

Coup de cœur 2023 en 2024!

Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA, FCCS
Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval
Responsable médical du programme
de prévention/réadaptation cardiaque
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec



UNIVERSITÉ
LAVAL

Faculté de pharmacie



INSTITUT UNIVERSITAIRE
DE CARDIOLOGIE
ET DE PNEUMOLOGIE
DE QUÉBEC

Objectifs

COUPS DE CŒUR 2023 – RECHERCHE CLINIQUE

- Modération : Rémi Goupil – Néphrologue –
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
- Explorer les nouvelles données cliniques
marquantes de l'année 2023
- Revoir les études thérapeutiques 2023



Conflits d'intérêt



- **Conférences/Consultants/Experts**
- Abbott, Amgen, Astrazeneca, Bayer, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GSK, HLS Therapeutics Inc, Janssen, Novartis, Mantra Pharma, NovoNordisk, Sanofi, Servier
- Support de recherche
 - Fondation IUCPQ, CDA, FRSQ, IRSC



Choix

- Pub Med
 - hypertension blood pressure 2023 humans
 - 4772 articles
- De la méta-analyse à la recherche clinique mécanistique
 - Nouvelles approches
 - Polémiques, l'environnement et voir venir
 - Nouveaux mécanismes
 - Nouveaux traitements
- 30 minutes (4 articles...)



Hypertension

ORIGINAL ARTICLE

Timing of Antihypertensive Drug Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

Muhammad Haisum Maqsood^{ID}*, Franz H. Messerli^{ID}*, Adam H. Skolnick^{ID}, Jonathan D. Newman^{ID}, Jeffrey S. Berger^{ID},
Sripal Bangalore^{ID}



Prémises

- Le moment de l'administration des médicaments antihypertenseurs est controversé
- L'objectif était de comparer l'efficacité de l'administration des antihypertenseurs le matin par rapport au soir



