

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 24 novembre 2020
Hôpital cantonal de Genève
HTA et chronothérapie
Dr A. Dufey/ Prof. A. Péchère

1) Dr Dufey

L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur modifiable de morbidité et de mortalité précoce.

Plus de la moitié des hypertendus n'ont pas conscience de l'être, 1/4 est traité et 1/8 parvient à avoir une TA bien contrôlée.

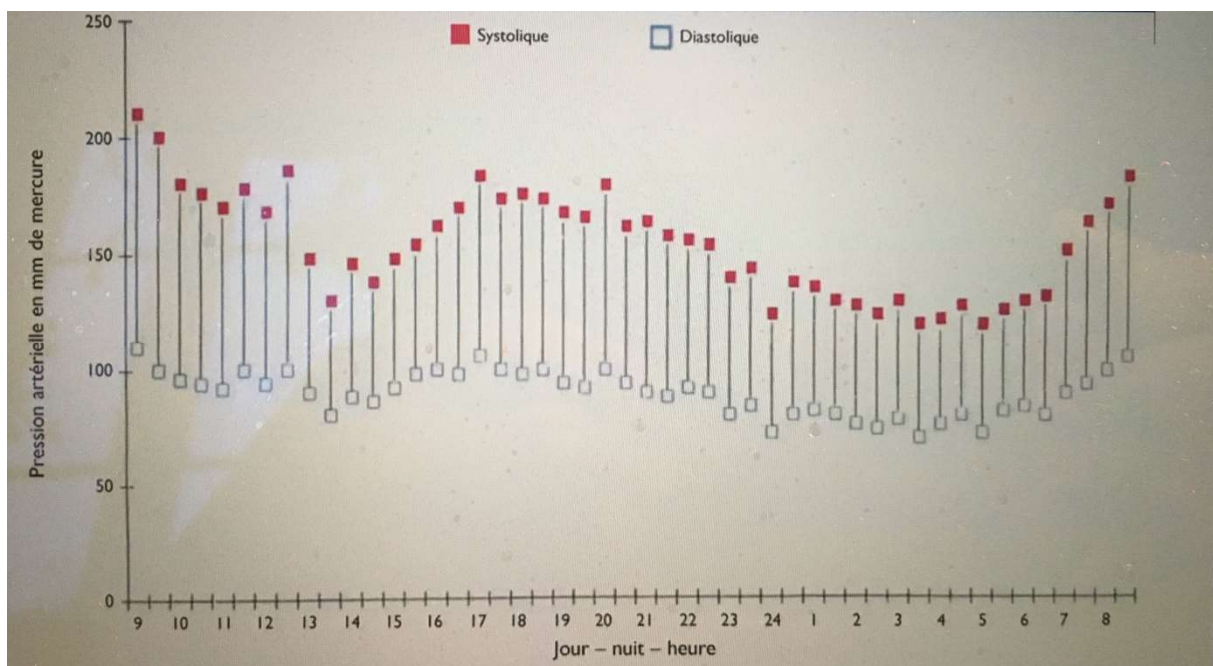
Est hypertendu tout patient avec une TAH supérieure à 140/80 en cabinet, ou bien 135/85 pendant la journée, au cours d'une MAPA (mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 hres).

Ou bien encore toute personne présentant une HTA nocturne supérieure à 120/70 (avec MAPA).

L'HTA nocturne a une prévalence de 6-21% selon les cohortes.

L'HTA nocturne même isolée est un facteur de risque identique à l'HTA diurne pour les événements cardiovasculaires (CV). Elle augmente ce risque de 48% (HR=1.48).

Au cours du nycthémère, la TAH varie avec un pic matinal, un creux à la mi-journée, une remontée en soirée et une redescente (dipping nocturne) au cours de la nuit.



L'absence d'un dipping nocturne peut être favorisé par une augmentation des apports sodés, une HTA sensible au sel, une insuffisance rénale chronique (IRC), une insuffisance cardiaque, un diabète, des insomnies, une vasculopathie, certaines ethnies (japonaise, africaine...)

Le pic tensionnel peut être favorisé par le froid, l'exercice, le stress au travail, le tabac, l'alcool (au dîner), les insomnies, le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS).

Les non dippers ont un risque CV augmenté de 2.5 fois, les reverse dippers, c'est-à-dire ceux qui présentent une HTA nocturne ont un risque CV 4 fois plus élevé.

Les mécanismes de la perte de dipping nocturne sont complexes ; ils concernent les systèmes RAA, sympathique, cortisol... avec une abolition du cycle circadien comme on peut le voir dans l'hyperaldostéronisme. Il y aurait aussi la nuit une vasoconstriction des artères coronaires avec un seuil ischémique plus bas...

Un mot sur le rythme circadien de l'excrétion du sodium et les horloges biologiques avec finalement les répercussions sur l'absorption et la distribution de médicaments, leur métabolisme et leur élimination... par exemple, le périndopril semble avoir une durée d'action plus longue lorsqu'il est pris le matin par rapport au soir (24h versus 18h), contrairement à certains anticalciques dont l'effet durerait plus longtemps lorsque pris le soir...

Bien que pas mal d'études semblent indiquer un bénéfice de la prise vespérale des anti-HTA, aucune société d'HTA ne s'est prononcé sur l'horaire de la prise des anti-HTA sauf peut-être en cas d'HTA nocturne isolée.

