

# PHARM *Astuce*

Le Réseau Québécois des Pharmaciens GMF

Vol. 05No.01

## TIME-OUT pour la chronopharmacologie en hypertension !

Des études récentes ont fait beaucoup de bruit en suggérant que la prise au coucher des antihypertenseurs était plus efficace qu'une prise au réveil en terme de protection cardiovasculaire (CV).<sup>1-3</sup> Dans un précédent PHARMAstuce, il a été question notamment de l'étude MAPEC et de l'étude HYGIA.<sup>4</sup> Toutefois, ces études ont été vivement critiquées par les pairs qui ont mis en doute la validité des résultats, en raison d'incohérences dans le protocole, d'erreurs potentielles de randomisation et l'in vraisemblance de leur taille d'effet.<sup>5-9</sup> Les résultats de l'étude TIME, parus en octobre 2022, apportent un nouvel éclairage sur le sujet.<sup>10</sup>

Cet essai clinique prospectif a randomisé des individus hypertendus au Royaume-Uni à prendre leur traitement antihypertenseur le matin (groupe AM, entre 6h et 10h) ou le soir (groupe PM, entre 20h et minuit).<sup>10</sup> Au total, 21 104 adultes ont été inclus (âge moyen 65 ans, 58% hommes, 13% avec antécédents CV, tension artérielle (TA) moyenne 135/79mmHg, moyenne de 1,5 antihypertenseurs) et ont été suivis pour une période médiane de 5,2 ans.

- Issue primaire composée de mortalité vasculaire, hospitalisation pour infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral : groupe AM 3,7% vs groupe PM 3,4% (HR 0,95; IC95% 0,83-1,10).
- Aucune différence sur la mortalité toute cause (4% dans les deux groupes), sur les issues individuelles de l'issue primaire ou dans les analyses sous-groupes (ex : antécédent CV, diabétiques).

La TA moyenne prise le matin était plus basse dans le groupe PM que le groupe AM (différence de TAS (systolique) 1,8 mmHg et de TAD (diastolique) 0,4 mmHg;  $p < 0,0001$ ). Inversement, la TA moyenne prise en soirée était plus basse dans le groupe AM que le groupe PM (différence de TAS 1,1 mmHg et de TAD 0,9 mmHg;  $p < 0,0001$ ). Peu de différences ont été observées entre les groupes en ce qui a trait à la tolérance, mais les participants dans le groupe PM ont rapporté davantage de visites excessives à la toilette (NNH=28) tandis que les participants du groupe AM ont rapporté davantage de plaintes digestives (NNH=37), de diarrhée (NNH=36) et de douleur musculaire (NNH=23). Il faut toutefois noter qu'une non-adhésion a été rapportée plus fréquemment par les participants du groupe PM (39% vs 23%).

### Notre avis

L'étude TIME est une étude de grande envergure qui démontre l'absence de bénéfices associés à la prise d'antihypertenseurs en soirée et qui remet fortement en doute les résultats obtenus dans les études MAPEC et HYGIA. Elle n'a pas mis en évidence d'effet délétère d'une prise des médicaments le soir. Il y a toutefois quelques faiblesses méthodologiques à considérer, notamment l'absence d'aveugle, le faible nombre d'événements CV, et le taux d'adhésion plus faible dans le groupe PM. Bref, en pratique, il nous semble judicieux d'inviter les patients à prendre leurs médicaments antihypertenseurs au moment de la journée qui leur convient, de sorte à favoriser une meilleure observance. Il est à noter que deux études canadiennes, Bed-Med et Bed-Med Frail (NCT02990663, NCT04054648), sont toujours en cours et permettront peut-être de clore ce débat une fois pour toute.

### Références:

1. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et coll. *Chronobiol Int.* 2010 27(8):1629-51.
2. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et coll. *Eur Heart J.* 2020; 41(48) : 4565-76.
3. Hermida RD, Fernandez JR, Mojon A. *Chronobiol Int.* 2020; 37(5) : 751-8.
4. Chebli M, Cokay Y. *PHARMAstuce*, 2021; 3(3).
5. Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, et coll. *Blood Press.* 2020; 29(3) : 135-6.
6. Lemmer B, Midecke M. *Chronobiol Int.* 2020; 37(5): 728-30.
7. European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2020; 41: 1600.
8. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R et coll. *Hypertension.* 2021; 78: 555-558.
9. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T et coll. *J Hypertens.* 2022; 40: 1847-1858.
10. Mackenzie IS, Rogers A., Poulter NR, et coll. *Lancet* 2022 400 (10361) :1417-1425.

**Rédigé par :** Fatima-Zohra Kettani et Karine Nguyen