Méthodes

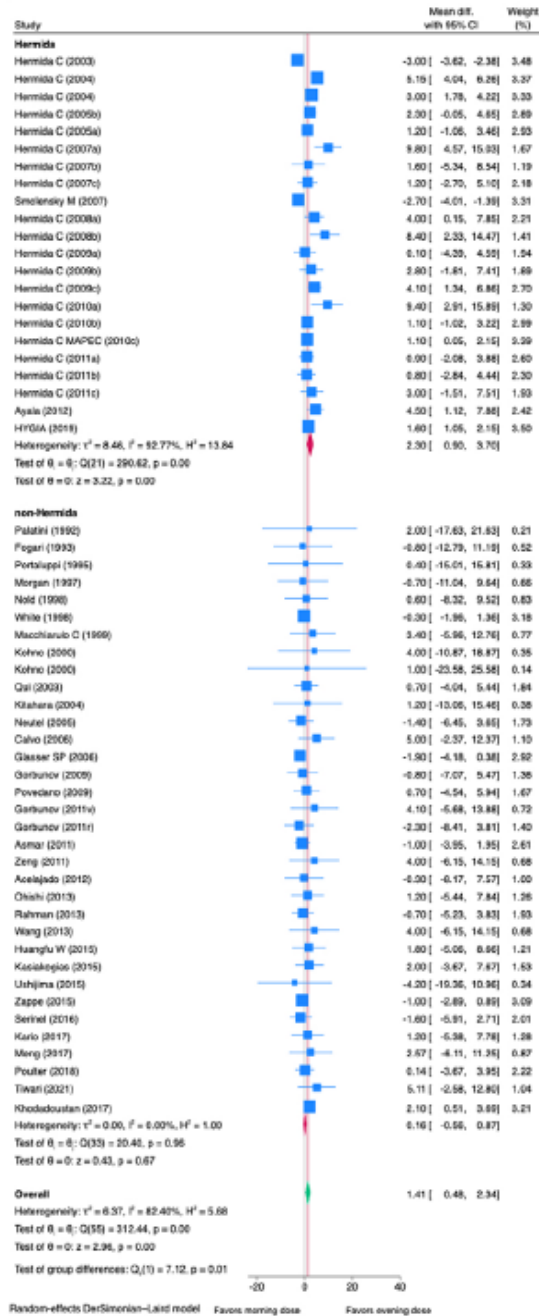
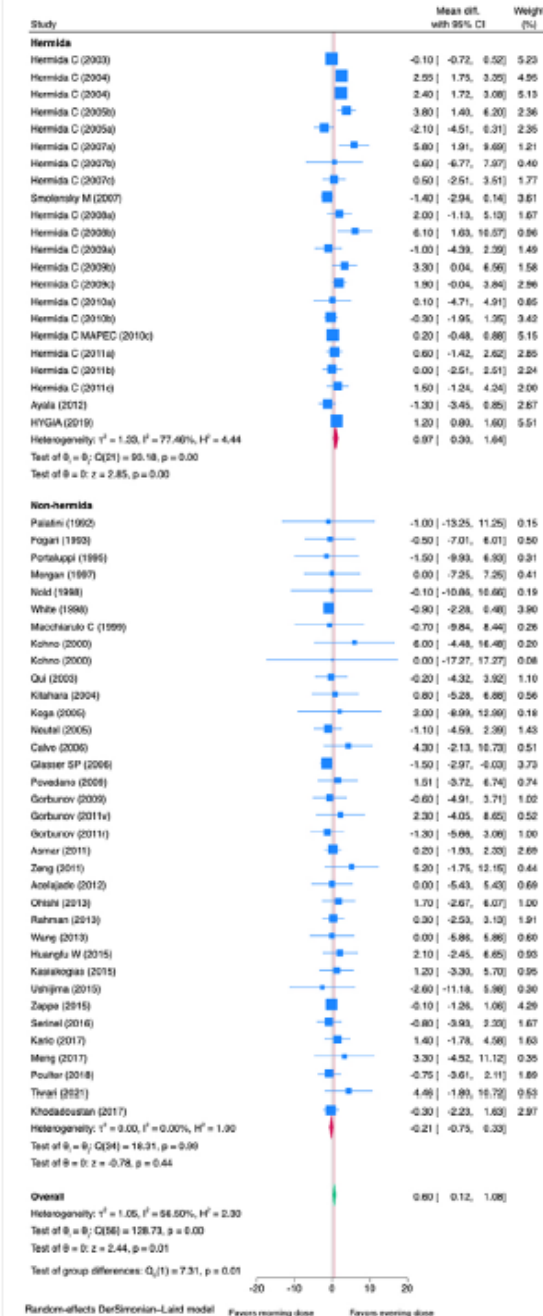
- Base de données PubMed, EMBASE et clinicaltrials.gov
 - recherche d'essais cliniques randomisés de thérapies antihypertensives où les patients ont été randomisés pour recevoir des doses le matin par rapport au soir.
- Les résultats étaient les paramètres de la pression artérielle ambulatoire (TA) (pression artérielle systolique [PAS] et pression artérielle diastolique [PAS] diurne, nocturne et 24/48 heures) et les issues cliniques cardiovasculaires



Amalgames???

- Sur les 72 ECR, 69 ont évalué l'effet ambulatoire de la TA chez 14964 patients randomisés pour recevoir une dose en soirée et 14969 au groupe doseur du matin
- Parmi les essais inclus, 33% (23 sur 69) des essais ont été réalisés par Hermida et ses collègues et ont porté sur 25734 patients (12853 le soir contre 12899 le matin)
- Six essais ont été envisagés pour l'évaluation des issues cliniques avec un total de 59976 patients, dont 29868 ont été randomisés pour le soir et 30108 pour le groupe de traitement du matin



A**B**

Résultats

- 72 essais contrôlés randomisés inclus
- Administration du soir a significativement réduit les paramètres de la TA ambulatoire
 - PAS sur 24/48 heures (différence moyenne [DM] = 1,41 mm Hg ; [IC à 95 %, 0,48 à 2,34])
 - PAD (DM = 0,60 mm Hg [IC à 95 %, 0,12 à 1,08])
 - PAS nocturne (DM = 4,09 mm Hg [IC à 95 %, 3,01 à 5,16])
 - PAD (DM, 2,57 mm Hg [IC à 95 %, 1,92 à 3,22])
 - Réduction plus faible de la PAS diurne (DM = 0,94 mm Hg [IC à 95 %, 0,01 à 1,87]) et de la PAS (DM = 0,87 mm Hg [IC à 95 %, 0,10 à 1,63]).



