

# Que penser de la prise d'au moins un antihypertenseur au coucher ?

## Référence

Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019;ehz754. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754

## Analyse de

Lorenz Van der Linden, ziekenhuisapotheek, UZ Leuven

## Question clinique

Quel est l'impact sur les résultats cardiovasculaires de la prise d'au moins un antihypertenseur au coucher par comparaison avec la prise de tous les antihypertenseurs dès le réveil ?

## Contexte

La tension artérielle suit un rythme circadien, avec souvent une diminution au cours de la nuit (1). La tension artérielle nocturne peut être mesurée de manière précise à l'aide d'un monitoring en ambulatoire (2), et elle est plus fortement corrélée avec les résultats cardiovasculaires que la tension au cours de la journée (1). Par conséquent, l'administration d'un antihypertenseur au coucher pourrait faire baisser la tension nocturne et donc le risque cardiovasculaire (3). Une méta-analyse portant sur l'administration d'un antihypertenseur le soir n'a toutefois pas montré d'effet sur les critères de jugement cardiovasculaires péjoratifs (4). En revanche, une étude randomisée contrôlée menée par la suite a permis d'observer une diminution statistiquement significative de la tension artérielle nocturne, de la fréquence du *non-dipping* (lorsque la pression systolique nocturne ne diminue pas  $\geq 10\%$ ) ainsi que de l'incidence des événements cardiovasculaires (5,6). Ces résultats devaient encore être confirmés dans une étude plus vaste.

## Résumé

### Population étudiée

- un réseau de recherche impliquant 40 centres (et 292 investigateurs) en première ligne dans le nord de l'Espagne a recruté des personnes qui entraient en ligne de compte pour une mesure de la tension artérielle en ambulatoire en raison d'une tension élevée au cabinet du médecin généraliste, de la prise d'antihypertenseurs ou, indépendamment de la tension artérielle, de la présence d'une augmentation de la glycémie à jeun, d'un syndrome métabolique, d'un diabète sucré de type 2, d'une néphropathie chronique, d'antécédents de grossesse compliquée, de la suspicion ou du diagnostic de troubles du sommeil et d'un âge  $\geq 60$  ans
- critères d'inclusion : rythme quotidien fixe d'activité en journée et de sommeil pendant la nuit, diagnostic d'hypertension artérielle confirmé par une des mesures suivantes au monitoring ambulatoire de la pression artérielle sur 48 heures : pression systolique moyenne pendant la journée  $\geq 135$  mmHg, pression diastolique moyenne pendant la journée  $\geq 85$  mmHg, pression systolique moyenne pendant la nuit  $\geq 120$  mmHg, pression diastolique moyenne pendant la nuit  $\geq 70$  mmHg
- critères d'exclusion : grossesse, antécédents de consommation abusive d'alcool ou de substances, travail de nuit ou posté, immunodéficience acquise, hypertension artérielle secondaire, affection cardiovasculaire ou associée (par ex. angor instable, insuffisance cardiaque, arythmie engageant le pronostic vital, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale, rétinopathie de grade III-IV), incapacité à supporter un monitoring ambulatoire de la tension artérielle, incapacité à communiquer et incapacité à satisfaire à toutes les exigences de l'étude

- finalement, inclusion de 19084 personnes (10614 hommes et 8470 femmes) âgés en moyenne de 60,5 ans (ET 13,7 ans), ayant une pression systolique de  $149,4 \pm 20,1$  mmHg en moyenne et une pression diastolique de  $86,1 \pm 12,1$  mmHg en moyenne au cabinet du médecin généraliste et une pression systolique de  $131,6 \pm 13,8$  mmHg en moyenne et une pression diastolique de  $77,4 \pm 10,4$  mmHg en moyenne à la mesure de la tension en ambulatoire sur 48 heures ; l'hypertension artérielle était présente en moyenne depuis  $8,7 \pm 8,3$  ans ; dans 49,3% des cas, elle ne diminuait pas pendant la nuit (*non-dipper*)\*; 23,9% étaient atteints d'un diabète sucré de type 2 ; 15,2% étaient fumeurs ; 29,4% étaient atteints de néphropathie chronique et 10,4% avaient des antécédents d'événements cardiovasculaires.

## Protocole d'étude

Etude multicentrique contrôlée randomisée **en ouvert**,

- à deux bras parallèles, l'évaluation de l'effet étant effectuée en aveugle :
  - groupe intervention : prise de la dose quotidienne de  $\geq 1$  antihypertenseur (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), sartan, antagoniste du calcium, bêtabloquant ou diurétique) au coucher (n = 9552)
  - groupe contrôle : prise de tous les antihypertenseurs dès le réveil (n = 9532)
- chaque participant passait un examen clinique au moins une fois par an, sa tension artérielle étant mesurée trois fois successivement au cabinet du médecin généraliste, puis en ambulatoire durant 48 heures ; l'observance et les effets indésirables ont également été suivis.

