

La Chronothérapie de l'HTA: prendre un médicament au bon moment

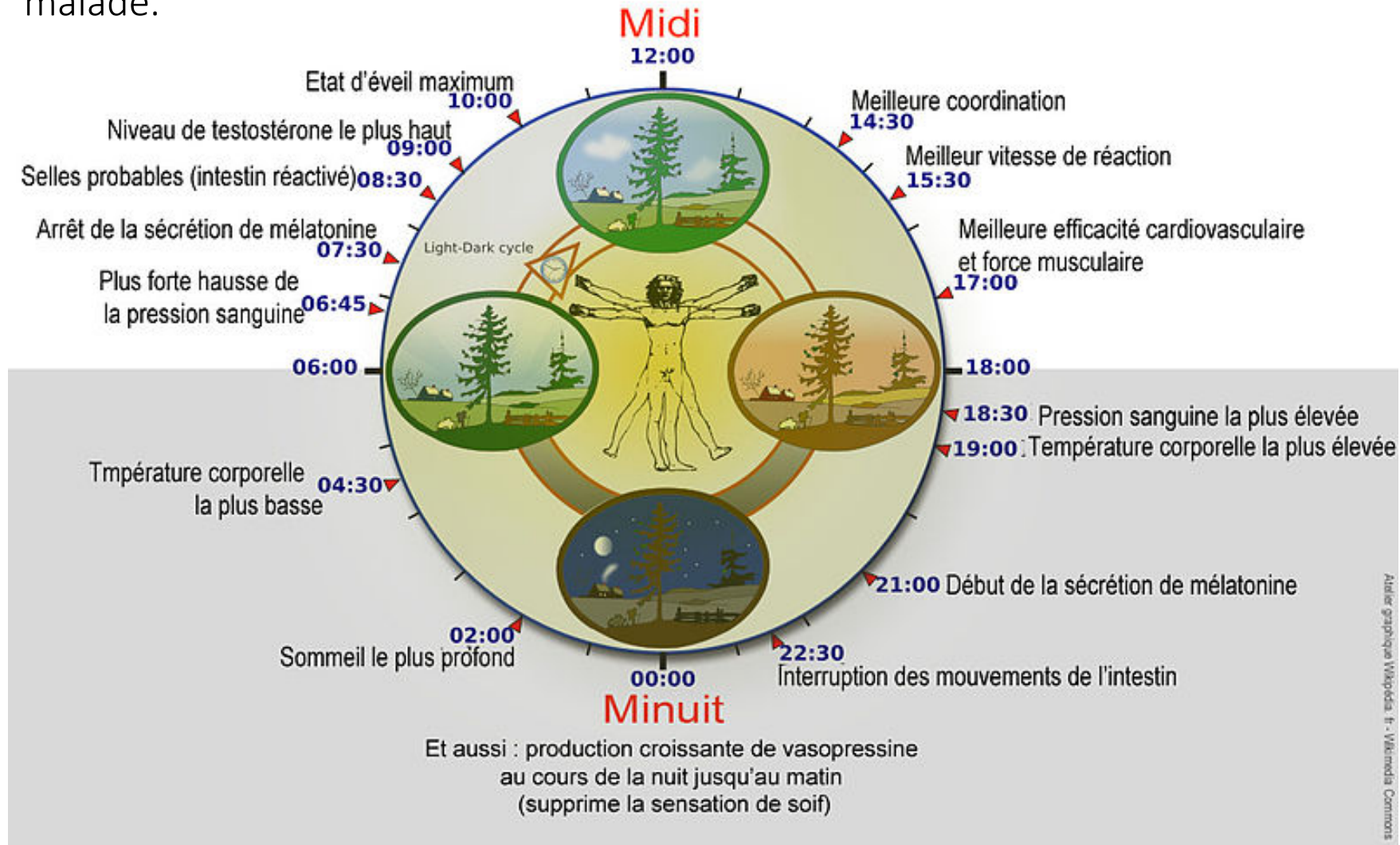
Luc Trudeau, MD, FRCPC
Centre de prévention cardiovasculaire
Hôpital général juif
Assistant-Professeur de médecine
Université McGill, Montréal



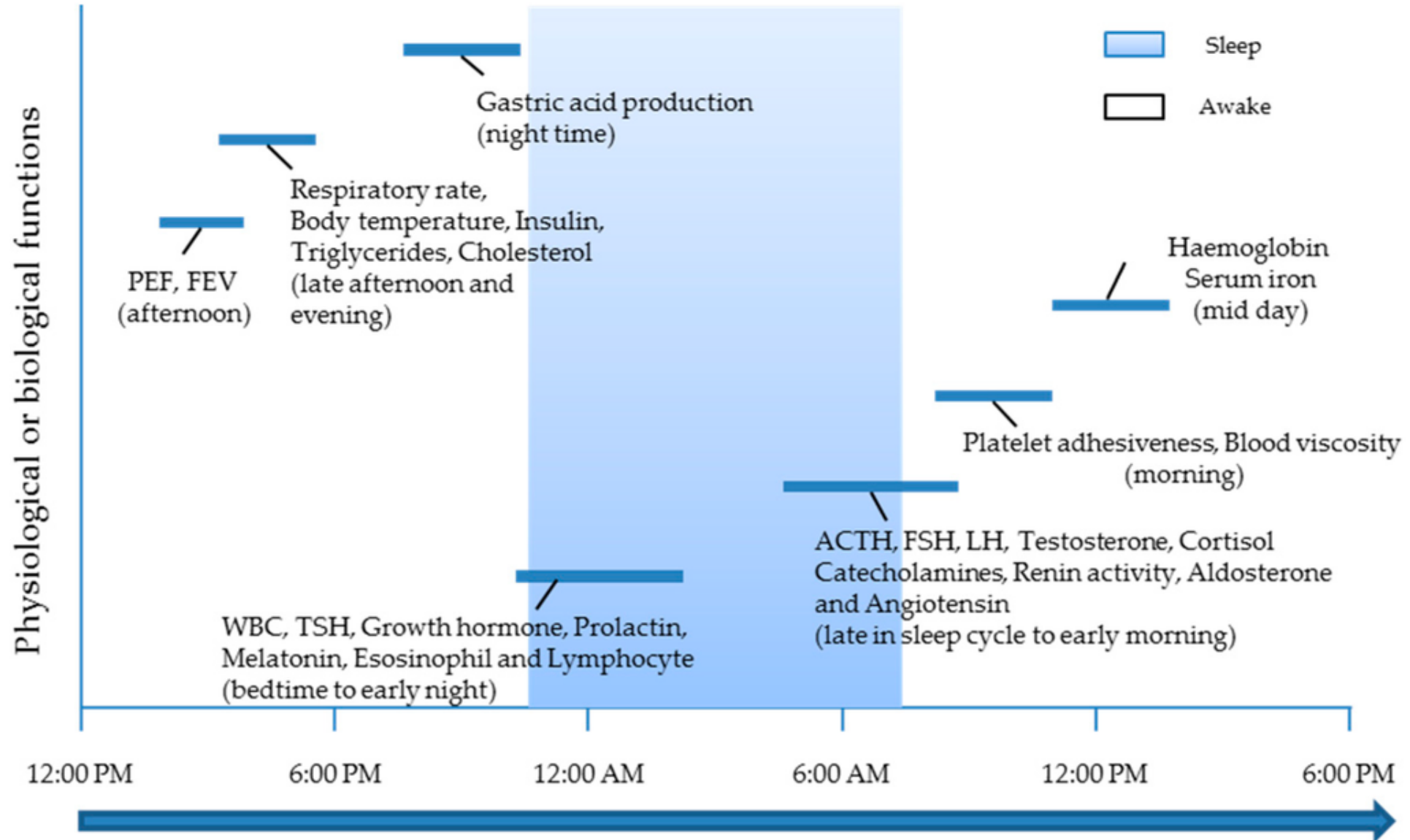
Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

- Recherche: Servier, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim
- Conférencier: Servier, Mylan, Merck, Boehringer-Ingelheim, Valeant, Bayer, Pfizer, Janssen
- Comité avisé: Janssen, Boehringer-Ingelheim, Servier, Valeant, Amgen, Merck, Novartis, Bayer

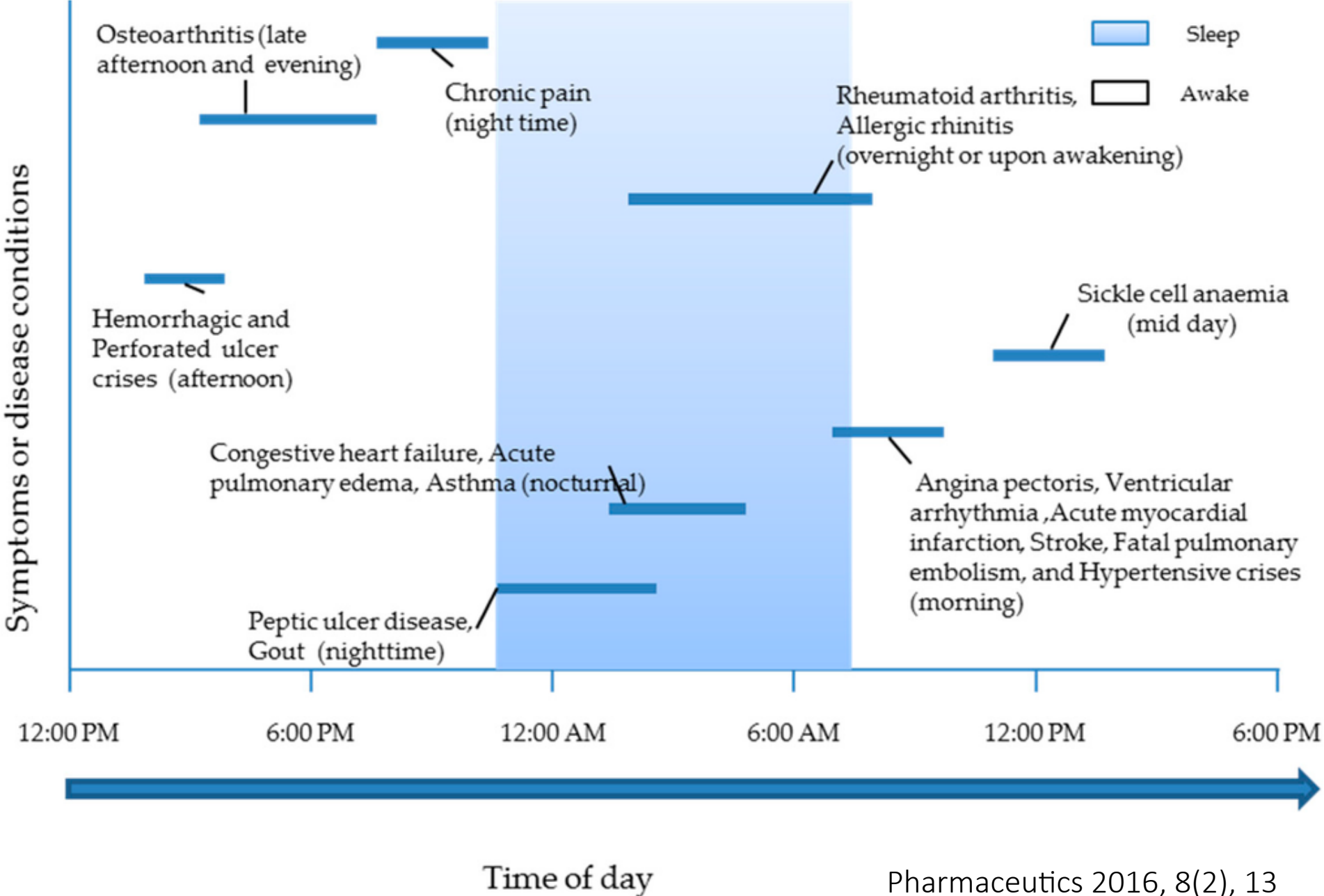
Chronothérapie: discipline récente qui consiste à étudier l'administration de médicaments selon les rythmes biologiques pour améliorer l'efficacité et/ou minimiser les effets indésirables. Le cycle des cellules est influencé par l'heure, le jour, la nuit. Il s'agit d'exploiter ces variations naturelles pour le traitement du malade.