Résultats

- Administration du soir

- Événements cardiovasculaires numériquement plus faibles par rapport à la dose matinale

- Lorsque les données controversées d'Hermida (23 essais, 25 734 patients) ont été omises

(hétérogénéité $P < 0,05$ pour la plupart des résultats), l'effet ci-dessus de la posologie du soir s'est atténué sans effet significatif sur la pression artérielle ambulatoire de 24/48 heures, la TA diurne et l'événement cardiaque indésirable majeur et une réduction plus faible de la PAS et de la PAS ambulatoires nocturnes.



Conclusions

- L'administration en soirée de médicaments antihypertenseurs a considérablement réduit les paramètres de la TA ambulatoire et a diminué les événements cardiovasculaires, mais l'effet a été principalement expliqué par les essais du groupe Hermida.
- À moins que l'intention ne soit d'abaisser spécifiquement la tension artérielle nocturne, les médicaments antihypertenseurs doivent être pris à un moment de la journée qui convient, optimise l'observance et minimise les effets indésirables





A venir

- 16 établissements de soins continus bénévoles en Alberta, au Canada, dont les résidents admissibles ont été identifiés à l'aide de données électroniques sur les demandes de règlement de soins de santé
- Composite de décès toutes causes confondues ou d'hospitalisation pour infarctus du myocarde/syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque congestive
- Taille de l'échantillon : L'essai se poursuivra jusqu'à ce que 368 événements de jugement principal soient prévus

Open access

Protocol








BMJ Open Bedtime versus morning use of antihypertensives in frail continuing care residents (BedMed-Frail): protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point pragmatic trial

Scott R Garrison ,^{1,2} Erik Youngson,³ Danielle A Perry,^{2,4} Farah N Campbell,² Michael R Kolber,^{1,2} Christina Korownyk,^{1,2} Gary Michael Allan,^{2,4} Lee Green ,^{1,2} Jeffrey Bakal³

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Spousal Concordance of Hypertension Among Middle-Aged and Older Heterosexual Couples Around the World: Evidence From Studies of Aging in the United States, England, China, and India

Jithin Sam Varghese , PhD*; Peiyi Lu , PhD*; Daesung Choi , PhD; Lindsay C. Kobayashi , PhD; Mohammed K. Ali , MD; Shivani A. Patel , PhD; Chihua Li , DrPH



Prémises

- Des études antérieures sur la concordance de l'hypertension entre conjoints ont rapporté des résultats incohérents
- Cette incohérence peut être due à l'influence différentielle des conjoints sur les épouses par rapport aux **influences des femmes sur les maris**, car il existe des différences entre les sexes dans les expériences conjugales et les normes comportementales



Buts de l'étude

- Étudier et comparer la concordance de l'hypertension conjugale chez les couples hétérosexuels dans des études représentatives de la population d'adultes d'âge moyen et plus âgés aux États-Unis, en Angleterre, en Chine et en Inde
- Ces pays ont une prévalence élevée d'hypertension, allant de $\approx 30\%$ à $>50\%$ chez les adultes



Buts de l'étude

- Prévalence de l'hypertension concordante au sein des couples hétérosexuels à travers les pays
- Associations de l'hypertension artérielle au sein des couples pour les épouses et les maris séparément dans chaque pays
- Différence dans la force des associations qui opposent les maris aux femmes dans chaque pays
- Différence dans la force des associations d'un pays à l'autre.



- US Health and Retirement Study, 2016/17, n=3989 couples
- ELSA (English Longitudinal Study on Aging, 2016/17, n=1086)
- CHARLS (China Health and Retirement Longitudinal Study, 2015/16, n=6514)
- LASI (Longitudinal Aging Study in India, 2017/19, n=22 389).
- L'hypertension concordante a été définie comme le mari et la femme dans un couple souffrant d'hypertension.
- La prévalence de l'hypertension concordante chez les couples était de 37,9 % aux États-Unis, de 47,1 % en Angleterre, de 20,8 % en Chine et de 19,8 % en Inde.



Résultats

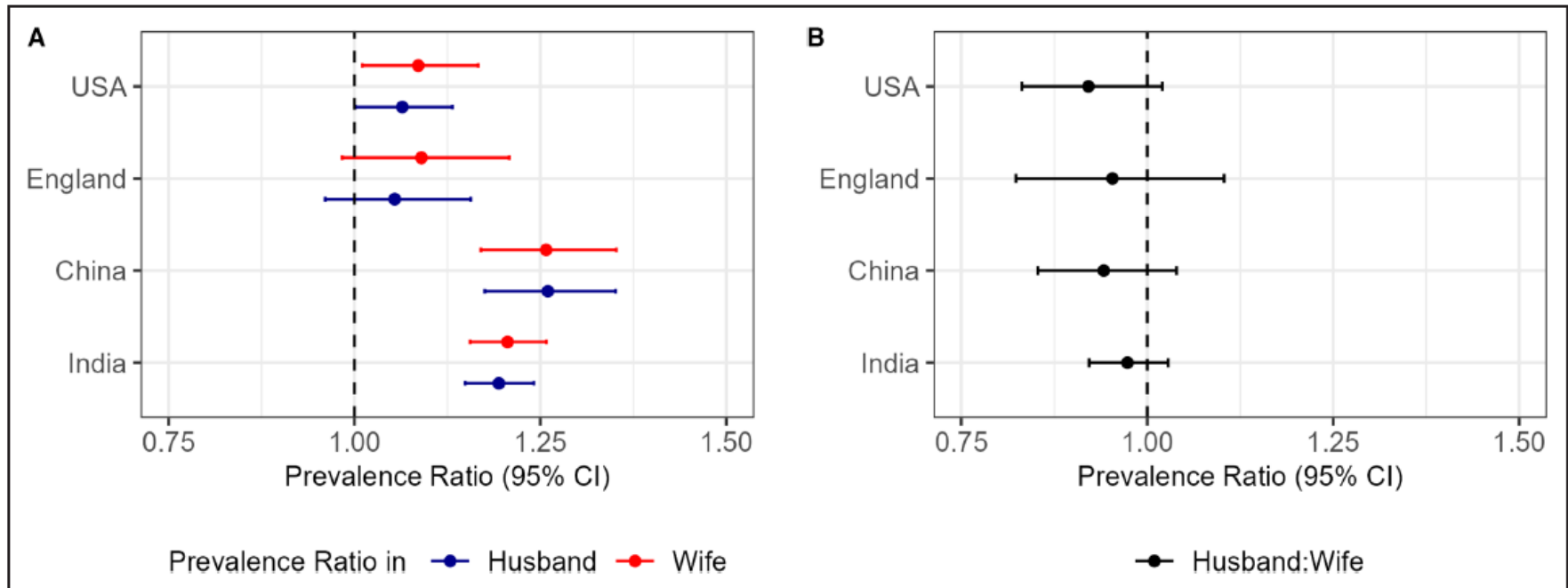


Figure 2. Associations of hypertension status between couples and sex differences within each country.

A, Association of hypertension status between couples (Table S4, Equation 1a and 1b). **B,** Sex difference in associations comparing husbands and wives (Table S4; Equation 2). All values are survey-weighted prevalence ratios with 95% robust CIs, after adjusting for individual characteristics and household characteristics.



-
- Par rapport aux épouses mariées à des maris sans
- hypertension, les épouses mariées à des maris souffrant d'hypertension étaient plus susceptibles de souffrir
- d'hypertension aux États-Unis (rapport de prévalence, 1,09), en Angleterre (rapport de prévalence, 1,09), en Chine (rapport de prévalence, 1,26) et en Inde (rapport de prévalence, 1,19)
-
- **Dans chaque pays, des associations similaires ont été observées pour les maris**
- D'un pays à l'autre, les associations aux États-Unis et en Angleterre étaient similaires, tandis qu'elles étaient légèrement plus importantes en Chine et en Inde