## Mesure des résultats

- principal critère de jugement : critère composite comprenant infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque, AVC ischémique, AVC hémorragique et décès cardiovasculaire
- critères de jugement secondaires : AVC, événements coronariens (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et revascularisation coronaire), événements cardiaques (événements coronariens et insuffisance cardiaque)
- analyse en intention de traiter
- calcul du rapport de hasards (hazard ratio, HR) à l'aide du **modèle de hasards proportionnels de Cox** corrigé pour l'âge, le sexe, le diabète de type 2, la néphropathie chronique, le tabagisme, le cholestérol HDL, les antécédents d'événements cardiovasculaires, la pression systolique nocturne moyenne et la diminution de la pression systolique pendant la nuit (*dip*).

## Résultats

- suivi médian de 6,3 ans (écart interquartile 4,1 à 8,3 ans)
- à l'exception de la pression systolique et diastolique moyenne à l'état de veille, toutes les valeurs de tension artérielle étaient plus basses de 1 à 4 mmHg dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle (p < 0,001) ; le pourcentage d'absences de baisse de la pression artérielle nocturne (*non-dippers*)\* était également plus faible dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle (50,3% versus 37,5% ; p < 0,001)
- le critère de jugement principal, composite, est survenu moins souvent, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle : HR de 0,55 avec IC à 95% de 0,50 à 0,61 ; p < 0,001
- l'incidence des critères de jugement secondaires était également plus faible, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle : HR de 0,51 (avec IC à 95% de 0,41 à 0,63 ; p < 0,001) pour l'AVC, HR de 0,56 (avec IC à 95% de 0,49 à 0,64 ; p < 0,001) pour les événements coronariens, HR de 0,57 (avec IC à 95% de 0,51 à 0,63 ; p < 0,001) pour les événements cardiaques
- le groupe intervention et le groupe contrôle ne différaient pas quant aux effets indésirables (respectivement 6,0% et 6,7% ; p = 0,061).

## Conclusion des auteurs

La conclusion des auteurs est que la prise systématique d'au moins un antihypertenseur au coucher, par comparaison avec la prise de tous les antihypertenseurs dès le réveil, entraîne une amélioration de la maîtrise de la tension artérielle (diminution plus nette et plus durable de la tension artérielle nocturne, et ce de manière significative), et que, plus important, elle entraîne une nette réduction des critères de jugement cardiovasculaires majeurs.

## Financement de l'étude

Le projet Hygia est une étude indépendante, financée conjointement entre autres par le gouvernement et l'Europe. Les auteurs ont affirmé que cela n'avait pas eu d'impact sur la conduite de l'étude randomisée contrôlée, sur son analyse ou sur le rapport.

## Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

On ne sait pas comment le recrutement et la randomisation ont été effectués dans cette étude randomisée contrôlée. Ces informations étaient également absentes dans le protocole publié au préalable (3). En outre, nous pouvons considérer comme très subjectif le critère d'exclusion « incapacité à satisfaire à toutes les exigences de l'étude ». Associé au manque de clarté sur le recrutement, cela peut avoir conduit à un **biais de sélection** important. Dans ce contexte, il importe de souligner que pratiquement aucune personne âgée n'a été incluse dans l'étude. Les patients, tout comme les médecins, savaient de quel groupe ils faisaient partie. L'impact ne peut en être sous-estimé. Il est en effet possible que les antihypertenseurs prescrits aux patients du groupe intervention aient été mieux adaptés et que ces patients aient accordé plus d'attention à d'autres formes de prévention cardiovasculaire (comme perdre poids, arrêter de fumer). Cela est en effet possible car, après le suivi, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était plus élevé ( $79,3 \pm 23,5$  contre  $75,7 \pm 26,9$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ;  $p < 0,001$ ), et le cholestérol LDL plus bas ( $118,2 \pm 36,5$  contre  $120,7 \pm 36,6$  mg/dl ;  $p = 0,002$ ) dans le groupe intervention. Il se peut aussi que les patients du groupe intervention étaient plus motivés à prendre leurs médicaments à l'heure prescrite, mais on n'a pas pu montrer de différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à l'observance. Les investigateurs ont calculé la puissance, mais on ignore dans quelle mesure la « morbidité/mortalité » correspond au principal critère de jugement composite. Les différences entre les deux groupes d'étude quant aux critères de jugement ont été calculées à l'aide d'un modèle de hasards proportionnels de Cox et exprimées sous forme de HR corrigé. Les facteurs de confusion n'étaient toutefois pas définis a priori ou sur la base de mécanismes biologiques plausibles, mais ont été déterminés post hoc sur la base de déséquilibres dans les caractéristiques de base (7). Les auteurs ont effectué de nombreuses mesures différentes, mais ils n'ont pas appliqué de correction pour tenir compte de la **multiplicité des tests**. Il est étonnant que, dans une si vaste étude randomisée contrôlée, l'effet sur la mortalité cardiovasculaire et l'effet sur la mortalité totale soient inclus dans le critère de jugement composite (8). Ce sont pourtant des paramètres importants à suivre dans des analyses intermédiaires. A posteriori, l'effet sur la mortalité totale et l'effet sur la mortalité cardiovasculaire se sont avérés très importants (HR de 0,55 avec IC à 95% de 0,48 à 0,63 et HR de 0,44 avec IC à 95% de 0,34 à 0,56 après un suivi médian de 6,3 ans) et il aurait peut-être fallu arrêter l'étude plus tôt (9).

