

Folia Pharmacotherapeutica avril 2020

## Antihypertenseurs: à prendre au coucher plutôt que le matin?

### Le contenu de cet article n'est plus à jour.

La qualité méthodologique de l'étude *Hygia Chronotherapy* continue à susciter des inquiétudes (voir aussi, outre nos commentaires critiques ci-dessous, l'analyse de Minerva et la description de ce cas dans *Eur Heart J*).

De plus, les résultats de cette étude n'ont pas pu être reproduits dans la grande étude TIME (également discutée par Minerva), qui n'a observé aucune différence entre les deux moments de prise.

A l'heure actuelle, on ne dispose pas de preuves suffisantes qui montrent que le moment de prise des médicaments antihypertenseurs influence leur efficacité.

De nouvelles données d'études suggèrent que la prise d'antihypertenseurs au coucher, plutôt que le matin, est susceptible de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires. L'impact positif sur le risque cardio-vasculaire que représente le fait de déplacer la prise de ces médicaments en soirée a principalement été documenté pour les antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine. Cette intervention est simple, ne coûte rien, et ne semble pas être associée à une augmentation des effets indésirables.

Bien que ces résultats mériteraient d'être confirmés par une nouvelle étude indépendante, menée à grande échelle et en double aveugle, on peut déjà opter de déplacer la prise de certains antihypertenseurs en soirée. Cette modification du schéma de traitement doit se faire en concertation avec le patient, la principale préoccupation devant être l'observance thérapeutique.

Vous souhaitez renforcer vos connaissances sur ce sujet ? Répondez aux questions de notre quiz en ligne *Folia Quiz - Hypertension*. Cet e-learning est gratuit. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

Chez l'humain, la pression artérielle suit un rythme circadien, avec une hausse importante au réveil (déjà hausse légère en fin de sommeil), deux pics pendant la journée (un pic le matin et un pic en fin d'après-midi ou en début de soirée) et un abaissement au cours du sommeil (baisse de 10 à 20% de la pression artérielle systolique), appelé "dipping" nocturne. Il existe de plus en plus de preuves qu'une pression artérielle nocturne élevée (définie comme une pression artérielle nocturne moyenne élevée et/ou la diminution ou l'absence du "dipping" nocturne de la pression artérielle) est un facteur pronostique majeur du risque cardio-vasculaire.

Dans plusieurs petites études, souvent de courte durée, randomisées mais pas toujours en double aveugle, on a déjà constaté que la prise du traitement antihypertenseur au coucher, plutôt que le matin, aboutissait à un meilleur contrôle de la pression artérielle nocturne (avec un rétablissement plus fréquent du "dipping" nocturne)<sup>1,2</sup>. Ceci n'avait pas d'impact sur le contrôle de la pression artérielle diurne. Des comparaisons indirectes entre de grandes études sur l'hypertension, dans lesquelles le traitement médicamenteux était administré le matin ou le soir, semblaient également suggérer un effet positif sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires forts en cas de prise vespérale<sup>1,2</sup>. Ceci n'avait été confirmé, jusqu'à présent, que dans une seule étude randomisée monocentrique relativement petite<sup>3</sup>.

### Le "Hygia Chronotherapy Trial"

Fin 2019, les résultats ont été publiés d'une vaste étude randomisée multicentrique en première ligne, qui a comparé la prise matinale d'antihypertenseurs à la prise vespérale chez 19.084 patients hypertendus (hypertension diagnostiquée ou confirmée par une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 48 heures)<sup>4</sup>. Dans le groupe du matin, les patients ont pris tous leurs médicaments antihypertenseurs immédiatement après leur réveil, dans le groupe du soir, juste avant de se coucher. Après un suivi médian de 6,3 ans, la pression artérielle moyenne nocturne sur 48 heures chez les patients dans le groupe du soir était significativement moins élevée, ainsi que la pression artérielle