Hypertension

ORIGINAL ARTICLE



Cardiac Abnormalities in Hispanic/Latina Women With Prior De Novo Hypertensive Disorders of Pregnancy

Odayme Quesada^{ID}, Shathiyah Kulandavelu^{ID}, Catherine J. Vladutiu, Emily DeFranco, Margo B. Minissian, Nour Makarem^{ID}, Natalie A. Bello^{ID}, Melissa S. Wong^{ID}, Maria A. Pabón, Alvin A. Chandra, Larissa Avilés-Santa, Carlos J. Rodríguez, C. Noel Bairey Merz, Tamar Sofer^{ID}, Barry E Hurwitz, Gregory A. Talavera^{ID}, Brian L. Claggett^{ID}, Scott D. Solomon^{ID}, Susan Cheng^{ID}



Prémises

- Les troubles hypertensifs de la grossesse (HDP) sont associés à des risques maternels à long terme de maladies cardiovasculaires pour des raisons qui restent incomplètement comprises



Méthodes

- Le HCHS/SOL (Hispanic Community Health Study/Study of Latinos), une cohorte communautaire multicentrique d'adultes hispaniques/latinos recrutés entre 2008 et 2011, a été utilisé pour évaluer les associations de l'histoire de la HDP *de novo* (hypertension gestationnelle, prééclampsie, éclampsie) avec les mesures échocardiographiques de la structure et de la fonction cardiaques chez les femmes hispaniques/latines ayant une grossesse antérieure ≥ 1 et la proportion d'association médiée par l'hypertension actuelle ($>140/90$ mmHg ou traitement antihypertenseur)



Résultats

- La cohorte de l'étude comprenait 5168 femmes hispaniques/latines d'un âge moyen de 58,7 (9,7) ans au moment de l'échocardiogramme
- Une HDP antérieure *de novo* a été rapportée par 724 (14 %) des femmes étudiées et était associée à une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieur (VG) $-0,66$ (intervalle de confiance [IC] à 95 %, $-1,21$ à $-0,11$), à une épaisseur de paroi relative du VG plus élevée de $0,09$ (IC à 95 %, $0-0,18$) et à un risque plus élevé de $1,39$ (IC à 95 %, $1,02-1,89$) de géométrie VG anormale après ajustement pour la pression artérielle et d'autres facteurs de confusion

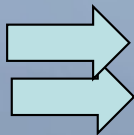
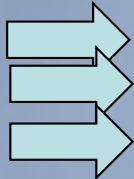


Résultats

- La proportion de l'association médiée par l'hypertension actuelle entre la HDP
 - fraction d'éjection du VG était de 0,09 (IC à 95 %, 0,03-0,45)
 - épaisseur relative de la paroi du VG était de 0,28 (IC à 95 %, 0,16-0,51)
 - géométrie anormale du VG était de 0,14 (IC à 95 %, 0,12-0,48)
 - hypertrophie ventriculaire gauche concentrique était de 0,31 (IC à 95 %, 0,19-0,86)
 - dysfonctionnement diastolique VG anormal était de 0,58 (IC à 95 %, 0,26–0,79)



Clinical characteristics					
Blood pressure based on ACC/AHA, %				<0.001	<0.001
Normal	27	30	18		
Elevated BP	9	10	6		
Stage 1 hypertension	43	41	58		
Stage 2 hypertension	11	11	10		
Antihypertensive therapy, %	43	41	58	<0.001	<0.001
Diabetes, %	31	30	39	<0.001	<0.001
Dyslipidemia, %	30	29	35	0.02	0.3
Metabolic syndrome, %	53	51	63	<0.001	<0.001
Current smoker, %	13	13	14	0.7	1.0
Number of pregnancy, mean (SD)	4 (2)	4 (2)	4 (2)	0.6	1.0
HDP type, %	14				
Gestational hypertension	9	...	61		
Preeclampsia	4	...	30		
Eclampsia	1	...	9		
Clinical measures					
Systolic blood pressure, mmHg, mean (SD)	127 (20)	127 (20)	129 (19)	0.05	0.5
Diastolic blood pressure, mmHg, mean (SD)	73 (11)	72 (10)	76 (12)	<0.001	<0.001
Body mass index, kg/m ² , mean (SD)	31 (6)	30 (6)	32 (7)	<0.001	<0.001
Cholesterol, total, mg/dL, mean (SD)	201 (40)	200 (40)	203 (41)	0.3	1.0
LDL cholesterol, mg/dL, mean (SD)	121 (36)	121 (36)	121 (37)	0.8	1.0
HDL cholesterol, mg/dL, mean (SD)	54 (15)	55 (15)	53 (15)	0.03	0.4
Triglycerides, mg/dL, mean (SD)	130 (80)	127 (72)	144 (116)	0.003	0.05
Urine albumin/creatinine ratio, mean (SD)	46 (330)	40 (318)	77 (404)	0.1	0.9