### Interprétation des résultats

Il existe actuellement une justification suffisante pour déterminer la pression artérielle par monitoring ambulatoire (si possible) (10). La pression artérielle nocturne est en effet un meilleur prédicteur d'événements cardiovasculaires (1,2). Dans cette vaste étude randomisée contrôlée ( $n = 19084$ ), l'impact sur presque toutes les mesures de la tension artérielle était statistiquement significatif en faveur du groupe intervention, mais la différence entre l'intervention et le contrôle n'était finalement pas tellement importante. En revanche, l'effet sur le critère de jugement principal était impressionnant, à

savoir une réduction de près de moitié du risque cardiovasculaire. De tels effets sont plutôt attendus en cas de forte diminution de la tension artérielle ou lors d'études randomisées contrôlées avec placebo (11,12). Par exemple, si l'on se base sur les résultats d'une méta-régression montrant que chaque réduction de 10 mmHg de la pression systolique est associée à une diminution de 20% des événements cardiovasculaires majeurs (RR de 0,80 avec IC à 95% de 0,77 à 0,83) (13), on devrait plutôt s'attendre, avec une réduction d'environ 3,2 mmHg ( $140,0 \pm 20,6$  versus  $143,2 \pm 20,9$  mmHg ;  $p < 0,001$ ) de la pression systolique au cabinet du médecin généraliste, à une diminution du risque d'environ 6% à 7% et non de 45% (14). Les auteurs expliquent ce résultat remarquable par le fait que l'intervention a spécifiquement influencé la pression artérielle nocturne, importante sur le plan pronostique. Il convient également de noter que l'utilisation de diurétiques et de bêtabloquants était plus importante dans le groupe témoin, tandis que les antagonistes du calcium étaient plus utilisés dans le groupe intervention. Cette différence de traitement peut avoir joué un rôle (même limité) dans le résultat final [13]. Il convient également de noter que, parmi tous les participants, plus d'un sur deux utilisait un sartan, et environ un sur quatre utilisait un sartan et un IEC. Cependant, faute d'algorithme de traitement uniforme, nous ne savons pas si ce sont justement ces médicaments dont la prise était passée au coucher. Ceci est important car le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est plus actif la nuit, et, par conséquent, une exposition accrue aux inhibiteurs du SRAA la nuit pourrait être bénéfique (15). En plus de cette affirmation pharmacodynamique, il est également plausible que la prise au coucher entraîne une meilleure pharmacocinétique, c'est-à-dire une meilleure absorption gastro-intestinale (16).

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

La directive actuelle sur l'hypertension n'indique pas à quel moment prendre les antihypertenseurs (17). L'étude discutée ci-dessus n'a pas la validité interne et externe suffisante pour que l'on puisse formuler une recommandation claire destinée à la pratique. Il est recommandé de suivre, entre autres, les résultats de l'étude TIME en cours (18). Nous pouvons toutefois nous rallier à la suggestion émise par le Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP), à savoir que, dans certains cas et en concertation avec le patient (!), le moment de la prise des antihypertenseurs doit passer du matin au coucher, en particulier pour les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (IEC et sartans) (19).

## **Conclusion de Minerva**

Cette étude randomisée contrôlée menée en ouvert nous permet de conclure que, chez les patients chez qui un monitoring de la pression artérielle en ambulatoire a permis de constater une hypertension artérielle, l'administration d'au moins un antihypertenseur au coucher réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport à la prise de tous les antihypertenseurs dès le réveil. Outre le fait que l'intervention n'a pas été menée en aveugle, cette étude présente encore d'autres problèmes méthodologiques importants, tels que le manque de clarté dans le recrutement, dans la randomisation et dans le protocole de traitement, la correction des résultats en fonction des différences post-hoc des caractéristiques de base et l'absence de correction pour tenir compte de la multiplicité des tests. Les réductions exceptionnellement fortes des événements cardiovasculaires doivent donc être remises en question.

\* Lorsque la pression systolique nocturne ne diminue pas  $\geq 10\%$ .

**Références** voir site web