Activation de mécanismes patho-physiologiques

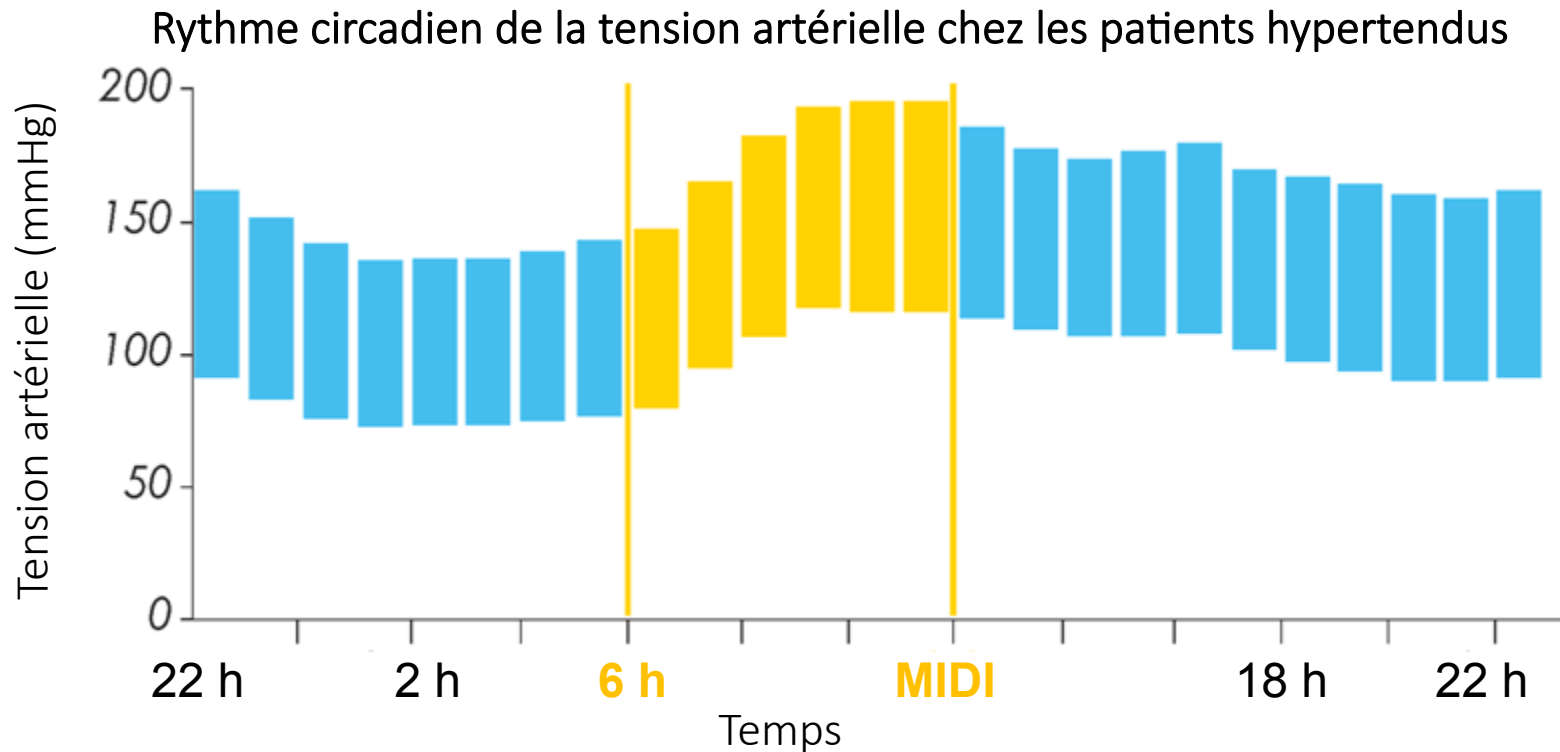


Manifestations maximales de plusieurs conditions médicales



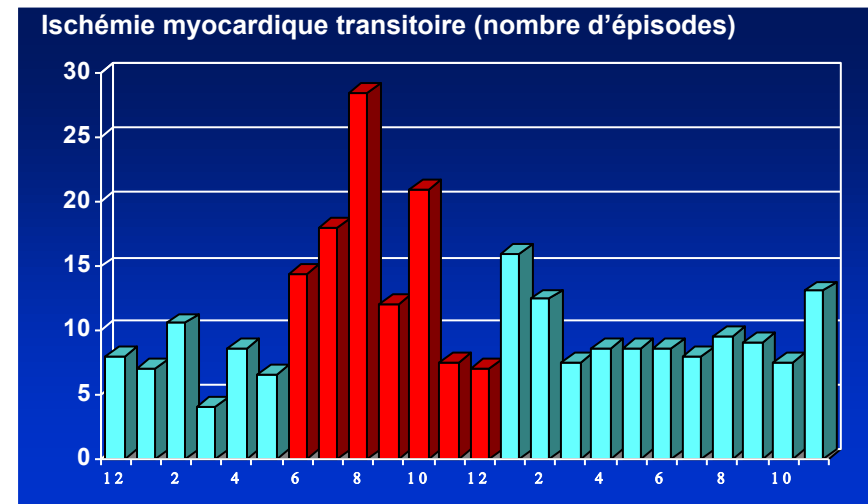
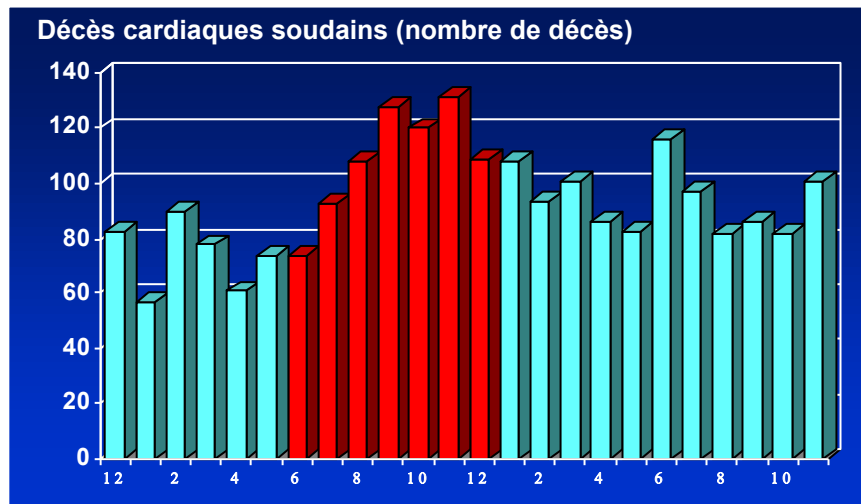
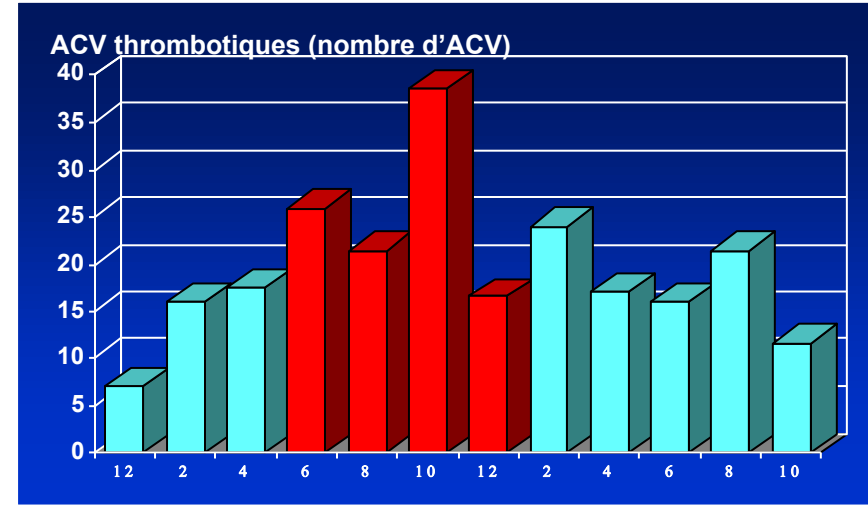
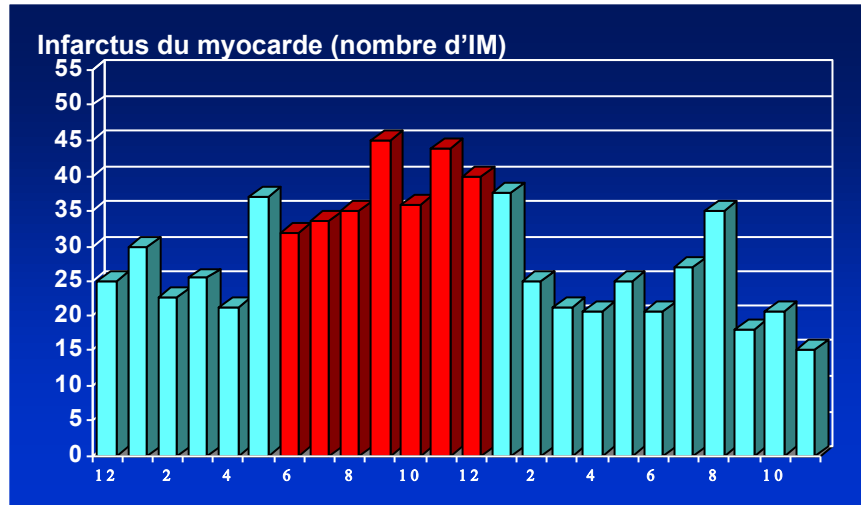
Rythme circadien de la tension artérielle

- Chez les hypertendus, la tension artérielle suit un rythme circadien tel qu'elle atteint un pic matinal entre 6 h et midi.

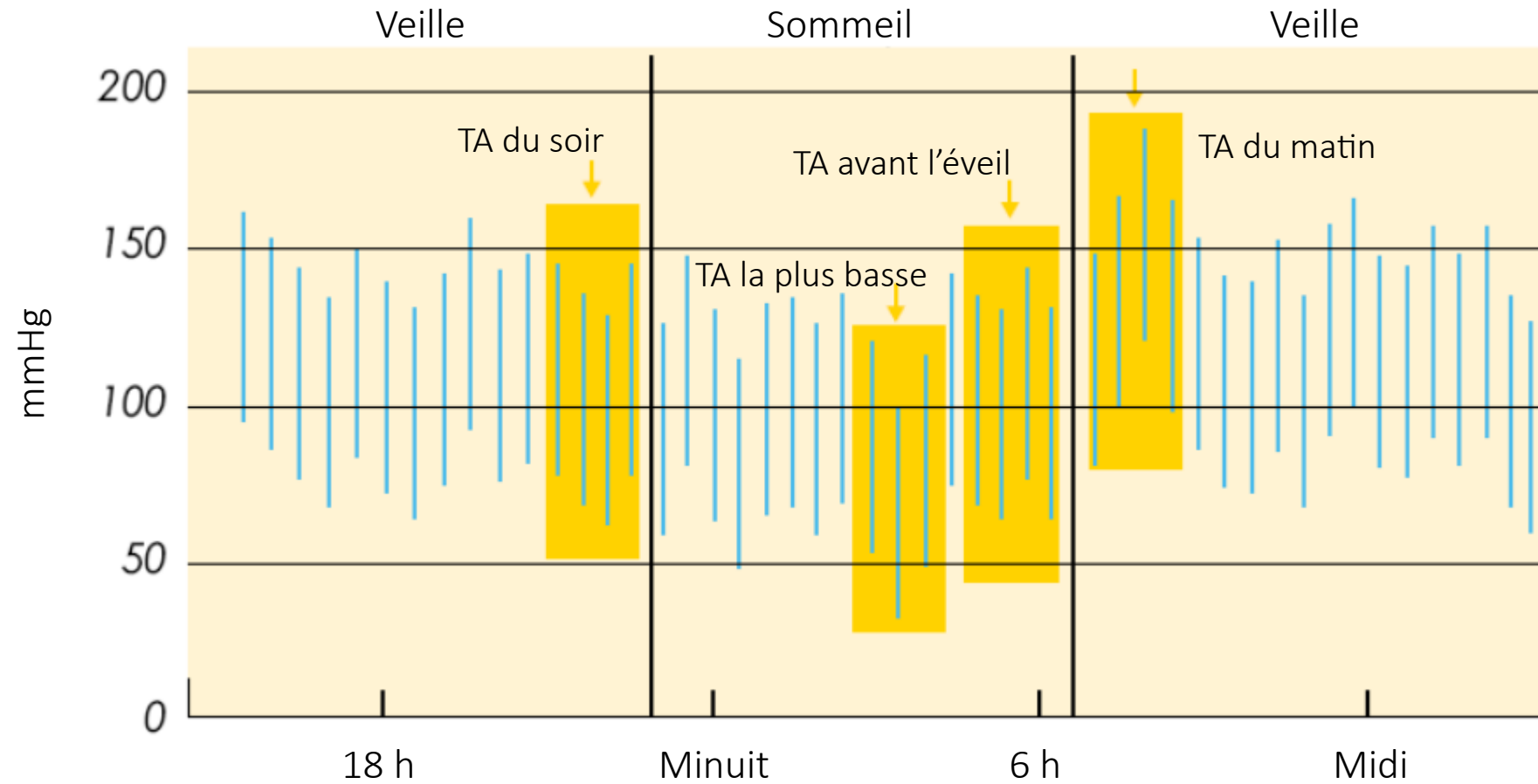


Maîtrise de la tension artérielle durant 24 h

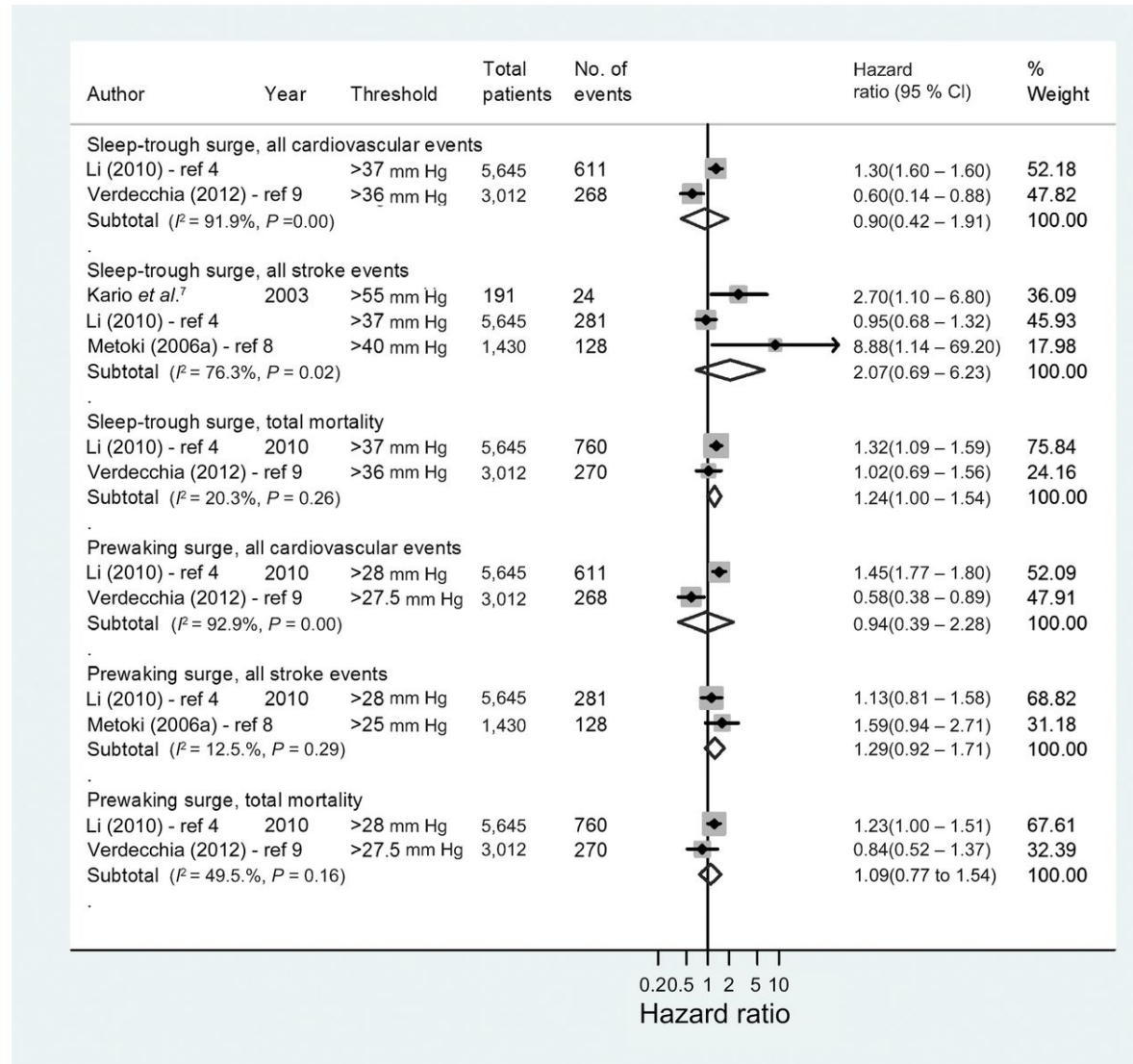
Variations circadiennes pour les maladies cardiovasculaires aiguës