Conclusions

- Dans une grande cohorte de femmes hispaniques/latines, celles qui avaient des antécédents de HDP de novo présentait des altérations subcliniques détectables et mesurables de la structure cardiaque et un dysfonctionnement systolique et diastolique qui n'étaient que partiellement médiés par l'hypertension actuelle



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension

Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., David J. Webb, M.D., D.Sc., Jorg Taubel, M.D.,
Sarah Casey, M.B., Ch.B., Yansong Cheng, Ph.D., Gabriel J. Robbie, Ph.D.,
Don Foster, M.S., Stephen A. Huang, M.D., Sean Rhyee, M.D., M.P.H.,
Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., and George L. Bakris, M.D.



Prémises

- Près de la moitié des patients souffrant d'hypertension n'atteignent pas les cibles de pression artérielle recommandées par les lignes directrices, en partie en raison de l'incapacité du médecin à initier ou à intensifier le traitement antihypertenseur et de la mauvaise observance des médicaments oraux quotidiens prescrits





- L'angiotensinogène est le seul précurseur des peptides d'angiotensine et joue un rôle clé dans la pathogenèse de l'hypertension.
- Zilebesiran, un agent thérapeutique expérimental d'interférence de l'ARN avec une durée d'action prolongée, inhibe la synthèse hépatique de l'angiotensinogène

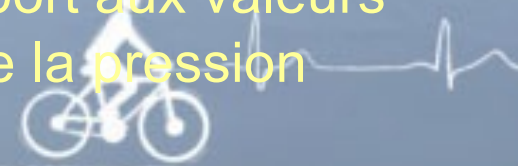


- ● Zilebesiran est un agent thérapeutique expérimental d'interférence ARN
 - – un petit ARN interférent [siRNA] lié de manière covalente à un ligand N-acétylgalactosamine [GalNAc] qui se lie avec une forte affinité au récepteur hépatique de l'asialoglycoprotéine.
- ● Il est conçu pour obtenir une réduction spécifique des niveaux d'ARN messenger de l'angiotensinogène hépatique (ARNm), réduisant ainsi la production d'angiotensinogène



Méthodes

- Étude de phase 1
- Patients souffrant d'hypertension ont été répartis au hasard dans un rapport de 2 :1 pour recevoir soit une dose **sous-cutanée** unique ascendante de zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 ou 800 mg) ou un placebo. **UNE DOSE**
- Suivis pendant 24 semaines
- Effet de la dose de 800 mg de zilebesiran sur la pression artérielle dans des conditions de régime pauvre ou riche en sel
- Effet de cette dose lorsqu'elle est co-administrée avec Irbésartan (300 mg).
- Les critères d'évaluation comprenaient l'innocuité, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que la variation de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport aux valeurs initiales, mesurée par une surveillance ambulatoire de la pression artérielle 24 heures



- Adultes âgés de 18 à 65 ans souffrant d'hypertension traitée ou non traitée qui avaient une pression artérielle systolique moyenne en **position assise** évaluée par brassard automatisé de plus de 130 à 165 mm Hg
- ou de plus de 135 à 165 mm Hg et une pression artérielle systolique moyenne de 130 mm Hg ou plus, évaluée par une **surveillance ambulatoire de la pression artérielle de 24 heures** après l'arrêt des médicaments antihypertenseurs pendant au moins 2 semaines.
- Principaux critères d'exclusion: l'hypertension secondaire, l'hypotension posturale, le diabète, les événements cardiovasculaires antérieurs et le traitement actuel ou prévu par un médicament bloquant les récepteurs β -adrénergiques