moyenne nocturne (avec rétablissement plus fréquent du “dipping” nocturne) et la pression artérielle au cabinet. Pour tous ces critères d'évaluation, les différences se limitaient à quelques mmHg. Mais, ce qui est plus important, c'est que l'on a constaté que l'incidence du critère d'évaluation primaire (un critère d'évaluation composé de mortalité cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronaire, d'insuffisance cardiaque ou d'AVC) était significativement plus faible dans le groupe du soir que dans le groupe du matin (6,5% contre 11,9%; RH 0,55; IC à 95%: 0,50 à 0,61; NST sur la durée d'étude médiane de 6,3 ans: 19). Même pour les composantes individuelles du critère d'évaluation primaire, l'incidence était significativement plus faible dans le groupe du soir que dans le groupe du matin. Le nombre d'antihypertenseurs pris était significativement moins élevé chez les patients du groupe du soir que dans le groupe du matin (1,71 contre 1,80,  $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des effets indésirables en général et l'incidence de l'hypotension nocturne en particulier.

## Quelques commentaires

- Les différences entre les deux groupes au niveau des critères d'évaluation cardio-vasculaires forts sont étonnamment importantes. Elles sont également beaucoup plus importantes que ce à quoi on pourrait s'attendre sur la base des différences de pression artérielle entre les deux groupes<sup>5</sup>. Cela peut indiquer que, pour réduire l'incidence des maladies cardio-vasculaires, il n'est pas seulement important d'abaisser la pression artérielle mais que le rétablissement du rythme circadien normal de la pression artérielle (avec “dipping” nocturne) joue par exemple également un rôle. Le fait que seuls les investigateurs ayant évalué les critères d'évaluation cardio-vasculaires aient été mis en aveugle, mais pas les patients et les médecins traitants (qui ont rapporté les critères d'évaluation), a pu fausser les résultats<sup>5,6</sup>. L'absence de protocole de traitement fixe et le fait que le choix du médicament et la décision d'adapter le traitement aient été pris par le médecin traitant non mis en aveugle peuvent également avoir influencé les résultats. On a observé des différences significatives entre les deux groupes dans le choix des antihypertenseurs, mais ces différences n'étaient pas suffisamment grandes pour expliquer la différence d'incidence du critère d'évaluation primaire<sup>5</sup>.
- L'absence d'un algorithme de traitement uniforme et le fait que l'étude ne rapporte que de manière limitée l'utilisation des différentes (combinaisons de) classes de médicaments, rendent impossible d'évaluer si l'effet positif observé avec la prise vespérale s'applique à toutes les classes de médicaments. Un peu moins de 80% des patients des deux groupes prenaient au moins un IECA ou un sartan (en monothérapie ou en combinaison avec un autre antihypertenseur). Cette étude fournit donc surtout des preuves en faveur d'un effet positif des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine.
- Dans cette étude, les patients ont pris tous leurs médicaments antihypertenseurs soit le matin, soit au coucher. Il serait intéressant de savoir si l'on ne pourrait pas également obtenir des résultats positifs, chez les patients sous traitement combiné, en étalant les prises sur la journée (un médicament étant pris le matin et l'autre le soir ou au coucher). Cette question n'a pas été examinée dans cette étude.
- L'étude a été réalisée dans 40 centres de soins de santé primaires au nord de l'Espagne. La population se composait essentiellement d'hommes et de femmes d'origine européenne, avec un âge moyen de 60,5 ans et une forte prévalence d'obésité (43,0%), de diabète de type 2 (23,9%) et d'insuffisance rénale (29,4%). Les résultats ne peuvent pas être simplement extrapolés à d'autres populations<sup>6</sup>.
- L'heure de la prise a été strictement définie dans cette étude: le matin, le médicament devait être pris immédiatement après le réveil, et le soir, le médicament devait être pris juste avant de se coucher (dernière action avant d'éteindre la lumière). On ignore donc quel serait l'effet d'une prise d'antihypertenseurs plus tôt dans la soirée (avant ou pendant le dîner, moment plus courant de prise vespérale). Il n'est pas clair non plus quel sera l'impact d'un décalage de l'heure de la prise sur l'observance thérapeutique. Le taux d'observance thérapeutique autorapporté dans cette étude était incroyablement élevé (moins de 3% de non-observance dans les deux groupes).
- L'étude a été menée par le même groupe de recherche qui a également réalisé la plupart des études sur la chronobiologie et la chronothérapie (adaptation d'un traitement au rythme des processus biologiques dans le corps humain) de l'hypertension. Jusqu'à présent, ce sujet n'a été approfondi que par peu d'autres groupes de recherche. Le groupe de recherche de l'étude en question est en outre un fervent défenseur de l'utilisation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) pour le

diagnostic et le suivi de l'hypertension. L'utilisation de la MAPA n'est pas une pratique courante en première ligne pour le diagnostic, et encore moins pour le suivi de l'hypertension, et peut avoir conduit à des décisions thérapeutiques différentes qu'en cas de suivi au moyen de mesures de la pression artérielle au cabinet ou de mesures de la pression artérielle à domicile.

## Conclusion

Le déplacement de la prise d'antihypertenseurs en soirée (juste avant le coucher) plutôt que le matin est une intervention simple qui ne coûte rien, et qui n'était associée à aucune augmentation des effets indésirables dans cette étude. Dans la pratique quotidienne, l'effet de cette intervention ne sera probablement pas aussi important que dans la population étudiée, mais il semblerait que cette intervention simple soit associée à un effet positif évident sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires. Il n'est pas encore clair si cela s'applique à toutes les classes d'antihypertenseurs et s'il existe des arguments en faveur d'une répartition des prises sur la journée en cas de traitement combiné. Pour répondre à ces questions et confirmer les résultats de l'étude, il serait utile de mener une vaste étude indépendante randomisée en double aveugle (dans laquelle les patients seraient également mis en aveugle pour le traitement au moyen d'un double placebo).

Dans les guides de pratique clinique actuels sur l'hypertension, aucune recommandation n'est formulée quant à l'heure de la prise des antihypertenseurs. Toutefois, on peut déjà opter de déplacer l'heure de la prise des antihypertenseurs en soirée avant le coucher, plutôt que le matin, en particulier dans le cas des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (IECA et sartans). La principale préoccupation doit alors être l'observance thérapeutique, qui laisse déjà souvent à désirer avec les antihypertenseurs. Le risque existe que l'observance soit encore moins bonne en cas de prise vespérale, surtout si ce déplacement de la prise conduit à un schéma thérapeutique plus complexe demandant une prise supplémentaire à l'heure du coucher<sup>5</sup>.

Un tel changement de thérapie doit être effectué en concertation avec le patient. On peut donner le message suivant au patient: "Le plus important est que vous preniez vos médicaments pour la tension chaque jour à une heure fixe, à un moment où vous risquez le moins d'oublier de les prendre. Est-ce plutôt en soirée pour vous, avant le coucher, ou cela vous est-il égal? Prenez-les alors le soir avant de vous coucher; il y a des données qui indiquent que le médicament est le plus efficace à ce moment-là"<sup>7</sup>.

## Sources spécifiques

1 Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev.* 2017;33:4-16. doi: 10.1016/j.smr.2016.02.003

2 Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4

3 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27:1629-51. doi: 10.3109/07420528.2010.510230

4 Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2019 Oct 22 (Epub ahead of print). doi: 10.1093/eurheartj/ehz754

5 Olde Engberink RHG, van den Born BJH. 's Ochtends of 's avonds? Wat is het beste moment om antihypertensiva in te nemen? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2020; 164:D4637.

6 Heneghan C, O'Sullivan J, Mahtani KR. Should blood pressure medications be taken at bedtime? *BMJ Evid Based Med.* 2020 Jan 28 (Epub ahead of print). doi: 10.1136/bmjebm-2019-111311

7 Red Whale. When should I take my blood pressure pills? Red Whale Free Updates 19 Nov 2019; [https://www.gp-update.co.uk/SM4/Mutable/Uploads/pdf\\_file/PEARL-on-Evening-dosing-of-BP-meds\\_1.pdf](https://www.gp-update.co.uk/SM4/Mutable/Uploads/pdf_file/PEARL-on-Evening-dosing-of-BP-meds_1.pdf)

## **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.