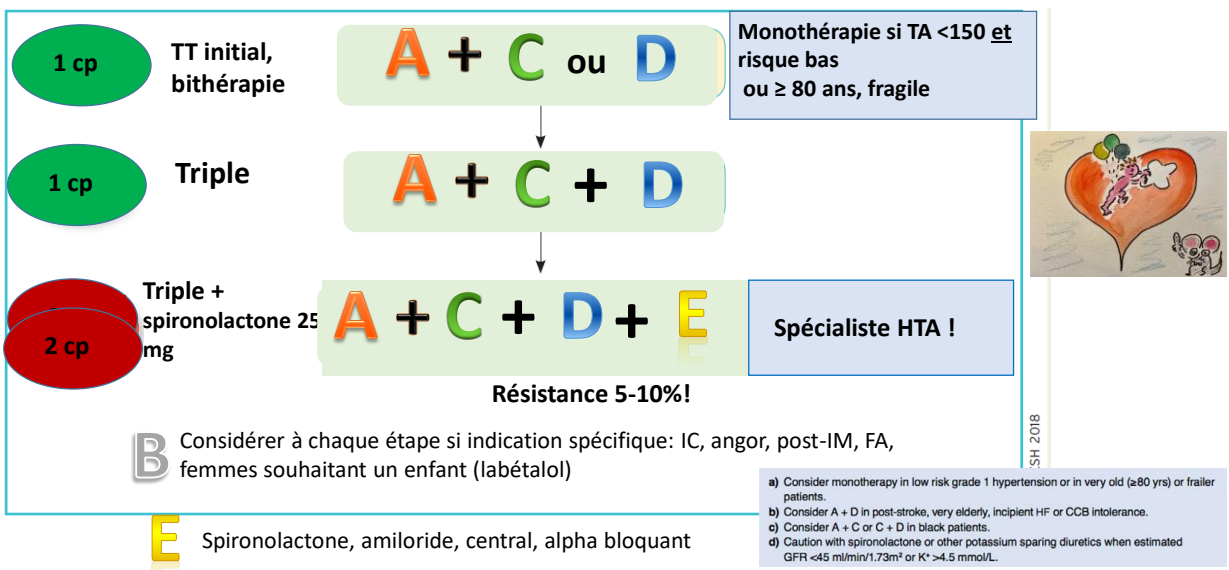
ou

Sevikar (Vascord) HCT ® : olmesartan 40/amlo 10/HCTZ 25)

ou

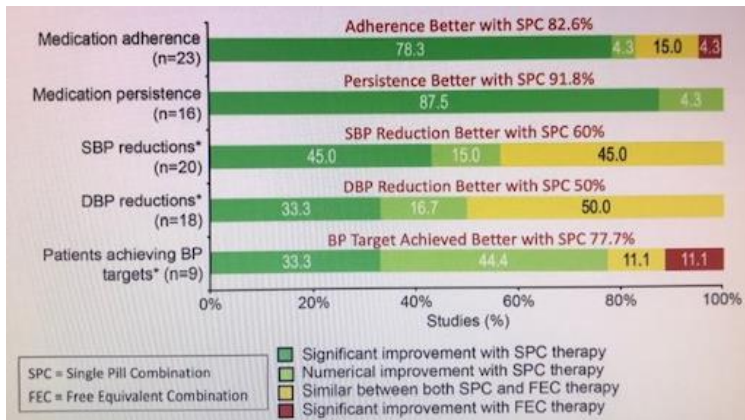
Edarbyclor ® : azilsartan 40/chlorthalidone 25, lercanidipine spirono

ESH 2018: Commence le traitement antihypertenseur avec une **bi-thérapie d'emblée dans 1 seul comprimé!**



a) Consider monotherapy in low risk grade 1 hypertension or in very old (≥80 yrs) or frailer patients.
 b) Consider A + D in post-stroke, very elderly, incipient HF or CCB intolerance.
 c) Consider A + C or C + D in black patients.
 d) Caution with spironolactone or other potassium sparing diuretics when estimated GFR <45 ml/min/1.73m² or K⁺ >4.5 mmol/L.

Méta-analyse d'un traitement combiné en un seul comprimé versus combinaison équivalente en plusieurs cp



Parati G, et al. Hypertension. 2021 Feb;77(2):692-705

Merci de votre attention