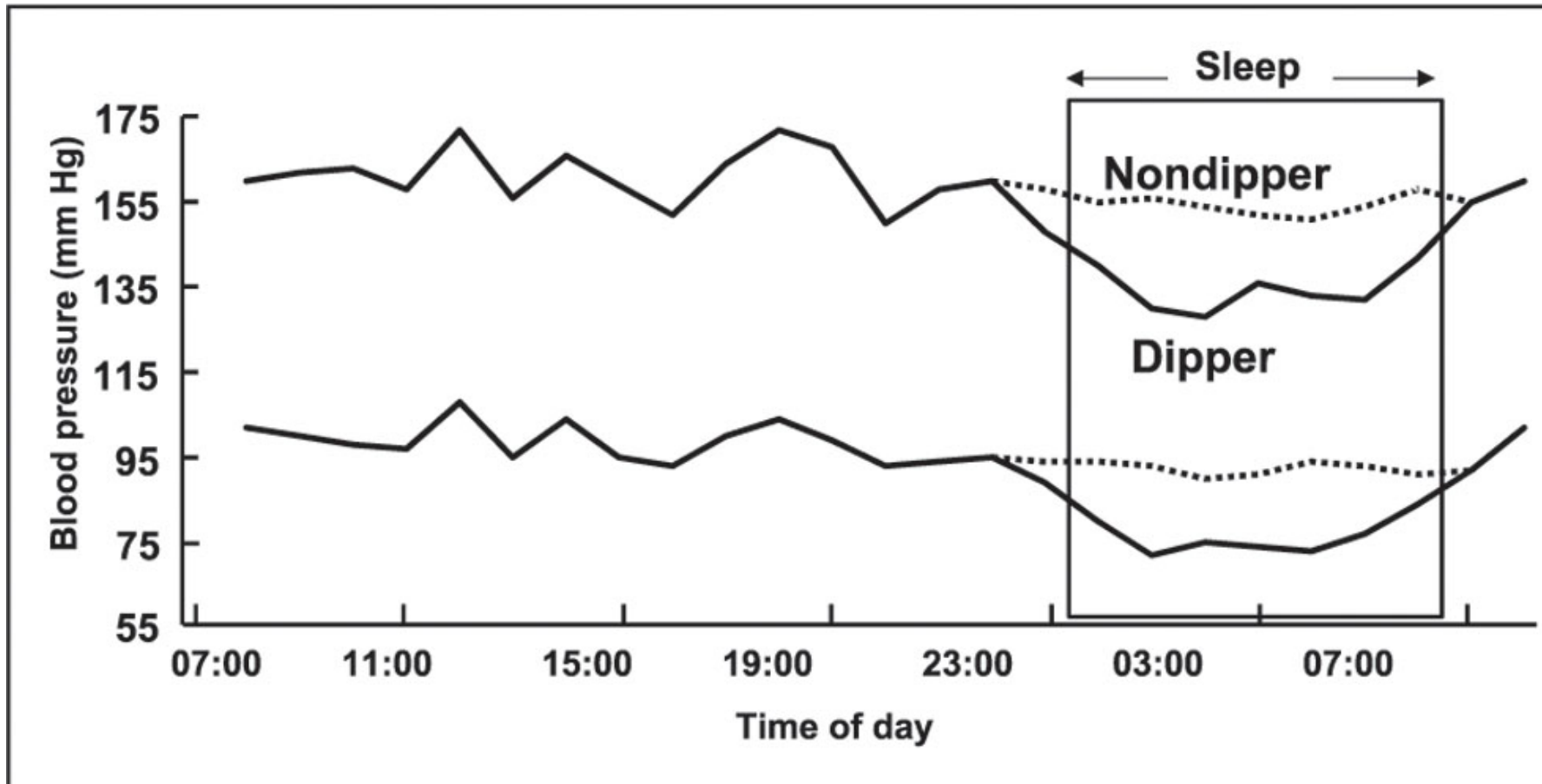
Si vous ne pouviez tenir compte que d'une mesure de la TA sur une période de 24 heures pour prévoir la morbidité cardiovasculaire, laquelle choisiriez-vous?



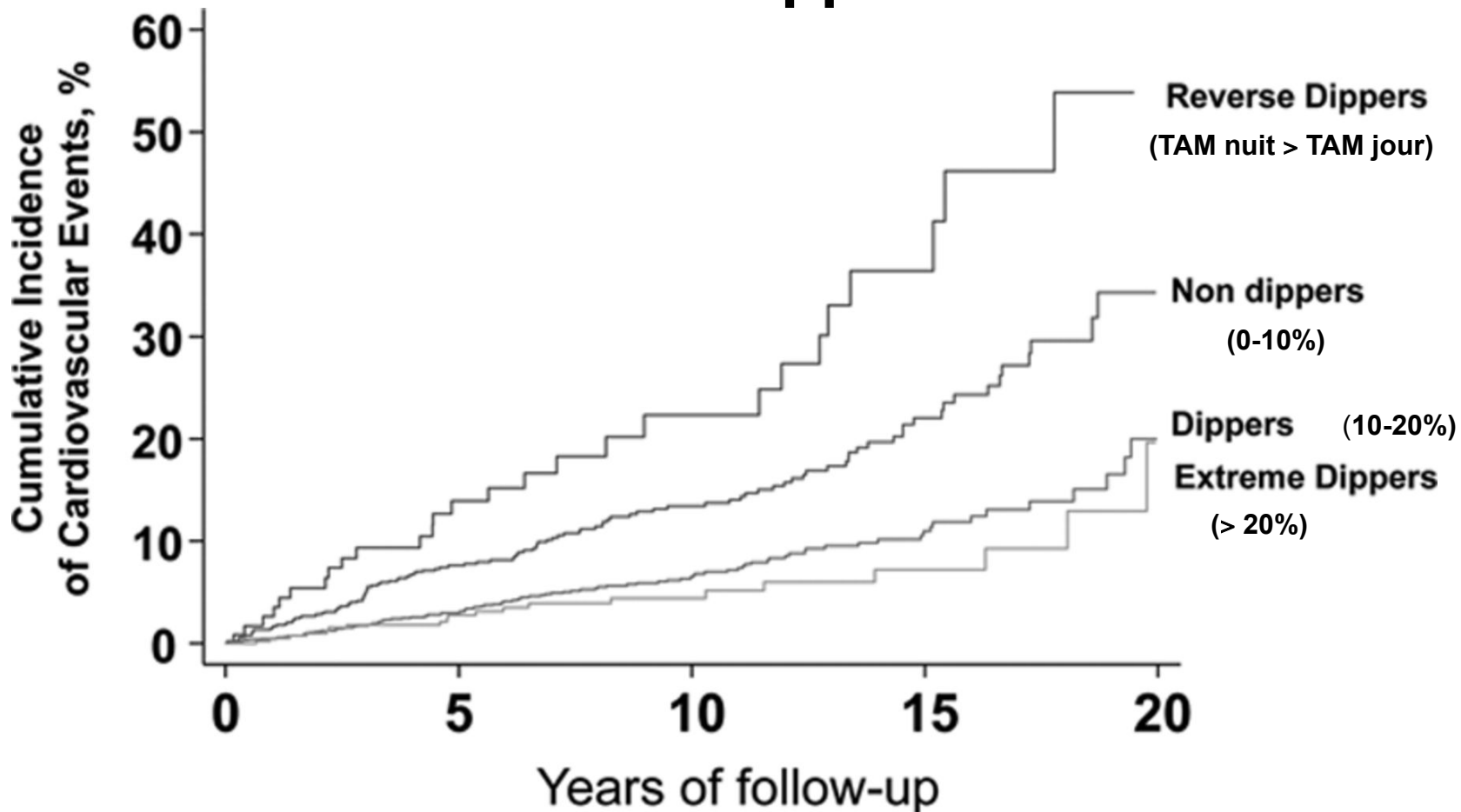
Adjusted hazard ratios (HRs) depicting the risk of cardiovascular morbidity and/or mortality with an exaggerated morning blood pressure surge



Circadian Variation in Blood Pressure: Dipper or Nondipper



Cumulative incidence of cardiovascular events in dippers, nondippers, reverse dippers, and extreme dippers.



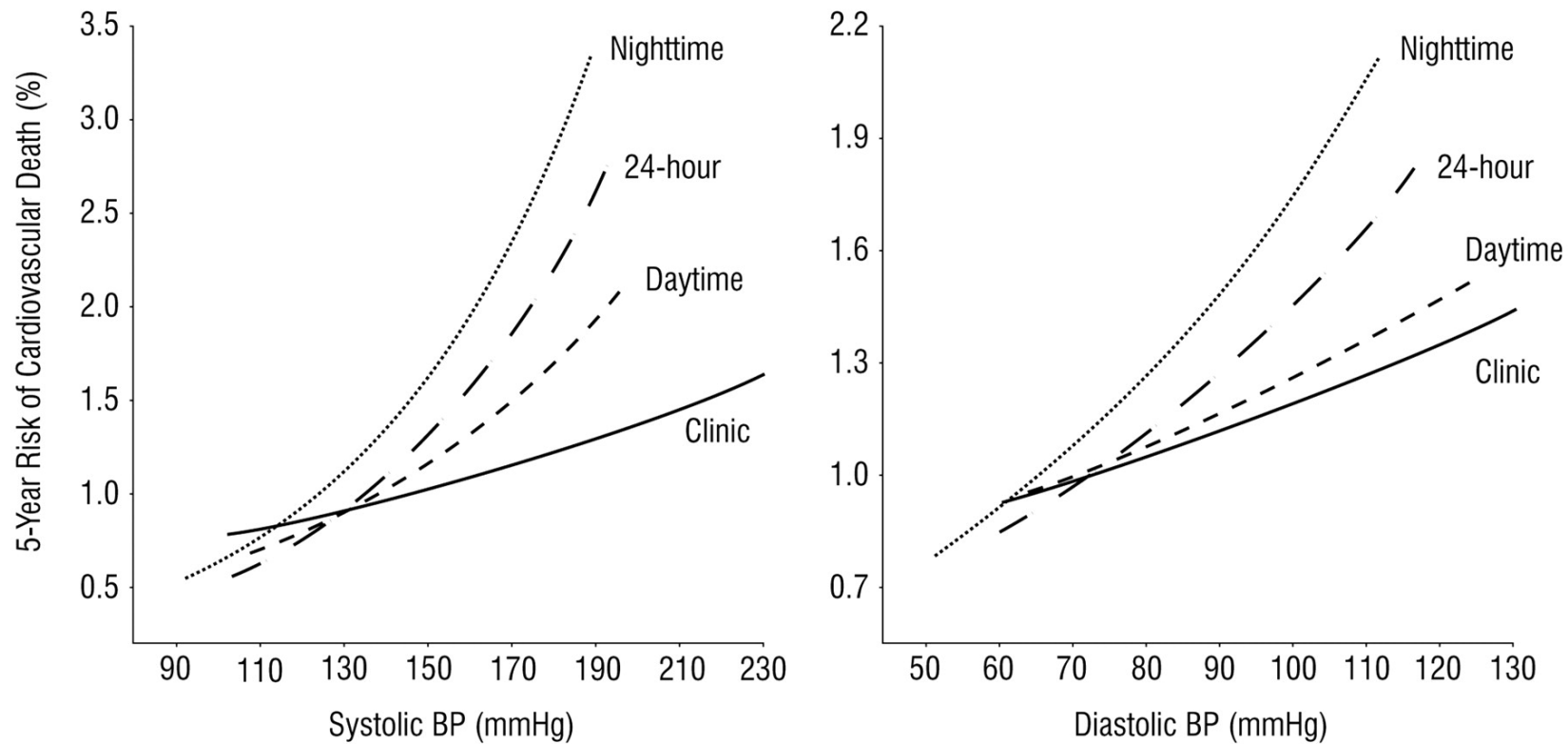
Giuseppe Mancia, and Paolo Verdecchia Circ Res.
2015;116:1034-1045



Quels types de patients sont non-dippers ?