Etude	Population	Intervention	Résultats
Syst-Eur Lancet 1997 (30)	4695 patients > 60 ans, PAS > 160mmHg	Nitrendipine le soir +/- énalapril soir ou HCTZ matin; PAS visée < 150 mmHg ou ↓ de 20 mmHg	↓ du risque d'AVC 42 % (HR 0,58) et ↓ évén. CV de 31% (HR 0,69)
FACET Diabetes care 1998 (29)	380 patients, HTA Nbx critères d'exclusion (IRC, coronariens, ..)	Amlodipine (le soir) versus Fosinopril (matin)	Amélioration des <i>outcomes</i> CV sous fosinopril
HOPE NEJM 2000 (26)	9297 patients >55 ans, haut risque CV (80% de CPI)	Ramipril 10mg le soir versus Placebo	↓ de 22% (HR 0.78) de l' <i>outcome</i> CV composite (mort CV, IMA et AVC non fatal)
CONVINCE JAMA 2003 (28)	16602 patients HTA et ≥ 1 FRCV	Vérapamil (soir) + aténolol ou HCT (matin) (2 prises/j dans les 2 gp versus placebo)	Pas de différence entre les 2 gp, mais arrêt prématuré étude (retrait sponsor, interruption des tt par 40% des participants)
MAPEC Chronobiol. int. 2010 (31)	2156 patients HTA	Prise des tt le matin exclusivement ou matin et soir (pas d'indication sur le type de tt)	↓ de 67% du risque d'évén. CV majeurs suite à la prise des TT matin et soir.
CPET (Fujiwara) J. Clin Hypertens 2017 (23)	23 patients Âge moyen 68ans	Comparaison d'administration de valsartan/amlodipine (matin ou soir) sur la PA nocturne brachiale et centrale	Non infériorité du valsartan/amlodipine lorsqu'il est administré le matin par rapport au soir

Pour ce qui est des traitements, on nous rappelle la durée d'action des molécules habituelles :

Classe d'anti-HTA	Courte	Longue
IEC	Captopril, énalapril	Lisinopril, périndopril
ARA II	Losartan	Olmesartan azilsartan
Diurétiques	HCT Eplénérone Furosémide	Chlortalidone /Indapamide Spironolactone / Amiloride Torasémide
Anti-calciques	Diltiazem Nifédipine	Diltiazem formes retard Nifédipine CR, amlodipine, lercanidipine
Bétabloquants	Propranolol Métoprolol	Aténolol Nebivolol

On retiendra que l'HTA nocturne et le statut de « non-dipper » est un marqueur de mauvais pronostic CV.

Pour le moment, il n'y a pas de recommandations concernant la modification de la prise des médicaments au profit du soir, d'autant plus que l'adhérence thérapeutique serait moins bonne le soir par rapport au matin.



2) Prof. Péchère

L'article commenté est l'étude Hygia (Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial, Ramón C Hermida, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>), une étude dont les résultats, trop beaux pour être vrai, ont fait couler beaucoup d'encre...

L'étude concerne 19'000 hypertendus, elle est espagnole (Galicie), multicentrique, prospective et contrôlée et compare la prise du traitement anti-HTA au coucher à la prise classique le matin.

L'inclusion dans l'étude nécessite une MAPA de 48 heures (!), suivie d'une MAPA de 48 hres chaque année pendant 6 ans.

Au départ, les résultats moyens de la MAPA dans les 2 groupes sont de 136/81 le jour et de 123/70 la nuit, avec 50% de non-dippers dans les 2 groupes.

L'étude dure 6.3 ans.

Les **résultats** de l'étude montrent une différence de 1 mmHg au profit de la prise vespérale pour la systolique et la diastolique diurne, mais de 3 mmHg pour la systolique nocturne (115 mmHg versus 118 mmHg).

Le pourcentage de non-dippers reste à 50% lors de la prise matinale des médicaments mais diminue à 38% lors de la prise vespérale.

Le traitement anti-HTA pris le soir comparé à celui du matin diminue de moitié (HR +/- 0.50) le risque d'avoir un événement CV aigu (décès, infarctus, revascularisation, AVC).

Les résultats sont les mêmes quel que soient le sexe, l'âge, le ttt anti-HTA antérieur, les valeurs de la MAPA, la présence d'un diabète, une IRC ou leurs complications.

Les résultats sont encore meilleurs pour les patients vierges d'un traitement anti-HTA antérieur et si absence d'antécédent CV.

Tout ça c'est trop beau pour être vrai... pas de différences d'effets secondaires, pas de défaut d'adhésion thérapeutique, la MAPA de 48 hres apparemment ce n'est pas si facile que ça à réaliser, il faut changer les piles, le programme SpaceLab (des appareils MAPA) est conçu pour 24, pas pour 48 heures... moins d'hypotension artérielle nocturne dans le groupe du soir (26/9532) par rapport au groupe du matin (39/9552)... **Vraiment trop beau pour être vrai**.

La communauté scientifique se pose des questions : comment une étude d'une durée de presque 7 ans comportant presque 20'000 patients a pu être méconnue, ni jamais présentée à aucun congrès... De plus, au départ, il devait y avoir 20 centres et il y en a eu 40 à l'arrivée... Le recrutement initial était de 5'000 patients et il y en a eu 15'000 en 2014 puis 18'000 en 2016... Dans le protocole publié, 10'700 patients auraient suffi pour détecter une baisse de la morbi-mortalité de > 20% à 5 ans...

En conclusion, bien que le rationnel physiopathologique soit fort, il y a un doute sur fraude et il se trouve que l'étude Hygia est en voie de rétraction et qu'elle est introuvable.

Il faut donc confirmer ces résultats et, pour le moment, il n'y a pas de raison de modifier systématiquement la prise de médicaments anti-HTA en favorisant une prise le soir.



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch