



UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID  
FACULTE DE MEDECINE BENAOUA BENZERDJEB  
CHU TIDJANI DAMERDJI



**LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR LE DIABETE « LAREDIAB »**

مخبر البحث حول داء السكري

**SERVICE DE MEDECINE INTERNE**

ASSOCIATION DE MEDECINE INTERNE UNIVERSITAIRE DE LA WILAYA DE TLEMEN

جمعية الطب الداخلي الجامعي لولاية تلمسان

**1<sup>er</sup> SÉMINAIRE DU LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR LE DIABÈTE**

**7<sup>èmes</sup> JOURNEES AMIWIT SUR LE DIABETE ET LES MALADIES VASCULAIRES**

**VENDREDI 29 ET SAMEDI 30 NOVEMBRE 2019**

**La prise du traitement antihypertenseur au coucher améliore la réduction du risque cardiovasculaire : Essai Hygia Chronothérapie**

Dr . Bensefia Amel  
Pr . Lounici Ali

---

# Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial

**Ramón C. Hermida** <sup>1\*</sup>, **Juan J. Crespo**<sup>1,2</sup>, **Manuel Domínguez-Sardiña**<sup>2</sup>, **Alfonso Otero**<sup>3</sup>, **Ana Moyá**<sup>4</sup>, **María T. Ríos**<sup>1,2</sup>, **Elvira Sineiro**<sup>1,4</sup>, **María C. Castiñeira**<sup>1,5</sup>, **Pedro A. Callejas** <sup>1,2</sup>, **Lorenzo Pousa**<sup>1,2</sup>, **José L. Salgado**<sup>1,2</sup>, **Carmen Durán**<sup>2</sup>, **Juan J. Sánchez**<sup>1,6</sup>, **José R. Fernández**<sup>1</sup>, **Artemio Mojón**<sup>1</sup>, and **Diana E. Ayala**<sup>1</sup>; for the Hygia Project Investigators<sup>†</sup>

*Received 14 June 2019; revised 26 July 2019; editorial decision 1 October 2019; accepted 1 October 2019*

# Introduction (1)

- **Professeur Hermida** : *“les recommandations actuelles sur le traitement de l’hypertension artérielle ne mentionnent préférentiellement aucun moment de prise des médicaments antihypertenseurs. La prise matinale a été l’habitude la plus commune adoptée par les médecins basée sur l’objectif trompeur de réduire la PA diurne”*.
- Nombreuses études prospectives et méta-analyses indépendantes ont démontré que la **PA nocturne moyenne** est un marqueur pronostique significativement plus sensible du risque cardiovasculaire (RCV) que les mesures de PA diurnes ou la PA moyenne sur 24 h [1,2].

1. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156–161

2. Hermida RC, Crespo JJ, Otero A, Domínguez-Sardina M, Moya A, Riós MT, Castineira MC, Callejas PA, Pousa L, Sineiro E, Salgado JL, Durán C, Sánchez JJ, Fernández JR, Mojon A, Ayala DE. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J* 2018;39:4159–4171.

# Introduction (2)

- Le contrôle de la PA nocturne par un choix approprié du temps de traitement de l'hypertension serait cliniquement pertinent.
- Plusieurs études cliniques prospectives documentent une amélioration de la PA nocturne et du profil de la PA sur 24heures quand les médicaments antihypertenseurs en monothérapie ou en combinaison sont pris à l'heure du coucher plutôt qu'au réveil [3,4] sans augmentation des effets secondaires [5,6,7].

3. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH. *Hypertens Res* 2016;39:277–292.

4. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX. *Hypertens Rep* 2018;20:97.

5. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD004184.

6. Okyar A, Dressler C, Hanafy . *Chronobiol Int* 2012;29:443–453.

7. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH. *Sleep Med Rev* 2012;16:151–166.

# Objectif

- L'essai *Hygia Chronothérapie*, mené dans le cadre des soins cliniques primaires, a été conçu pour vérifier de manière prospective si le traitement antihypertenseur donné à l'heure du coucher, par rapport au temps habituel au réveil, permettait **un meilleur contrôle de la PA et une réduction du risque cardiovasculaire.**

# Méthode

- Essai multicentrique contrôlé , prospectif ,mené en ouvert entre 2008 et 2018.
- 19 084 patients hypertendus
- ✓ 10614 hommes / 8470 femmes espagnols de race blanche âgés >18ans
- ✓ Âge moyen:  $60,5 \pm 13,7$  ans
- ✓ Randomisés (1: 1) à prendre la dose quotidienne complète de  $\geq 1$  hypertenseur au coucher ( n = 9552) ou au lever (n = 9532).
- Lors de l'inclusion et à chaque visite programmée tout au long du suivi une surveillance **MAPA** a été réalisée **pendant 48 h**.
- Le suivi médian minimal ciblé était de 5 ans, avec un suivi minimal requis de  $\geq 1$  an par participant.
- Le critère d'évaluation principal était composite et regroupait **décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral** .

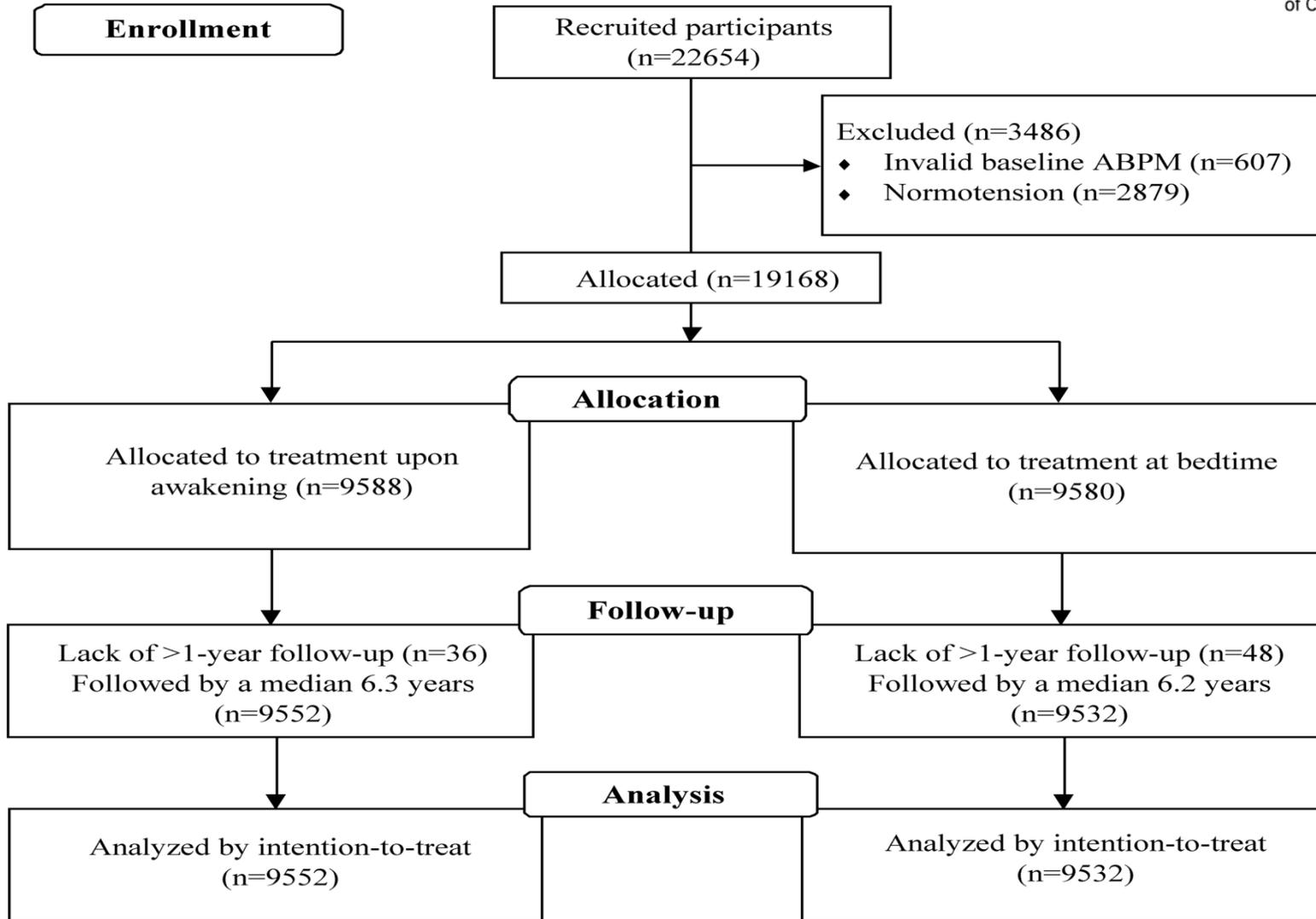
# Critères d'inclusion

- Les critères d'inclusion exigés:
  - ✓ Une routine d'activité le jour et sommeil nocturne.
  - ✓ Diagnostic d'hypertension selon les données de MAPA:  $\geq 1$  critère:  
PAS moyenne diurne  $\geq 135$  mmHg, PAD moyenne diurne  $\geq 85$  mmHg, PAS nocturne moyenne  $\geq 120$  mmHg, PAD nocturne moyenne  $\geq 70$  mmHg,
  - ✓ Une MAPA des 48 heures au recrutement, principalement pour confirmer / infirmer le diagnostic d'HTA chez les personnes non traitées ou pour évaluer le contrôle de la PA chez les hypertendus traités.

# Critères d'exclusion

- Grossesse
- Antécédents d'alcoolisme ou de dépendance aux narcotiques .
- Travail de nuit ou posté.
- Syndrome d'immunodéficience acquise.
- Hypertension artérielle secondaire .
- Maladies cardio-vasculaires et certaines affections médicales associées: (angor instable, insuffisance cardiaque, arythmie menaçant le pronostic vital, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale terminale, rétinopathie de grade III à IV).
- Intolérance à la MAPA et incapacité à communiquer et à se conformer à toutes les exigences de l'étude.

**Figure 1** Flow diagram of participants in the study.



**Table 1** Baseline characteristics of participants categorized according to treatment-time regimen (either upon awakening or at bedtime)

Variable	All	Awakening	Bedtime	P between groups
Demographic and clinical characteristics				
Participants, <i>n</i>	19 084	9552	9532	
Age, years	60.5 ± 13.7	60.5 ± 13.9	60.6 ± 13.5	0.831
Sex, % men	55.6	56.2	55.0	0.086
Height, cm	162.9 ± 9.6	163.0 ± 9.7	162.8 ± 9.5	0.059
Weight, kg	79.0 ± 15.2	78.9 ± 15.3	79.0 ± 15.1	0.518
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.7 ± 4.8	29.6 ± 4.8	29.7 ± 4.7	0.030
Waist, cm	101.3 ± 12.2	101.2 ± 12.3	101.3 ± 12.2	0.850
Night-time sleep duration, h	8.8 ± 1.3	8.8 ± 1.4	8.8 ± 1.3	0.156
Type 2 diabetes, %	23.9	23.7	24.1	0.484
Obstructive sleep apnoea, %	4.1	4.2	3.9	0.374
Smoking, %	15.2	15.6	14.8	0.129
Obesity, %	43.0	42.6	43.5	0.180
Chronic kidney disease, %	29.4	29.9	28.9	0.141
Previous CVD events, %	10.4	10.8	10.0	0.054
Hypertension treatment, %	57.4	57.9	56.9	0.166
Duration of known hypertension, years	8.7 ± 8.3	8.6 ± 8.3	8.8 ± 8.2	0.137

Clinical laboratory test values

Glucose, mg/dL	107.7 ± 32.6	107.8 ± 33.1	107.6 ± 32.1	0.557
Creatinine, mg/dL	1.06 ± 0.72	1.07 ± 0.59	1.05 ± 0.84	0.060
Uric acid, mg/dL	5.7 ± 1.6	5.8 ± 1.6	5.7 ± 1.6	0.171
Total cholesterol, mg/dL	203.7 ± 43.2	203.1 ± 43.4	204.1 ± 43.1	0.086
Triglycerides, mg/dL	133.0 ± 84.7	132.8 ± 86.3	133.2 ± 83.1	0.738
HDL cholesterol, mg/dL	53.0 ± 14.8	52.8 ± 15.4	53.1 ± 14.1	0.144
LDL cholesterol, mg/dL	123.8 ± 37.7	123.9 ± 37.8	123.8 ± 37.8	0.886
Haemoglobin, g/dL	14.1 ± 1.6	14.1 ± 1.6	14.1 ± 1.6	0.894
Estimated glomerular filtration rate	79.0 ± 24.7	78.6 ± 25.5	79.3 ± 24.0	0.160
Albumin/creatinine (Cr) ratio, mg/g <sub>Cr</sub> , median (interquartile range)	6.0 (3.0–16.6)	6.0 (3.0–15.9)	6.0 (3.0–17.1)	0.272

Office<sup>a</sup> and ambulatory BP

Office SBP, mmHg	149.4 ± 20.1	149.4 ± 20.5	149.5 ± 19.9	0.987
Office DBP, mmHg	86.1 ± 12.1	86.3 ± 11.9	86.0 ± 12.3	0.276
Office PP, mmHg	63.3 ± 17.0	63.1 ± 17.0	63.5 ± 16.9	0.351
Office heart rate, beats/min	72.8 ± 12.3	73.1 ± 12.5	72.6 ± 12.2	0.064
Awake SBP mean, mmHg	136.0 ± 14.4	136.1 ± 14.9	135.9 ± 14.0	0.449
Asleep SBP mean, mmHg	123.6 ± 15.2	123.3 ± 16.0	123.7 ± 14.6	0.138
48 h SBP mean, mmHg	131.6 ± 13.8	131.4 ± 14.4	131.7 ± 13.3	0.306
Sleep-time relative SBP decline, %	9.0 ± 7.8	9.3 ± 7.9	9.0 ± 7.6	0.000
Awake DBP mean, mmHg	81.3 ± 11.3	81.3 ± 11.5	81.3 ± 11.2	0.955
Asleep DBP mean, mmHg	70.2 ± 10.1	70.1 ± 10.2	70.3 ± 10.0	0.420
48 h DBP mean, mmHg	77.4 ± 10.4	77.2 ± 10.6	77.5 ± 10.3	0.104
Sleep-time relative DBP decline, %	13.3 ± 8.4	13.3 ± 8.7	13.2 ± 8.2	0.468
Non-dipper, %	49.3	49.0	49.5	0.363

# Résultats

**Caractéristiques démographiques, cliniques, et mesure de la pression artérielle en fonction du temps de traitement**

**Table 2** Final characteristics of participants categorized according to treatment-time regimen (either upon awakening or at bedtime)

Variable	Awakening	Bedtime	P between groups
Participants, <i>n</i>	9552	9532	
Hypertension treatment			
Number of medications	1.80 ± 0.89	1.71 ± 0.93	<0.001
ARB, %	53.1	53.1	0.995
ACEI, %	25.3	23.4	0.002
CCB, %	32.7	36.8	<0.001
β-Blocker, %	22.0	17.5	<0.001
Diuretic, %	46.5	39.5	<0.001
Clinical laboratory test values			
Glucose, mg/dL	108.1 ± 33.5	108.3 ± 31.7	0.656
Creatinine, mg/dL	1.16 ± 0.96	1.06 ± 0.90	<0.001
Uric acid, mg/dL	5.9 ± 1.6	5.8 ± 1.5	0.057
Total cholesterol, mg/dL	198.5 ± 40.3	197.7 ± 40.6	0.385
Triglycerides, mg/dL	131.7 ± 84.6	131.1 ± 80.6	0.639
HDL cholesterol, mg/dL	51.8 ± 15.8	53.0 ± 14.8	<0.001
LDL cholesterol, mg/dL	120.7 ± 36.6	118.2 ± 36.5	0.002
Haemoglobin, g/dL	14.1 ± 1.6	14.0 ± 1.6	0.270
Estimated glomerular filtration rate	75.7 ± 26.9	79.3 ± 23.5	<0.001
Albumin/creatinine (Cr) ratio, mg/g <sub>Cr</sub> , median (interquartile range)	7.0 (3.7–20.0)	6.5 (3.6–18.0)	0.030

**Table 2** Final characteristics of participants categorized according to treatment-time regimen (either upon awakening or at bedtime)

Variable	Awakening	Bedtime	P between groups
Office <sup>a</sup> and ambulatory BP			
Office SBP, mmHg	143.2 ± 20.9	140.0 ± 20.6	<0.001
Office DBP, mmHg	82.4 ± 12.3	81.4 ± 12.4	<0.001
Office PP, mmHg	60.8 ± 17.9	58.6 ± 17.9	<0.001
Office heart rate, beats/min	71.9 ± 12.5	72.4 ± 12.5	0.078
Awake SBP mean, mmHg	129.5 ± 14.7	129.2 ± 13.4	0.294
Asleep SBP mean, mmHg	118.0 ± 16.6	114.7 ± 14.6	<0.001
48 h SBP mean, mmHg	125.6 ± 14.5	124.3 ± 12.9	<0.001
Sleep-time relative SBP decline, %	8.5 ± 8.4	12.2 ± 7.7	<0.001
Awake DBP mean, mmHg	76.7 ± 10.6	76.3 ± 10.0	0.124
Asleep DBP mean, mmHg	66.1 ± 10.1	64.5 ± 9.3	<0.001
48 h DBP mean, mmHg	73.1 ± 9.9	72.2 ± 9.2	<0.001
Sleep-time relative DBP decline, %	13.3 ± 9.4	15.3 ± 8.6	<0.001
Non-dipper, %	50.3	37.5	<0.001

# Résultats

**Risque cardiovasculaire en fonction du temps de traitement**

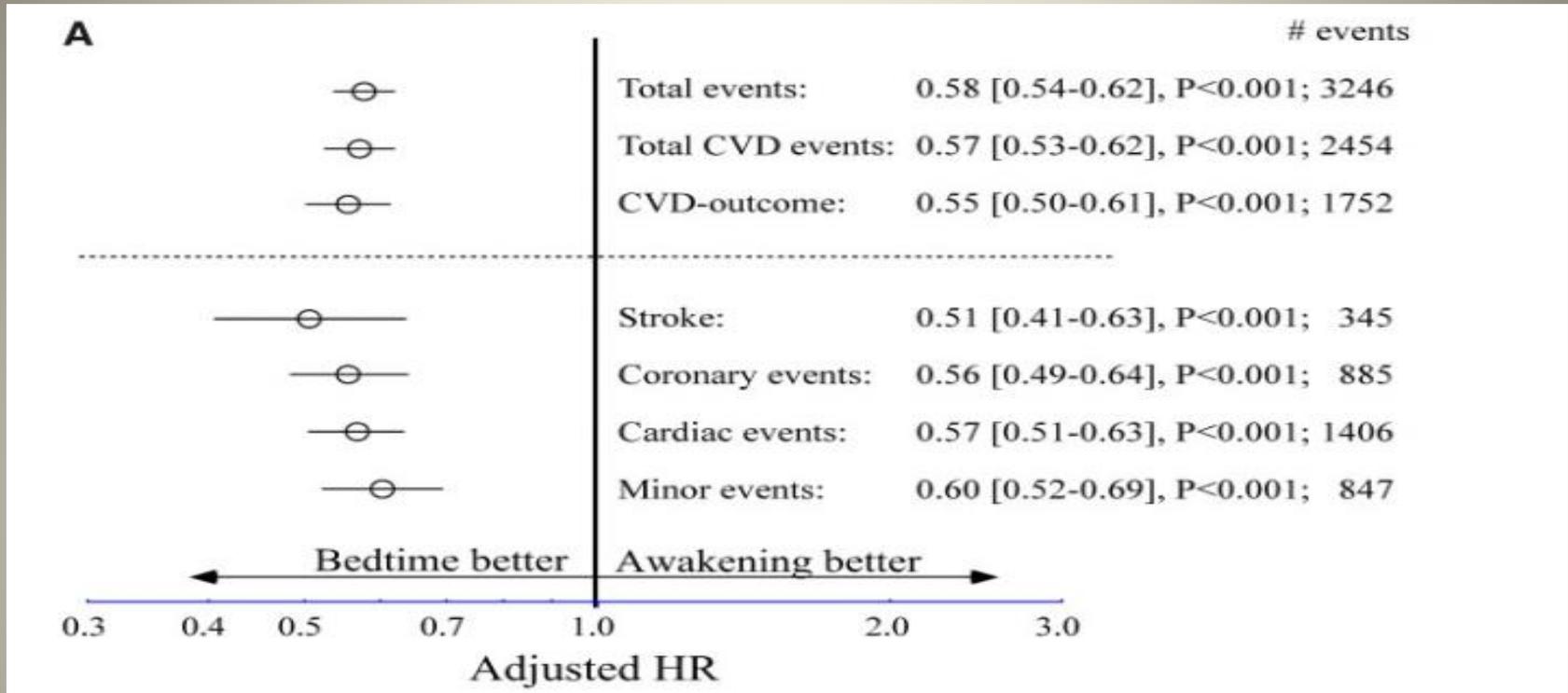
# Résultats

## Risque cardiovasculaire en fonction du temps de traitement

- **3246** participants ont eu un événement cardiovasculaire enregistré durant le suivi médian de 6,3 ans et **1752** avaient présenté le critère composite principal (décès par MCV, infarctus du myocarde, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque ou accident vasculaire cérébral).
- ❖ **Risque significativement moindre** de survenue du **critère composite principal** pour le groupe du **traitement au coucher**. Vs. traitement au réveil. Hazard Ratio [HR] 0,55 ; [IC] 95 % : 0.50-0.61
- ❖ **Risque significativement plus bas** pour **chacun des événements le composant** :
  - \* **Décès CV** (HR 0,44 ; IC 95 % : 0,34–0,56)
  - \* **Infarctus du myocarde** (HR 0,66 ; IC 95 % : 0,52–0,84)
  - \* **Revascularisation coronaire** (HR 0,60 ; IC 95 % : 0,47–0,75)
  - \* **Insuffisance cardiaque** (HR 0,58 ; IC 95 % : 0,49–0,70)
  - \* **AVC** (HR 0,51 ; IC 95 % : 0,41–0,63) (p < 0,001 pour tous les items).

# Résultats

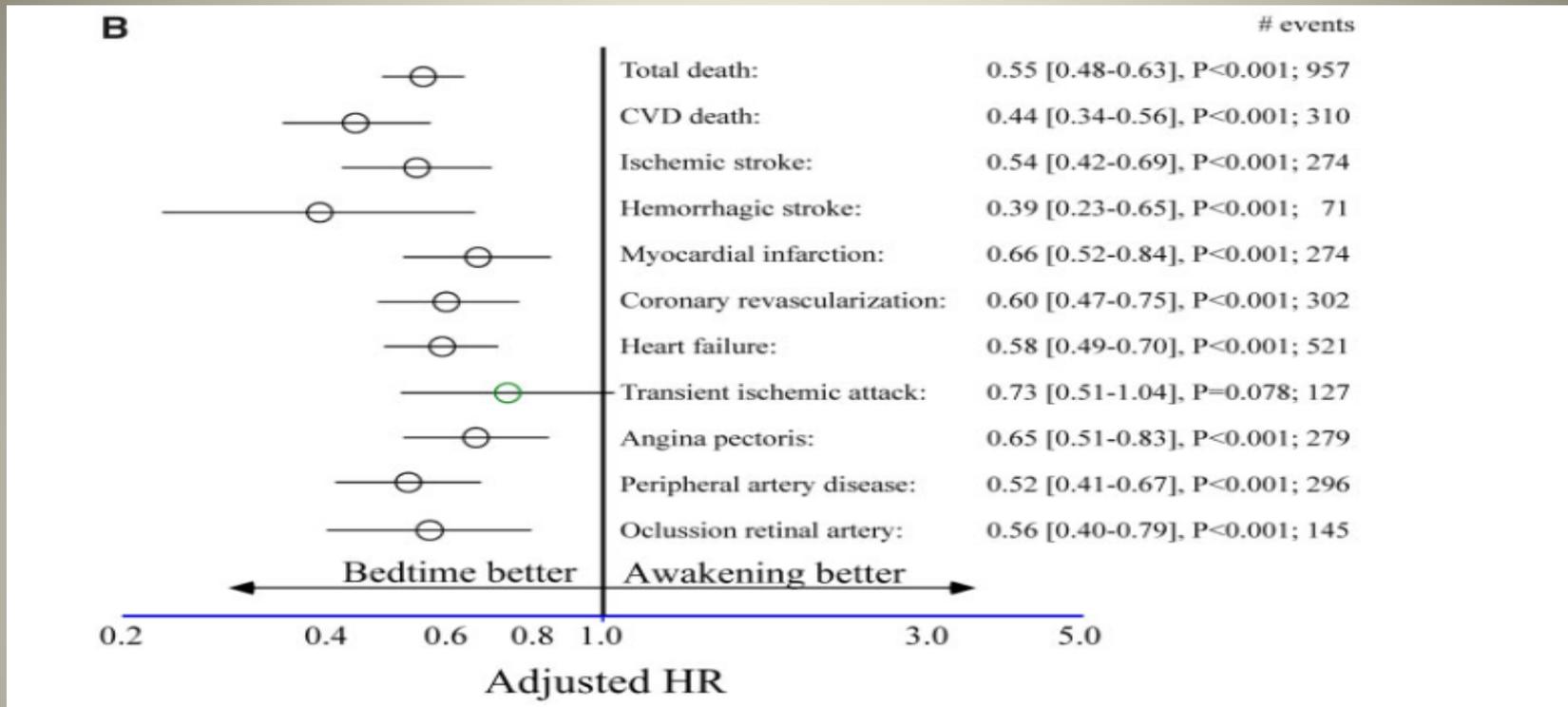
## Risque cardiovasculaire en fonction du temps de traitement



Réduction hautement significative avec le traitement au coucher pour les critères secondaires **d'accident vasculaire cérébral, d'événements coronariens et d'événements cardiaques** analysés séparément .

# Résultats

## Risque cardiovasculaire en fonction du temps de traitement

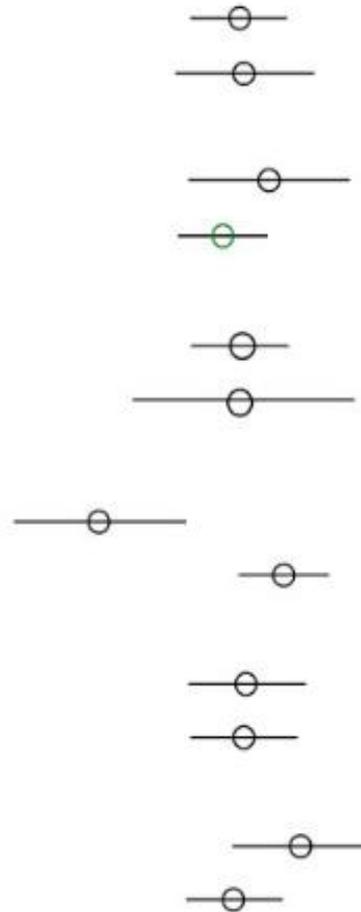


Réduction significativement meilleure du risque avec le traitement au coucher qu'avec le traitement de réveil, principalement pour : **le décès par MCV, accident vasculaire cérébral hémorragique, insuffisance cardiaque et AOMI.**

# Résultats

## Risque cardiovasculaire en fonction du temps de traitement

Risque significativement plus bas de survenue d'événements CV lorsque les anti hypertenseurs étaient pris au coucher, *indépendamment du sexe du patient, âge, tabagisme, traitement de l'HTA au départ, PAS moy diurne ou nocturne, profil dipper ou non dipper, et absence / présence de diabète, IRC, événement cardiovasculaire antérieur.*



### Gender

Men: 0.55 [0.49-0.62], P<0.001

Women: 0.56 [0.47-0.67], P<0.001

### Age

<60 years: 0.60 [0.49-0.73], P<0.001

≥60 years: 0.53 [0.47-0.59], P<0.001

### Smoking

No: 0.56 [0.50-0.62], P<0.001

Yes: 0.56 [0.43-0.72], P<0.001

### Previous treatment

No: 0.39 [0.31-0.48], P<0.001

Yes: 0.62 [0.55-0.69], P<0.001

### Awake SBP mean

<135 mmHg: 0.56 [0.49-0.65], P<0.001

≥135 mmHg: 0.56 [0.49-0.64], P<0.001

### Asleep SBP mean

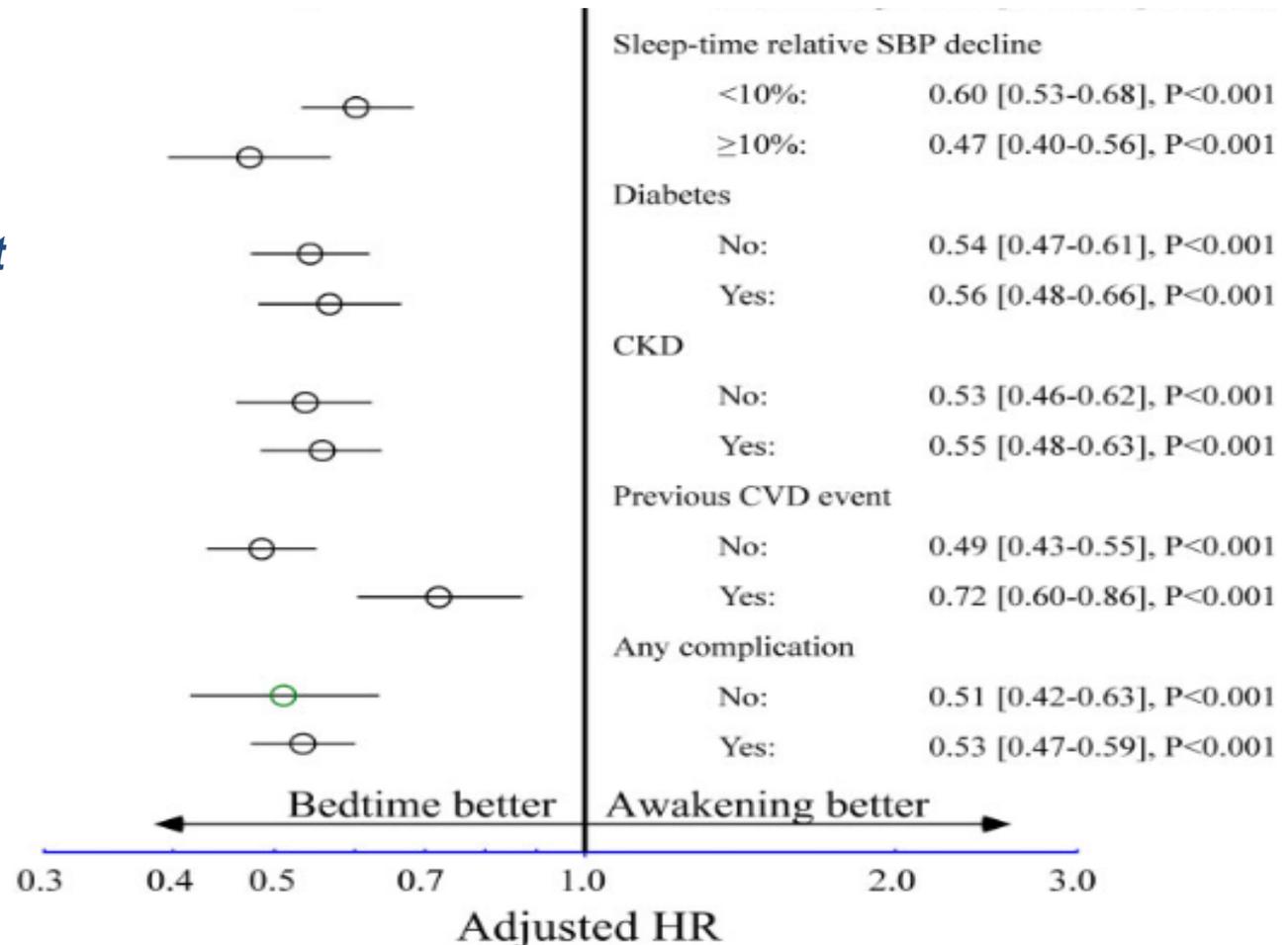
<120 mmHg: 0.65 [0.54-0.77], P<0.001

≥120 mmHg: 0.55 [0.48-0.62], P<0.001

# Résultats

## Risque cardiovasculaire en fonction du temps de traitement

**Des avantages plus importants ont été documentés pour les individus non traités précédemment par rapport aux participants traités et ceux sans ATCD d'événements CV que ceux avec des ATCD.**



# Résultats

**Sécurité et adhérence au traitement**

- Il n'y avait pas de différence dans la prévalence des patients rapportant **des effets indésirables** lors du suivi (6,7% par rapport à 6,0% pour le schéma thérapeutique au lever et au coucher, respectivement;  $p = 0,061$ ).
- **Une faible observance** (test de Morisky– Green) a été rapportée lors de chaque visite au cours du suivi par 2,8 et 2,9%, respectivement, des patients des groupes réveil et coucher ( $P = 0,813$ ).
- **Une hypotension nocturne** définie par la MAPA seulement 0,3% de tous les participants (39 et 26 patients des groupes réveil et coucher,  $P = 0,114$  entre les 2 groupes),

# DISCUSSION

- **HOPE: 9297 à haut risque CV : Ramipril au coucher**, comparativement au placebo, réduisait de manière significative le décès par cardiopathie, IDM et l'AVC.
  - **L'essai Syst-Eur : Nitrendipine au coucher** chez **4695 personnes âgées** atteintes d'HTA systolique isolée: réduisait le critère d'évaluation principal de l'AVC de 42% et la mortalité par MCV de 27%. (P = 0,07) et le nombre total de résultats de CVD de 31% par rapport au placebo.
  - **CONVINCE** a spécifiquement évalué les effets de la prise du **vérapamil** le soir au coucher sur la réduction du risque de MCV et n'a montré aucune différence dans les résultats principaux :IDM, AVC ou décès par MCV.
- ➔ Cependant, ces études ont été menées en **l'absence d'un groupe de comparaison avec la prise diurne.**

# DISCUSSION

- **MAPEC: Monitorización Ambulatoria for Predicción de Eventos Cardiovasculares :** le premier et jusqu'à présent **le seul essai randomisé prospectif : 2429 patients** Après suivi médian de 5,6 ans une diminution significativement accrue de la PA nocturne, de la prévalence des non-dippers , et de l'incidence d'événements CV dans le groupe du traitement au coucher, comparé au groupe du réveil.  
Ses résultats, fondés attendaient d'être validés dans le contexte clinique de soins primaires.

# Points forts de l'étude

- Cohorte de grande taille :Nombre de patients inclus 19084 .
- Résultats basés sur des évaluations de la MAPA de 48 h, au lieu de la durée habituelle de 24 h afin d'augmenter la reproductibilité
- Durée de suivi significative :6,3ans.
- Nombre suffisamment important d'événements cardiovasculaires :3246

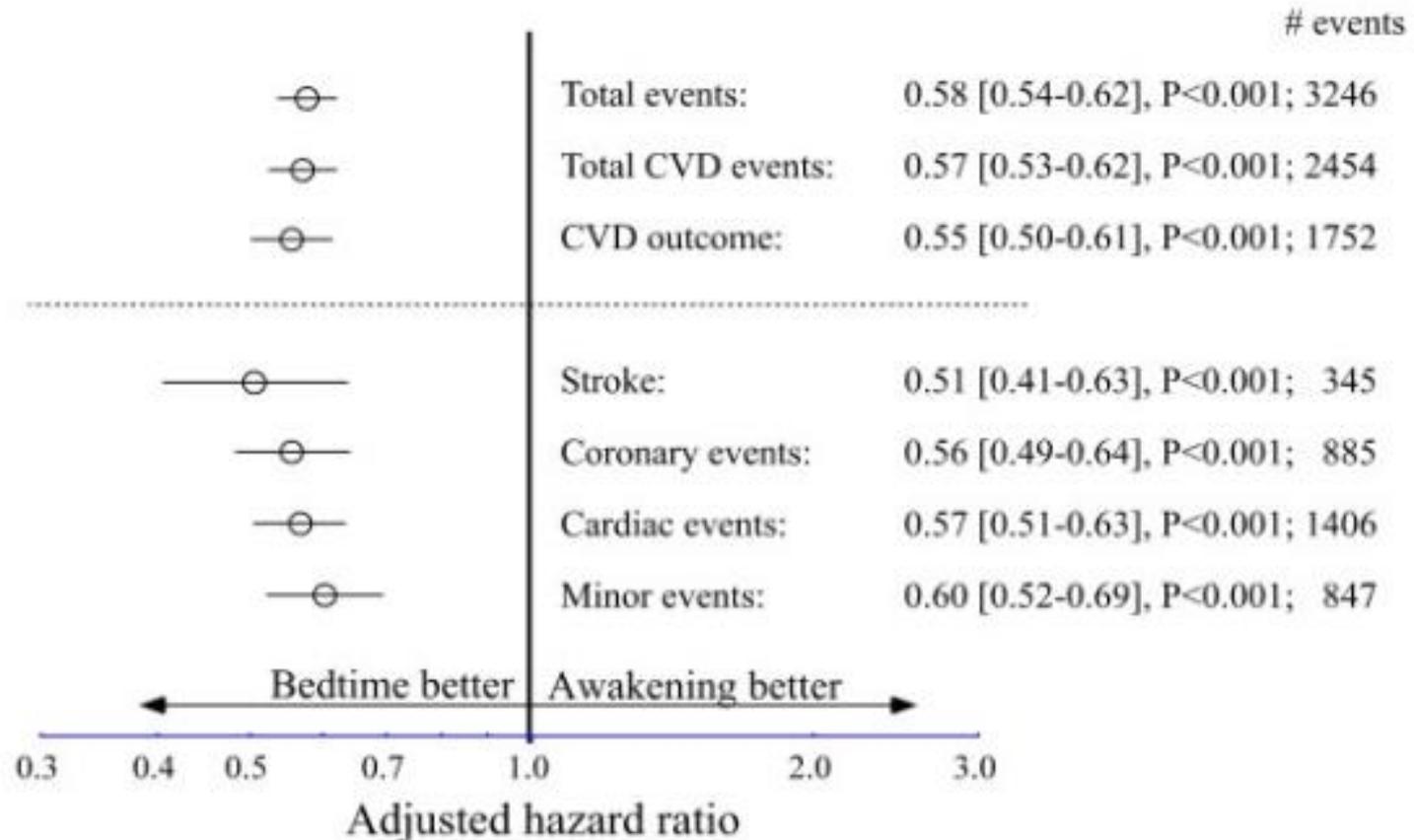
# Limites de l'étude

- Une validation dans d'autres groupes ethniques.
- Chez les travailleurs postés.
- Les patients n'ont pas été assignés à des classes spécifiques de médicaments anti hypertenseurs ou à des spécialités de médicaments dans chaque classe , leur traitement a été choisi par leur médecin conformément à la pratique clinique actuelle.

# Conclusion

- ❑ Chez les hypertendus, la prise au moment du coucher, du traitement antihypertenseur, améliore le contrôle de la PA, avec une baisse accrue de la PA nocturne et abaissement relatif de la PA diurne.
- ❑ Fait encore plus important, la prise des antihypertenseurs au coucher **diminue significativement l'incidence des événements CardioVasculaires majeurs à 6 ans.**

# Take home figure



Merci de votre attention