- HTA réfractaire
- IRC
- Diabétiques
- Sédentarité
- Apport élevé en sel
- Tabagisme
- Apnée du sommeil
- Activité neurohormonale anormale
- Antihypertenseurs à courte action

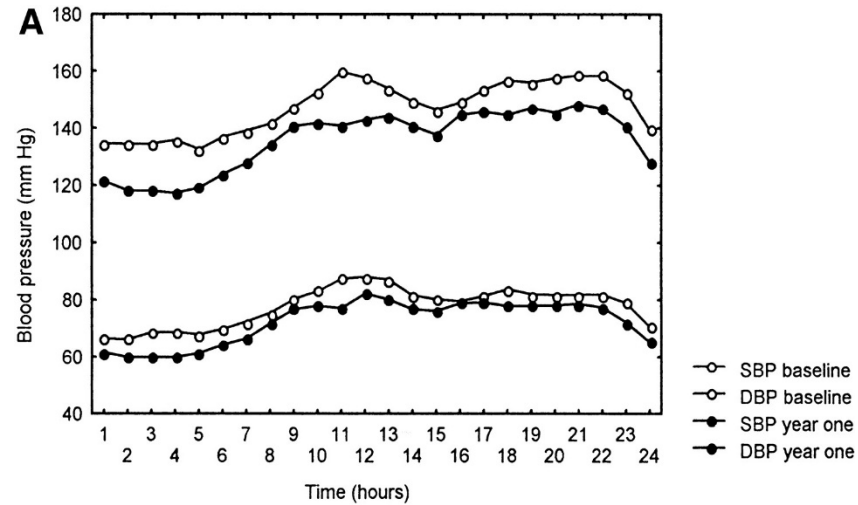
Supériorité de la valeur prédictive de la TA nocturne sur le plan de la mortalité CV



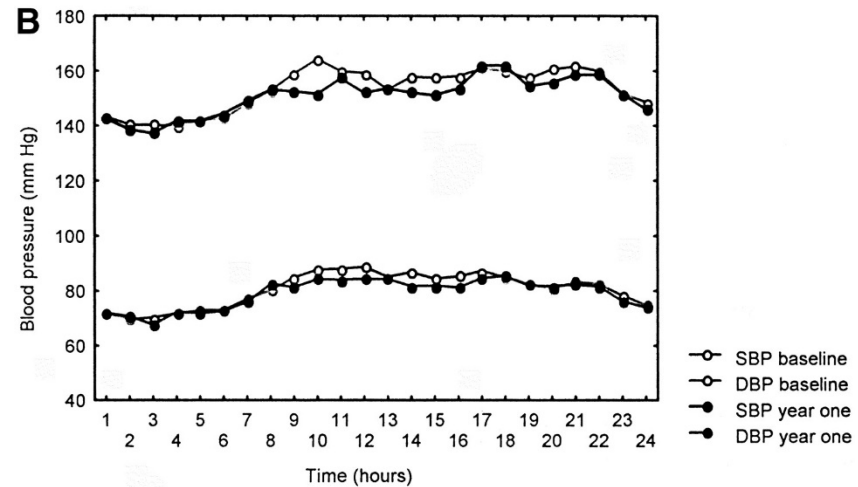
Dolan E et al. Hypertension 2005;46:156-161

Étude HOPE: MAPA de 24 heures au départ et à 1 an

ramipril n=20

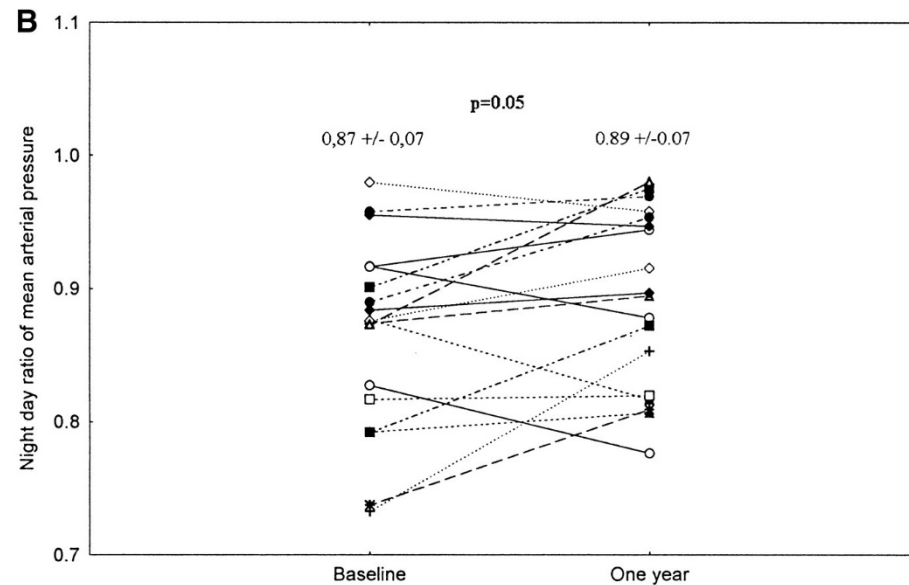
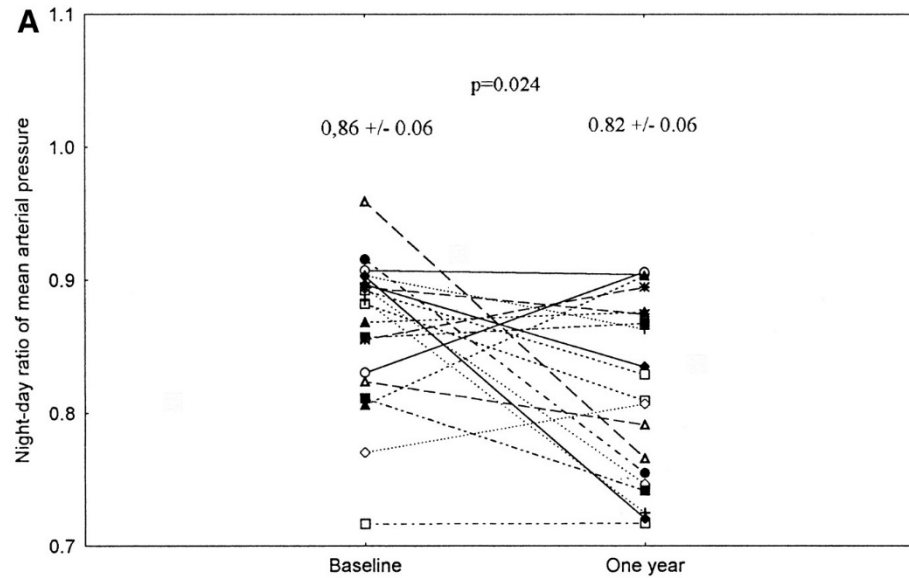


placebo n=18

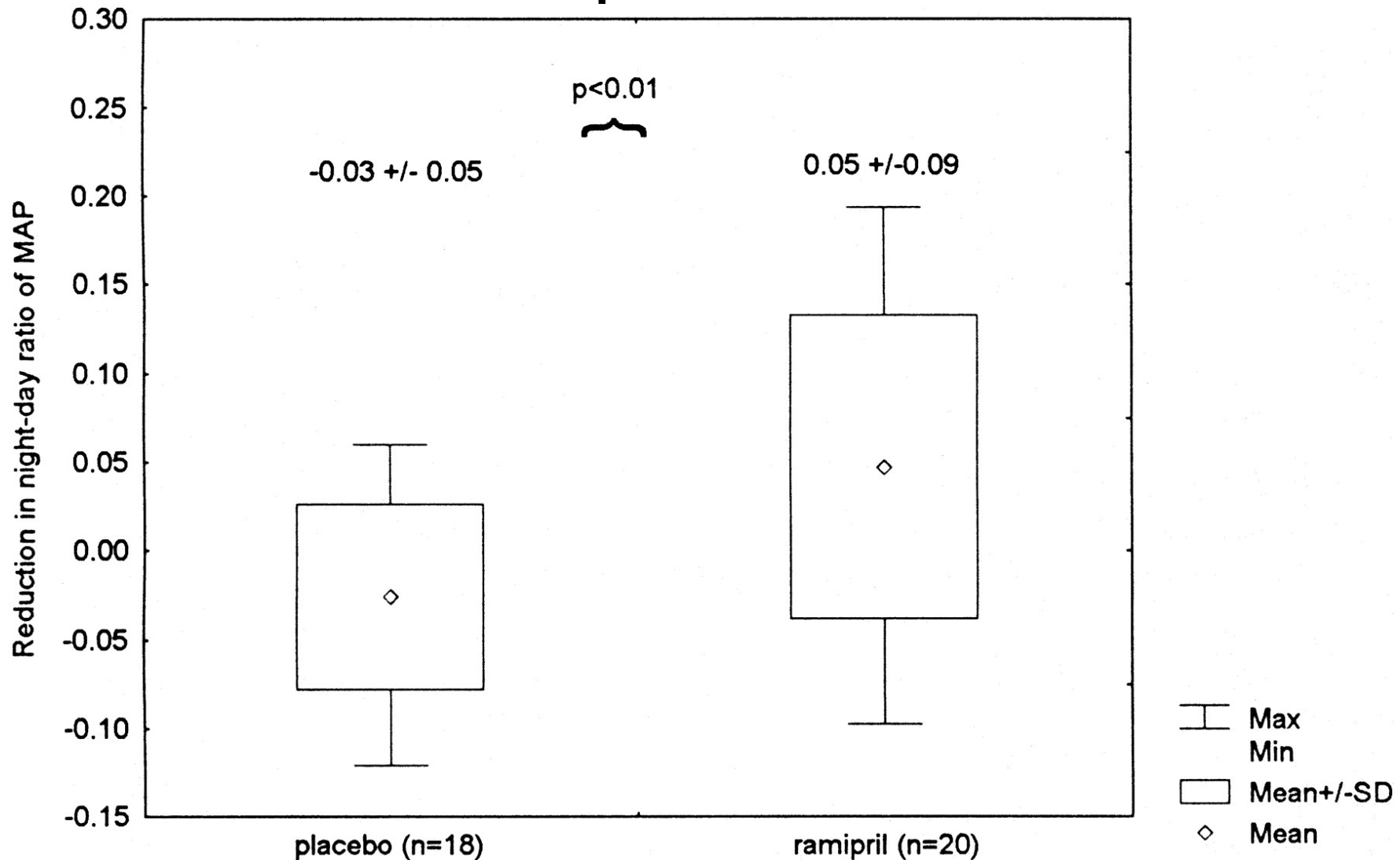


Per Svensson et al. Hypertension. 2001;38:e28-e32

Ratio nuit/jour de la TA moyenne chez les patients randomisés au ramipril et au placebo au départ et à 1 an

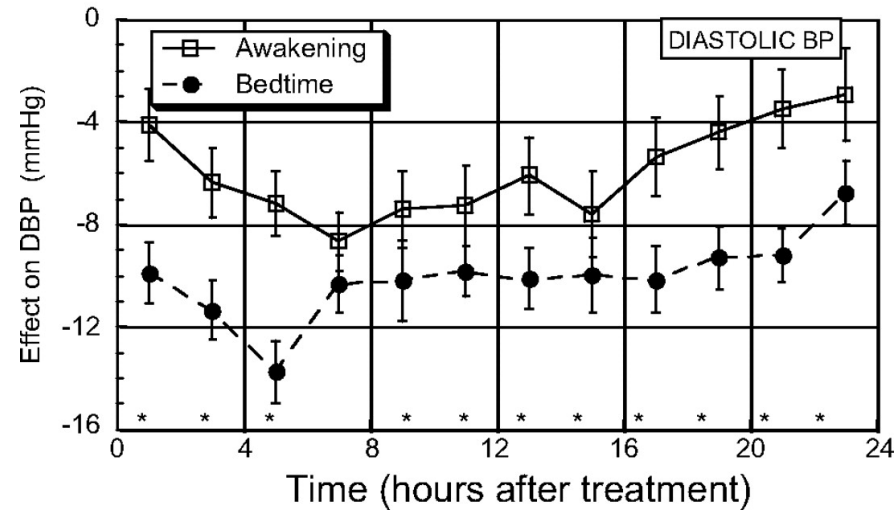
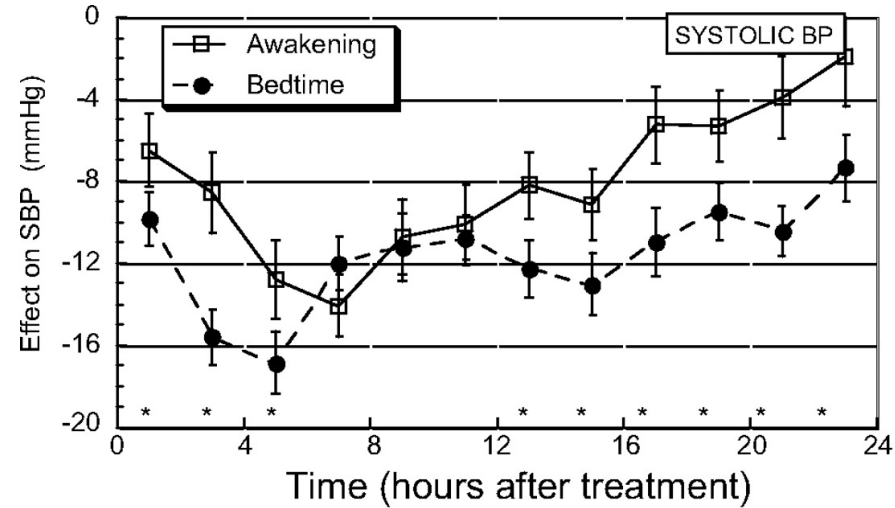


Réduction du ratio nuit/jour de la TA moyenne chez les patients randomisés au ramipril et au placebo au départ et à 1 an



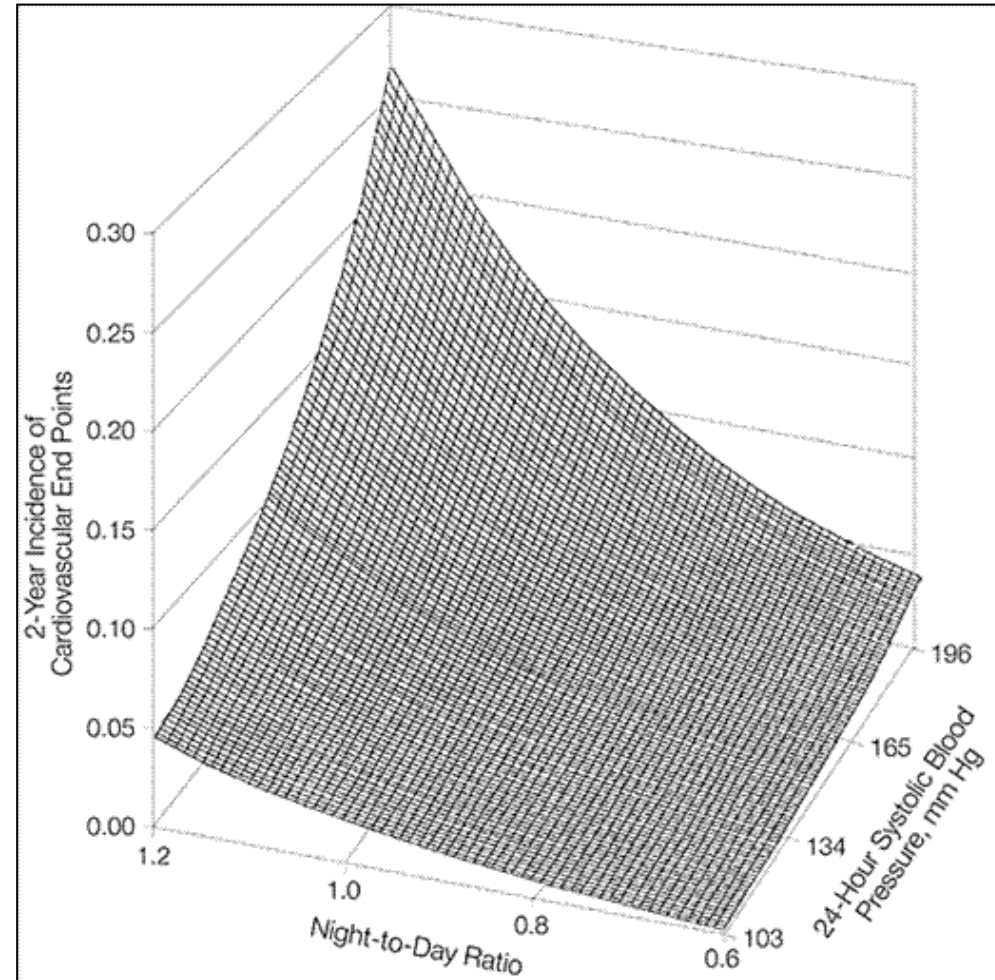
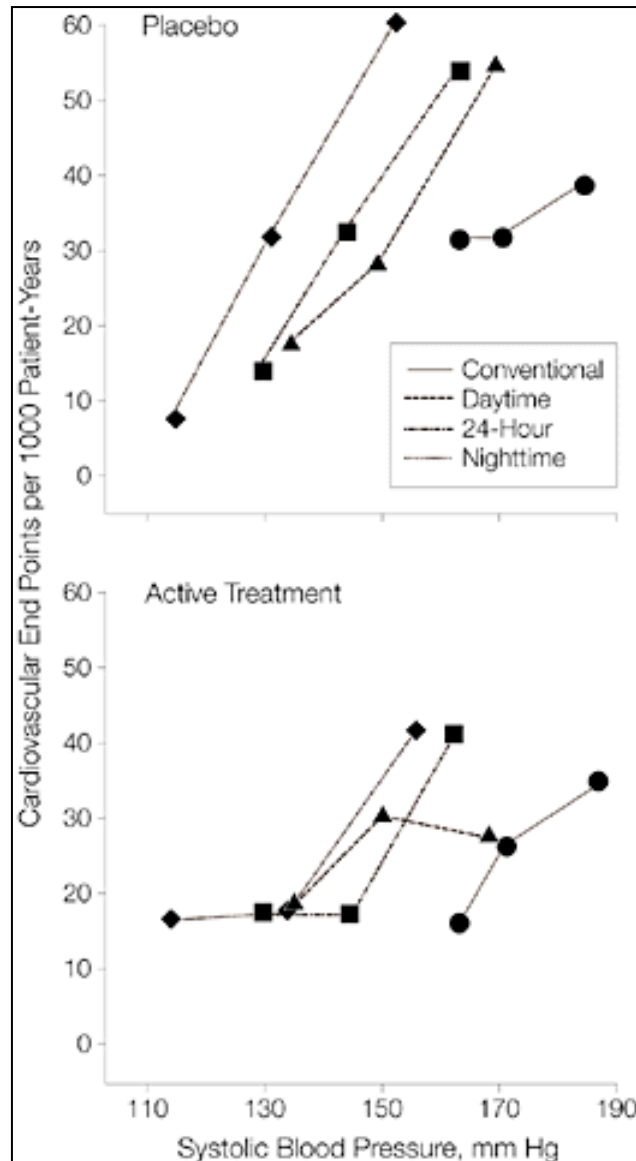
Chronothérapie du ramipril 5mg/jour: évaluation par MAPA de 48 heures. Suivi de 6 semaines

n = 115



Ramón C. Hermida, and Diana E. Ayala Hypertension.
2009;54:40-46

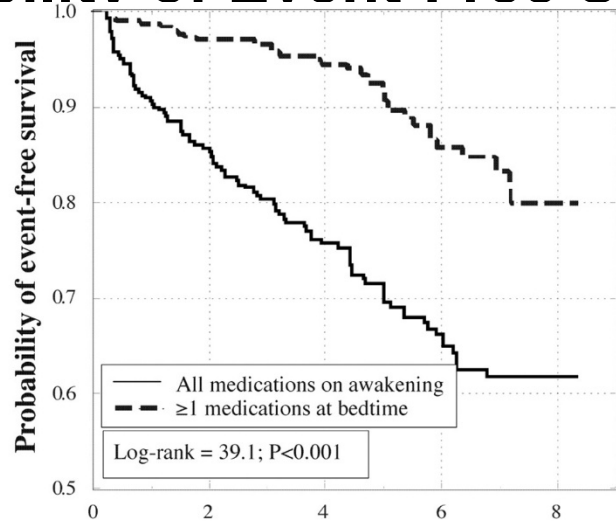
Predicting Cardiovascular Risk Using Conventional vs Ambulatory Blood Pressure in Older Patients With Systolic Hypertension: the SYST-EUR Study



- n = 808
 - TA (jour) = 173/86 (jour)
 - TA (nuit) = 151/84 (nuit)
 ⇒ Différence de 22/2 mmHg

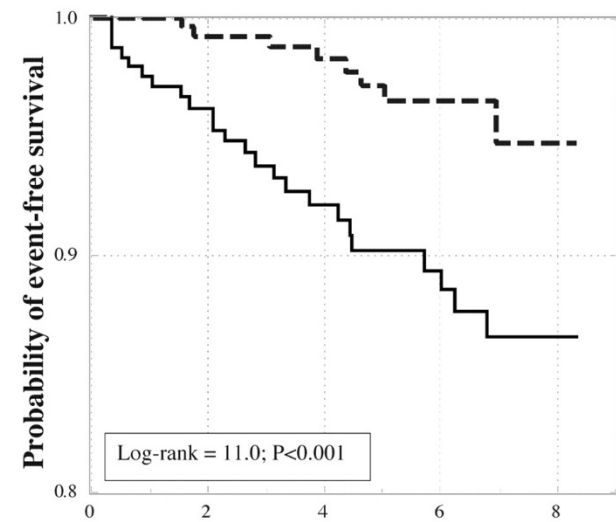
Bedtime Dosing of Antihypertensive Medications Reduces cardiovascular Risk in CKD: Probability of Event-Free Survival

Tous les évènements CV



- n = 661
- TFG < 60 ml/min
- MAPA de 48 hrs
- Suivi = 5.4 ans

Évènements CV majeurs

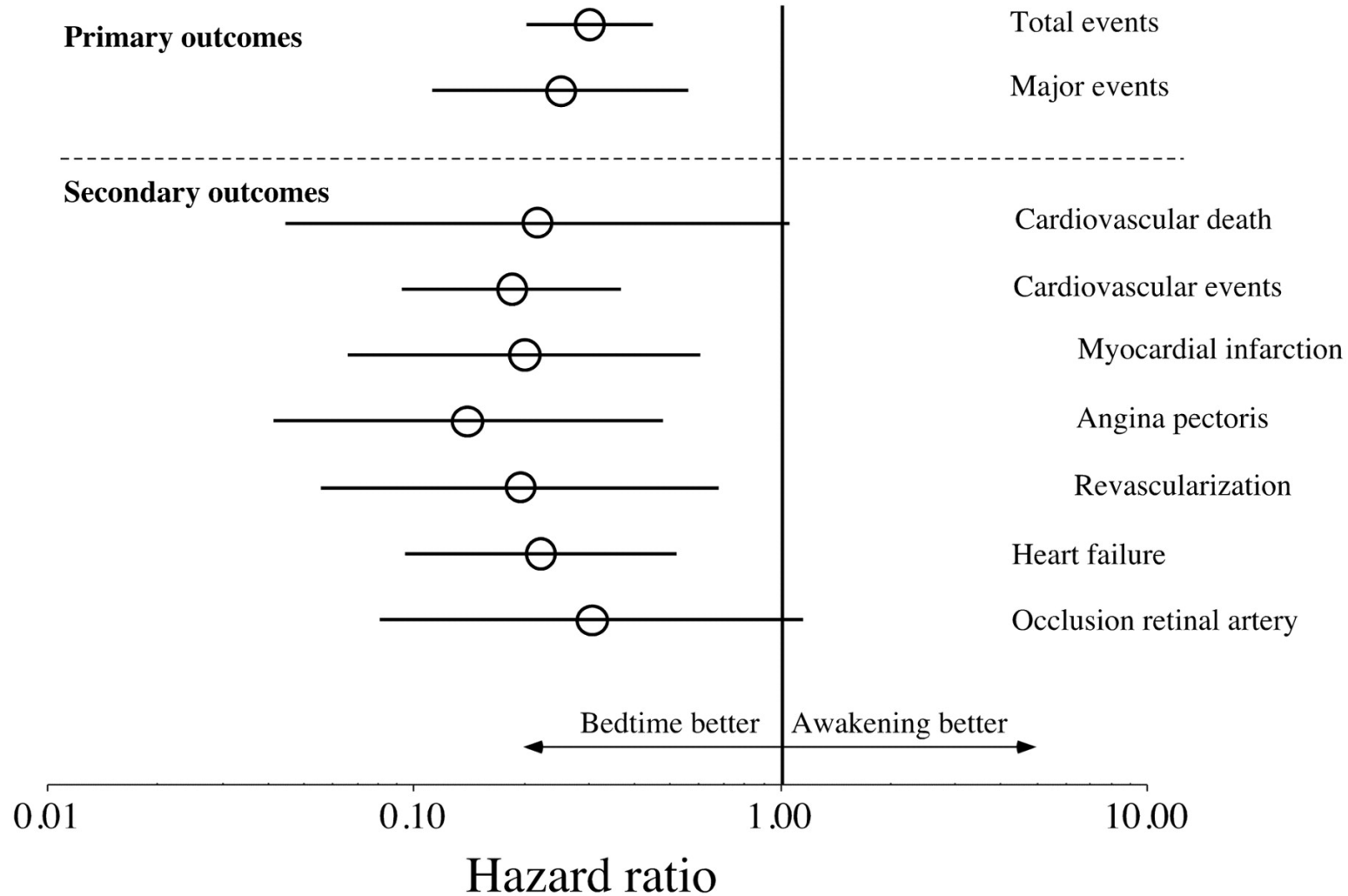


TAS jour (mmHg) p=0.419
 128.3 ± 17.7 (AM)
 129.3 ± 15.2 (HS)
 TAS nuit (mmHg) p<0.001
 122.6 ± 21.3 (AM)
 116.7 ± 16.8 (HS)
 48-hr TAS (mmHg) p=0.384
 126.5 ± 17.8 (AM)
 125.4 ± 15.0 (HS)

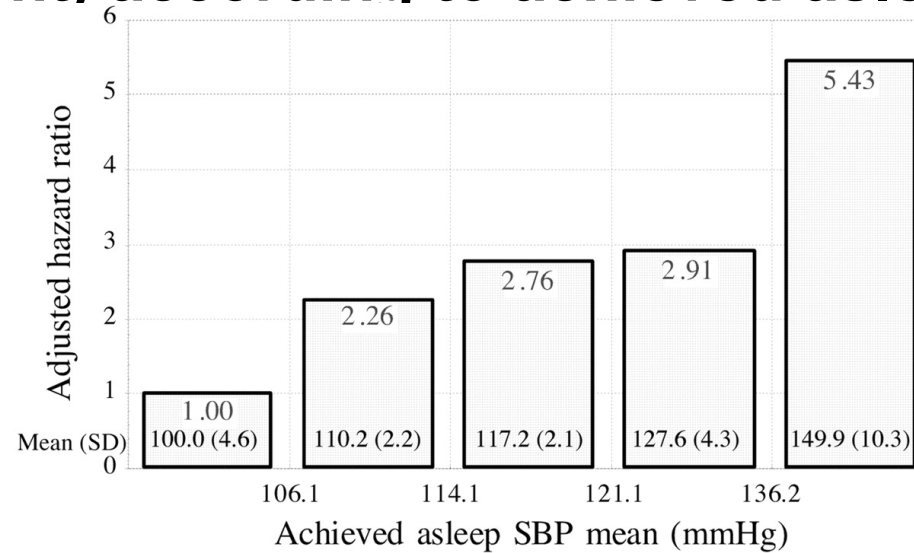
No. at risk	Duration of follow-up (years)			
	0	2	4	6
Awakening	332	264	180	118
Bedtime	329	290	215	131



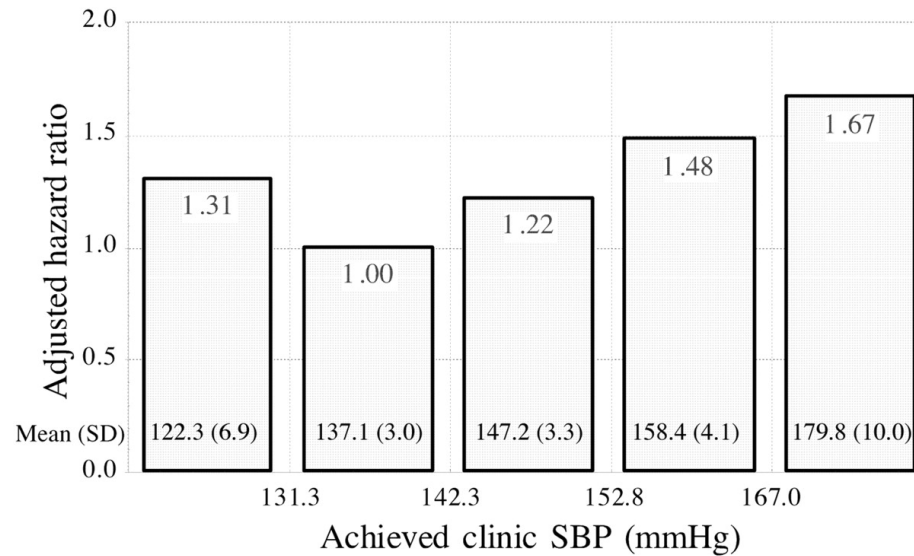
Bedtime Dosing of Antihypertensive Medications Reduces cardiovascular Risk in CKD: Total Events and Hazard Ratio



Hazard ratio of CVD events (adjusted by age, sex, diabetes, and number of hypertension medications used for treatment) according to achieved asleep SBP mean

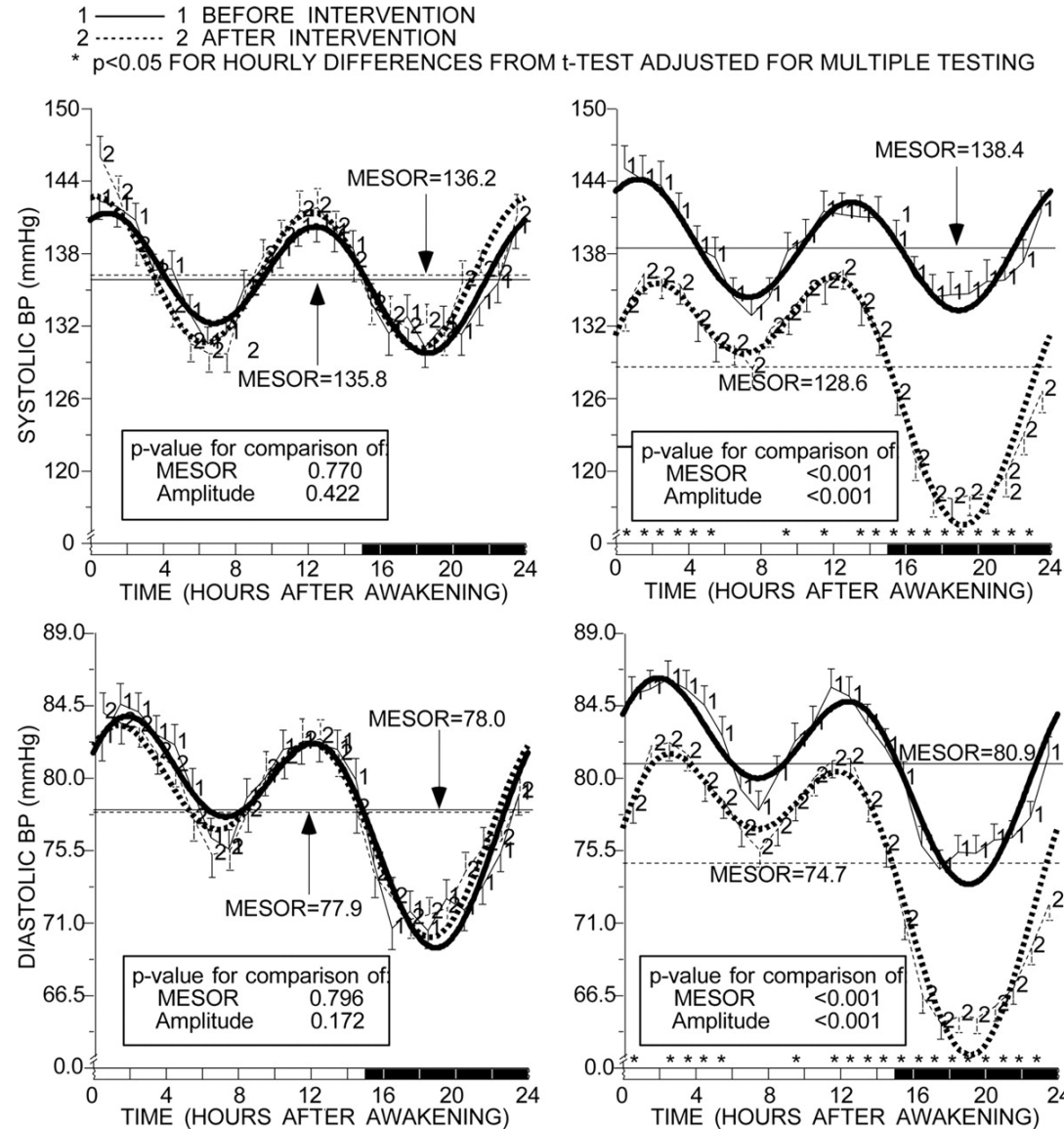


- ↓ 5mm la nuit ⇒
 ↓ 14% évèn. CV
 - ↓ supplémentaire
 de l'albuminurie
 (26.9% vs 15.6%)

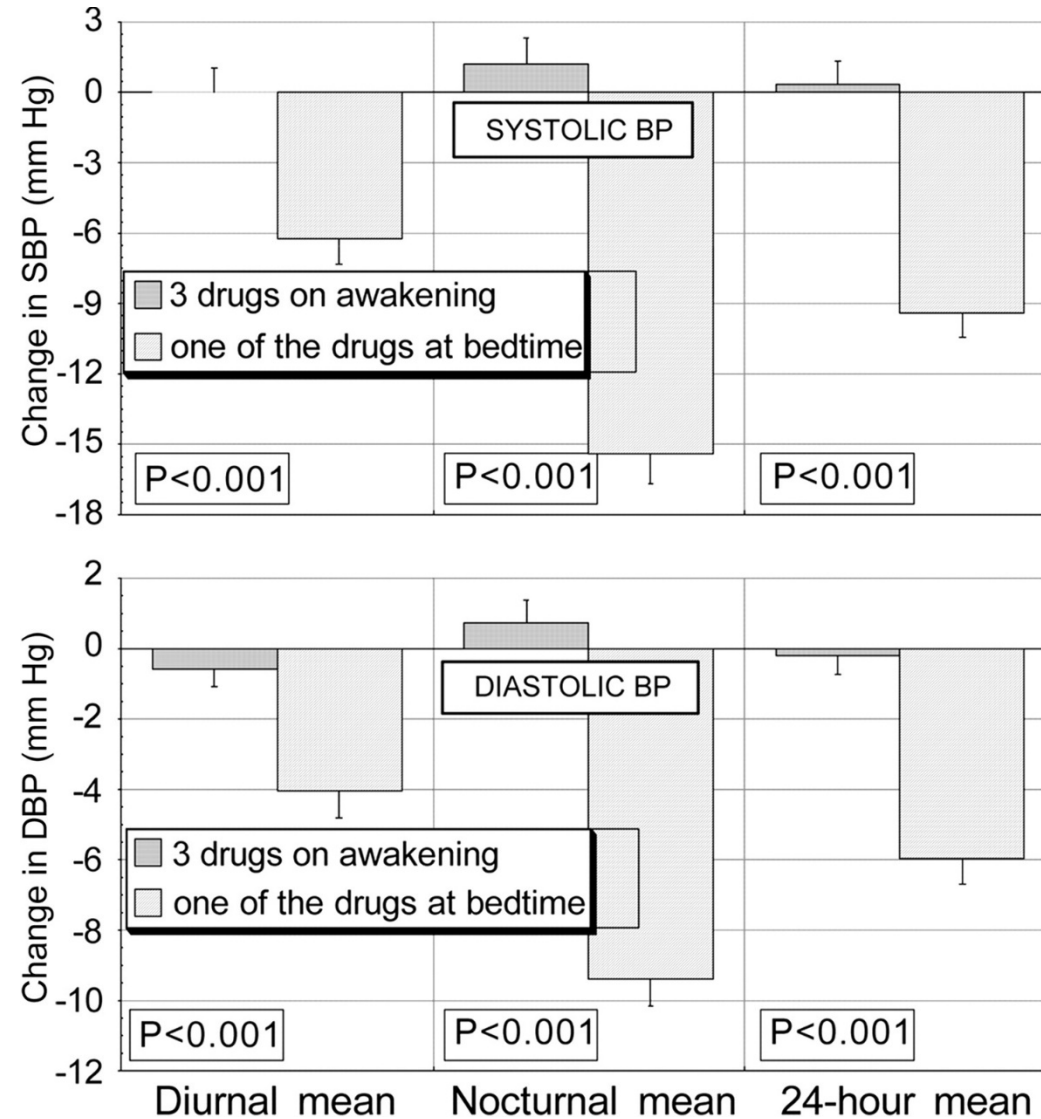


Chronotherapy for Blood Pressure Control in Resistant Hypertension: 24-hour ABPM pattern

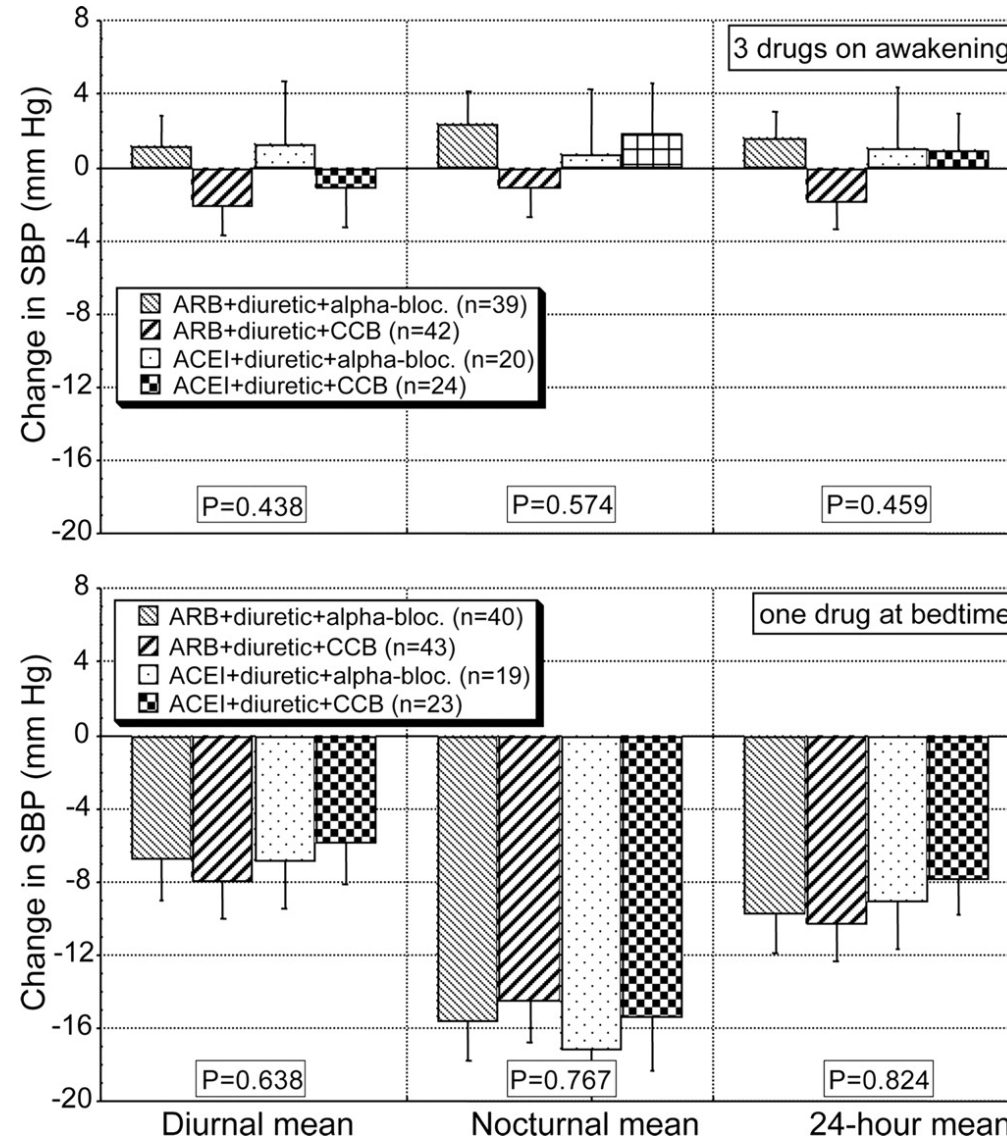
n = 250 (sur 3 médicaments)



Resistant Hypertension: BP changes for diurnal, nocturnal and 24-hr mean SBP and DBP: 3 drugs versus 2 drugs in am + 1 drug at bedtime after 3 months



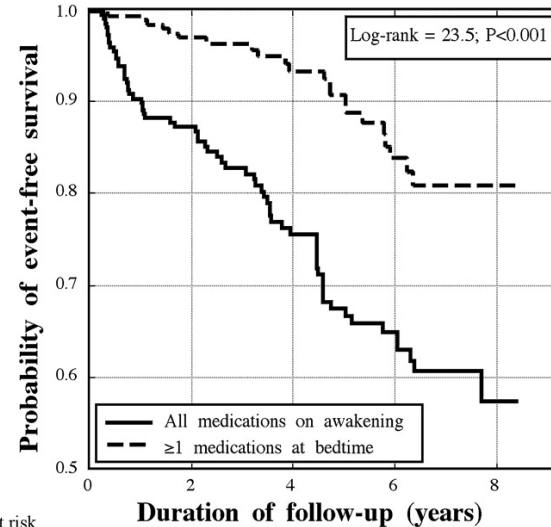
Resistant Hypertension: BP changes for diurnal, nocturnal and 24-hr mean SBP and DBP: 3 drugs versus 2 drugs in am + 1 drug at bedtime after 3 months according to baseline drug combination



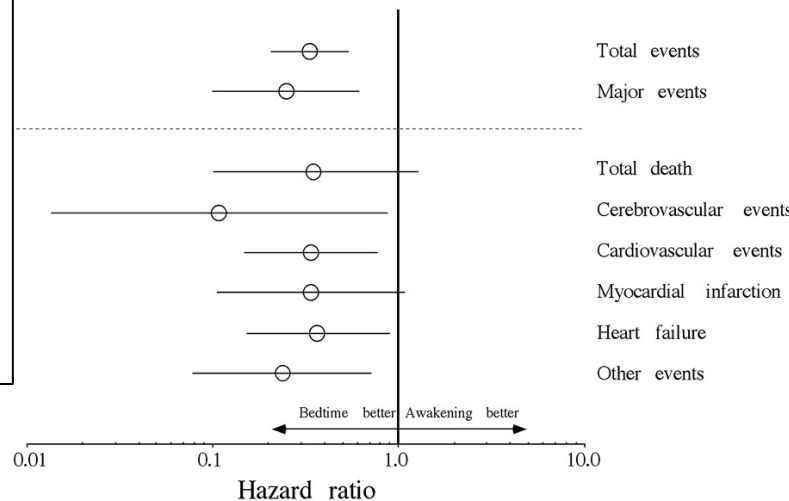
Influence of Time of Day of Blood Pressure–Lowering Treatment on Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes patients ingesting either all their blood pressure–lowering medications upon awakening or ≥ 1 medications at bedtime

Survie sans évènement CV

TAS jour (mmHg) $p=0.861$
 127.1 \pm 17.8 (AM)
 126.8 \pm 14.6 (HS)
 TAS nuit (mmHg) $p<0.001$
 122.4 \pm 21.8 (AM)
 115.0 \pm 17.1 (HS)
 TAS 48-hr (mmHg) $p=0.097$
 125.5 \pm 18.3 (AM)
 122.8 \pm 15.0 (HS)

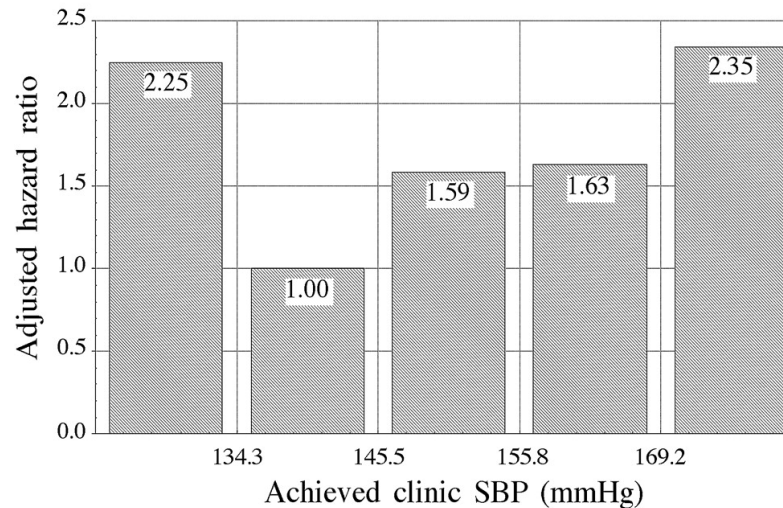
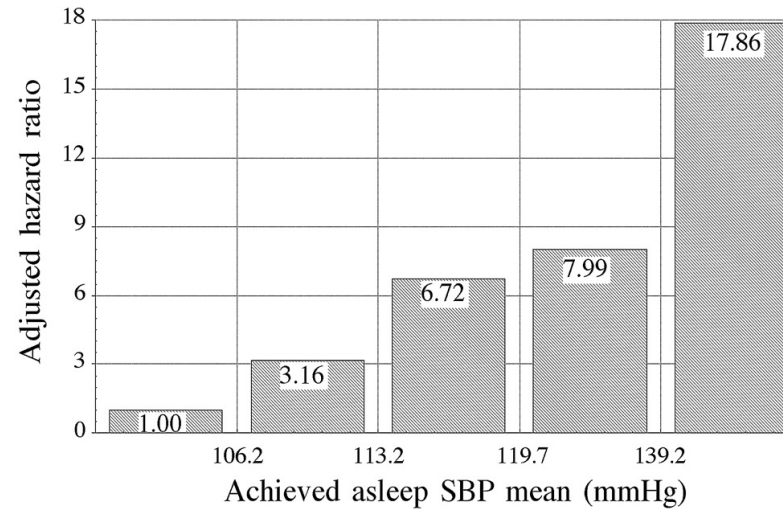


No. at risk	0	2	4	6	8
Awakening	232	198	119	76	
Bedtime	216	206	124	77	



- n = 448
 - suivi = 5.4 ans

Hazard ratio of CVD events (adjusted by age, sex, and number of hypertension medications used for treatment) as a function of achieved asleep SBP mean (top) and daytime clinic SBP (bottom) at the time of the last ABPM evaluation

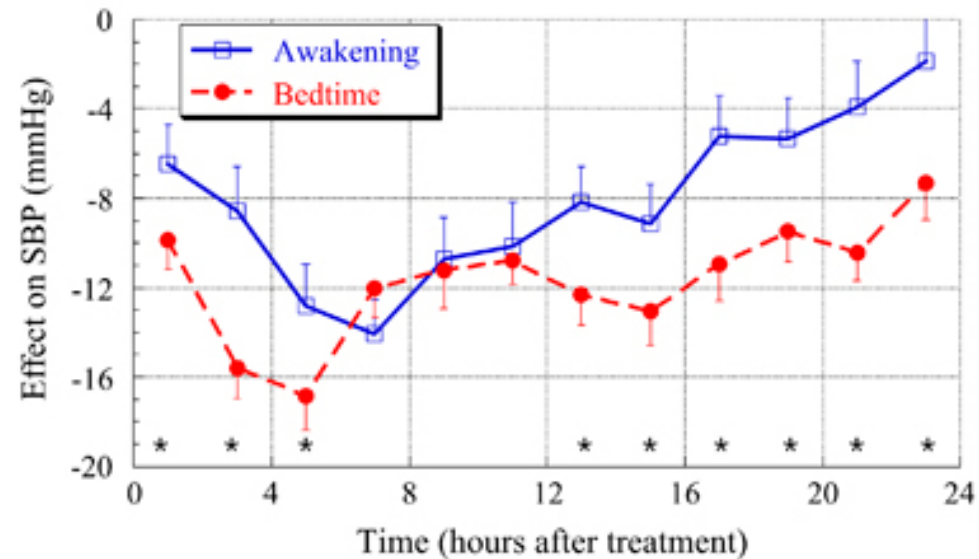
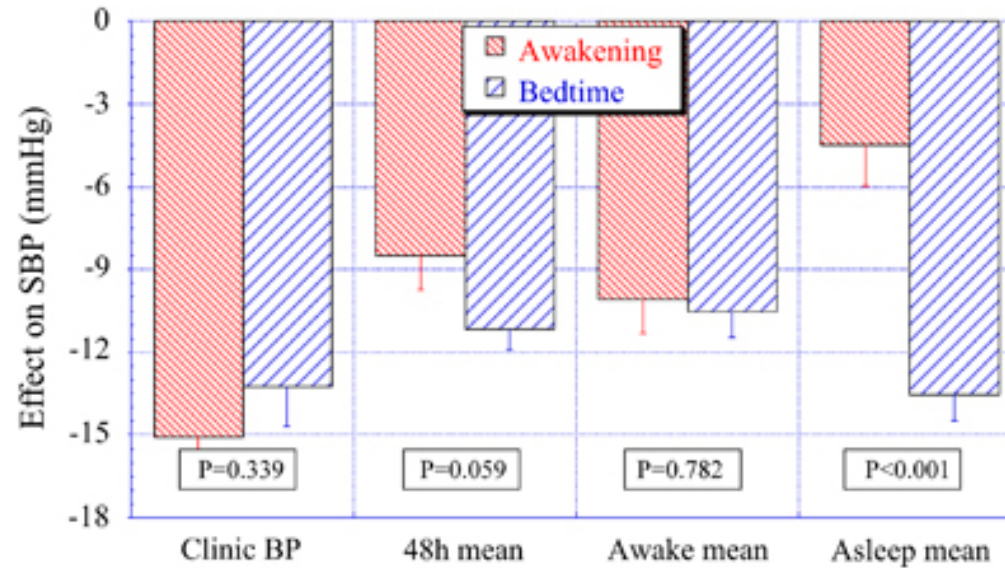


Chronothérapie avec des médicaments habituelles améliore le contrôle de la TA

Medication	Dose, mg	No. of patients	Treatment-time reduction in awake SBP/DBP mean		Treatment-time reduction in asleep SBP/DBP mean		Treatment-time effect on sleep-time relative SBP/DBP decline	
			Awakening R_x	Bedtime R_x	Awakening R_x	Bedtime R_x	Awakening R_x	Bedtime R_x
<i>ACEI</i>								
Ramipril	5	115	-10.1/-6.9	-10.5/-9.0	-4.5/-4.1	-13.5/-11.5*	-3.3/-1.8	3.4/4.9*
Spirapril	6	165	-9.9/-8.0	-8.5/-5.7	-5.7/-4.6	-12.8/-8.6*	-2.5/-2.7	4.1/4.5*
<i>ARB</i>								
Valsartan	160	559	-13.4/-9.4	-14.1/-10.5	-12.4/-8.9	-18.4/-12.6	0.3/1.0*	4.5/4.8*
Olmесartan	20-40	203	-14.8/-10.9	-14.5/-10.4	-11.6/-8.3	-16.4/-12.0	-1.1/-0.8*	3.0/4.4*
Telmisartan	80	215	-11.7/-8.8	-11.3/-8.2	-8.3/-6.4	-13.8/-9.7	-1.6/-1.0*	3.1/3.9*
<i>CCB</i>								
Amlodipine	5	194	-10.2/-7.7	-11.8/-7.2	-9.6/-5.5	-11.2/-6.7	0.1/-1.6	0.2/0.7‡
Nifedipine GITS	30	238	-9.4/-6.3	-12.8/-7.7‡	-7.5/-5.1	-12.8/-7.8	-0.7/-0.2*	1.0/1.5‡
<i>β-Blocker</i>								
Nebivolol	5	173	-14.7/-12.4	-13.4/-10.9	-7.9/-7.4	-10.2/-8.1	-3.6/-3.0	-1.2/-1.4‡
<i>Diuretic</i>								
Torasemide	5	113	-7.3/-3.7	-15.6/-9.9*	-4.3/-2.5	-12.5/-8.0*	-1.6/-0.7	-1.3/-0.2
<i>α-Blocker</i>								
Doxazosin GITS	4	91	-3.5/-3.4	-5.6/-4.7	0.3/-0.8	-6.1/-5.7†	-2.6/-2.6	0.5/1.7‡
<i>Combination R_x</i>								
Valsartan/amlodipine	160/5	203	-18.3/-14.5	-22.6/-12.7	-14.4/-10.1	-28.1/-14.7*	-1.3/-2.1	5.5/5.2*
Valsartan/hydrochlorothiazide	160/12.5	204	-17.4/-11.5	-16.7/-11.4	-16.0/-12.0	-20.1/-13.6‡	0.5/2.4	3.9/4.7*

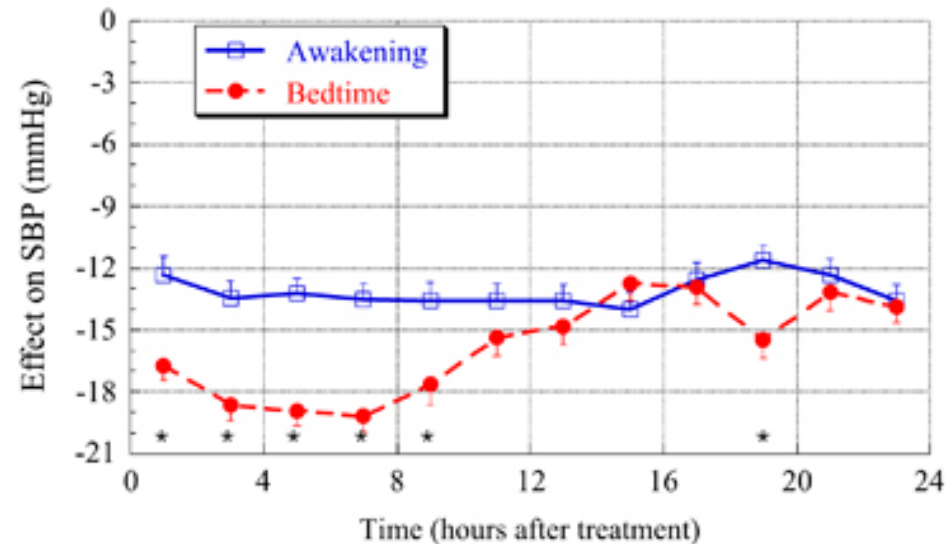
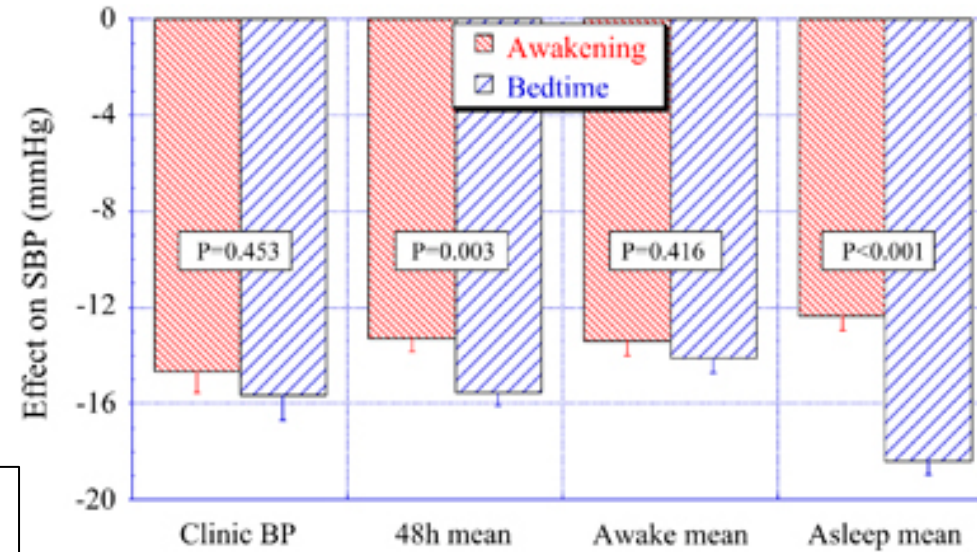
MAPA de 48 heures: prise le matin ou au coucher du ramipril. Comparatif avec la TA au bureau.

n = 115
Durée = 6 semaines



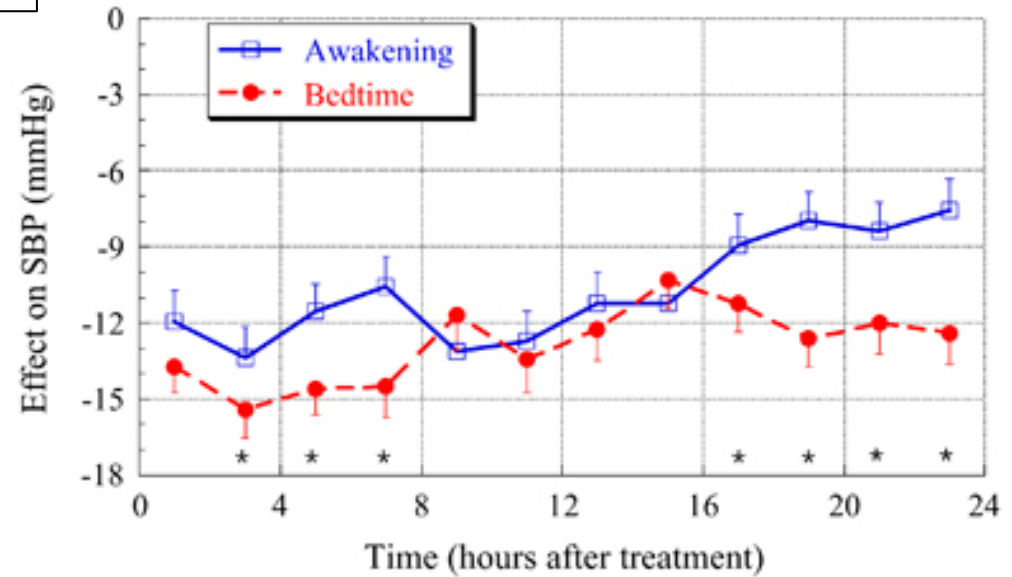
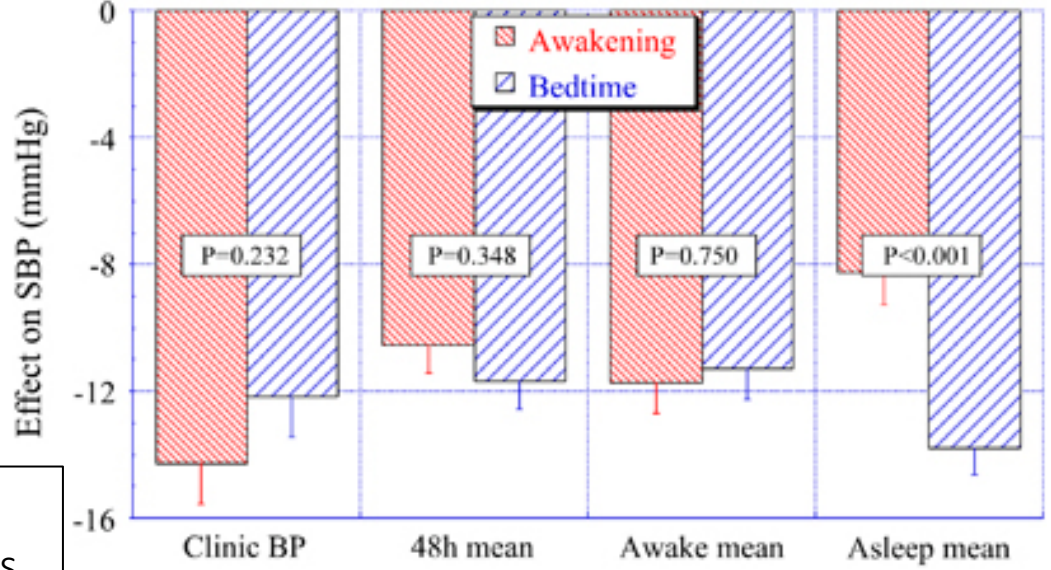
MAPA de 48 heures: prise le matin ou au coucher du valsartan. Comparatif avec la TA au bureau.

n = 559
Durée = 12 semaines



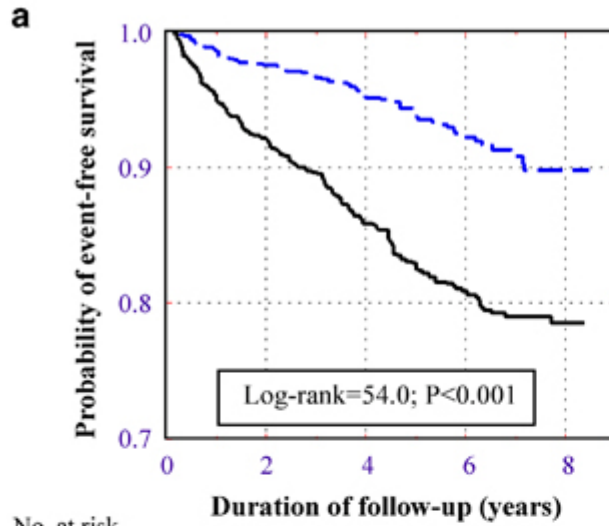
MAPA de 48 heures: prise le matin ou au coucher du telmisartan. Comparatif avec la TA au bureau.

n = 215
Durée=12 semaines



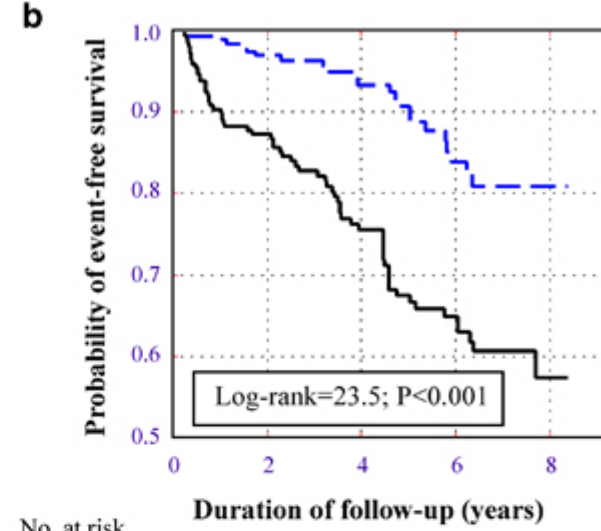
Incidences d'évènements cardiovasculaires

HTA
essentielle



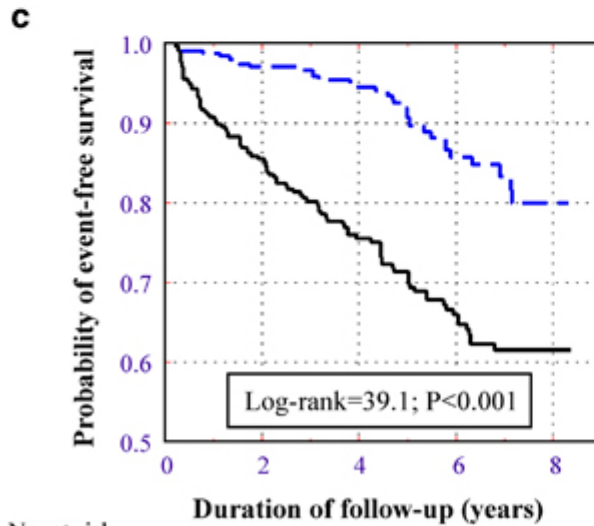
No. at risk	0	2	4	6	8
Awakening	1084	928	676	478	
Bedtime	1072	955	707	558	

Diabète type 2



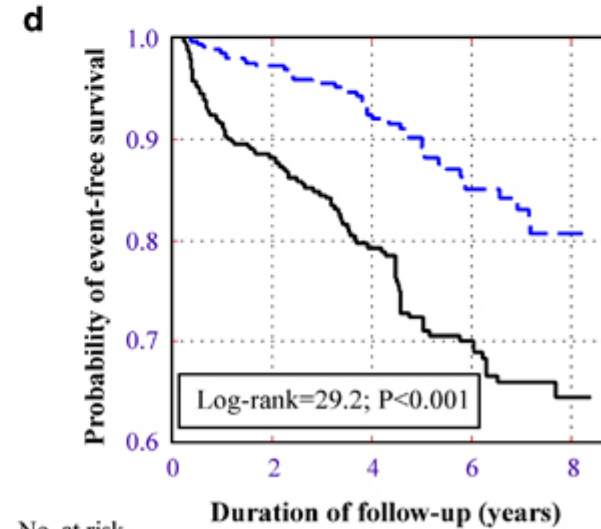
No. at risk	0	2	4	6	8
Awakening	232	198	119	76	
Bedtime	216	206	124	77	

IRC



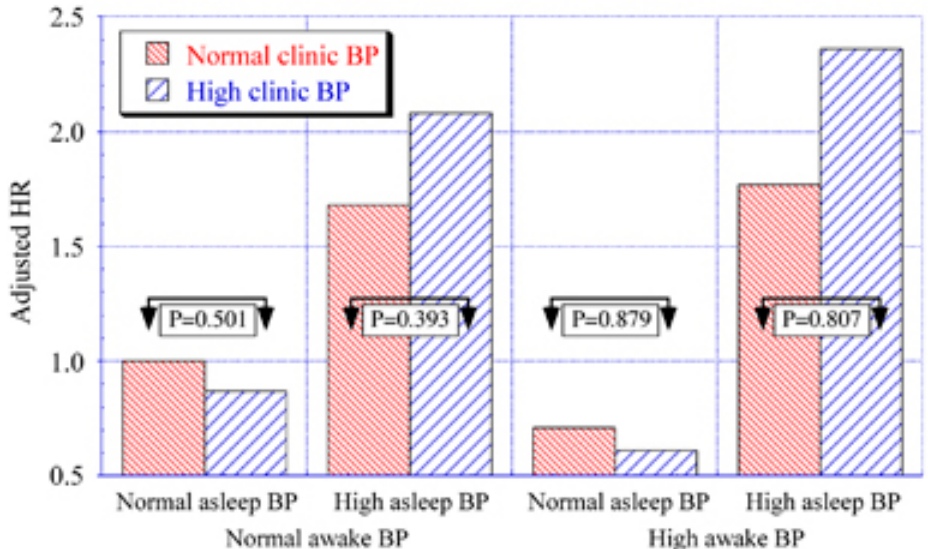
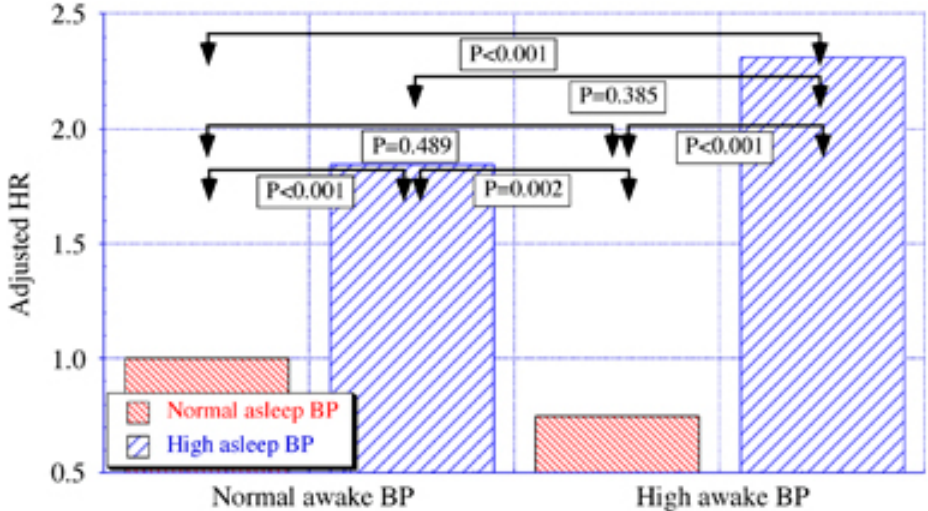
No. at risk	0	2	4	6	8
Awakening	332	264	180	118	
Bedtime	329	290	215	131	

HTA réfractaire



No. at risk	0	2	4	6	8
Awakening	391	342	225	160	
Bedtime	385	329	225	140	

La TA nocturne prédit le mieux les évènements CV



Pour qui la chronothérapie en HTA ?

- IRC (grade 3 et plus); \geq un comprimé au coucher
- HTA réfractaire; \geq un comprimé au coucher
- HTA et diabète; \geq un comprimé au coucher
- Patients avec poussée hypertensive tôt le matin
- Patients de type non-dippers et reverse dippers

- À confirmer: HTA avec apnée du sommeil et HTA avec âge avancé

Conclusion

- La moyenne de la pression artérielle nocturne demeure la plus prédictive en terme de pronostic cardiovasculaire
- La normalisation de la pression artérielle nocturne est une cible indépendante des autres paramètres obtenus au MAPA
- De ce fait, la majorité des patients hypertendus devrait obtenir un MAPA
- La chronothérapie dans la prise d'antihypertenseurs multiples est nécessaire chez les patients à haut risque et est souhaitable chez les patients non-dippers
- L'antihypertenseur idéal est celui qui agit ≥ 24 heures ou qui a été démontré plus efficace la nuit lorsque donné au coucher.

Merci !