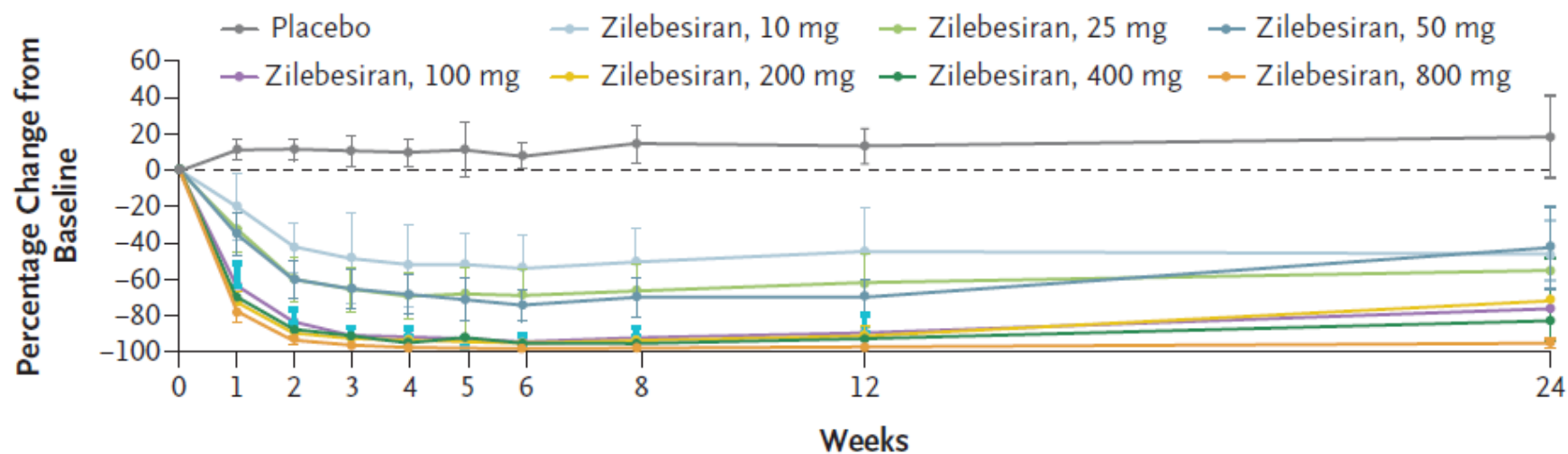


Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Enrolled Patients at Baseline.*

Characteristic	Part A		Part B		Part E†		All Patients (N = 107)‡
	Placebo (N = 28)	All Zilebesiran (N = 56)	Placebo (N = 4)	Zilebesiran (N = 8)	Zilebesiran (N = 6)	Zilebesiran + Irbesartan (N = 10)	
Mean age (range) — yr	52.9 (36–64)	53.0 (35–65)	50.0 (35–62)	59.0 (49–64)	54.0 (44–58)	55.2 (42–64)	53.5 (35–65)
Male sex — no. (%)	16 (57)	35 (62)	3 (75)	6 (75)	5 (83)	3 (30)	66 (62)
Race — no. (%)§							
White	21 (75)	35 (62)	3 (75)	5 (62)	6 (100)	4 (40)	71 (66)
Black	6 (21)	16 (29)	1 (25)	2 (25)	0	3 (30)	27 (25)
Asian	0	3 (5)	0	1 (12)	0	1 (10)	5 (5)
Other	1 (4)	2 (4)	0	0	0	2 (20)	4 (4)
Blood pressure — mm Hg¶							
Systolic	140.6±8.3	139.2±9.4	148.5±2.6	139.0±7.4	133.0±6.6	147.0±7.5	140.3±9.0
Diastolic	87.9±7.9	85.8±6.8	99.0±2.8	86.4±6.3	85.8±8.0	89.0±6.3	87.1±7.3
Body-mass index	29.3±3.1	28.6±3.0	29.3±2.0	29.0±4.3	29.7±3.6	28.3±4.7	28.7±3.2



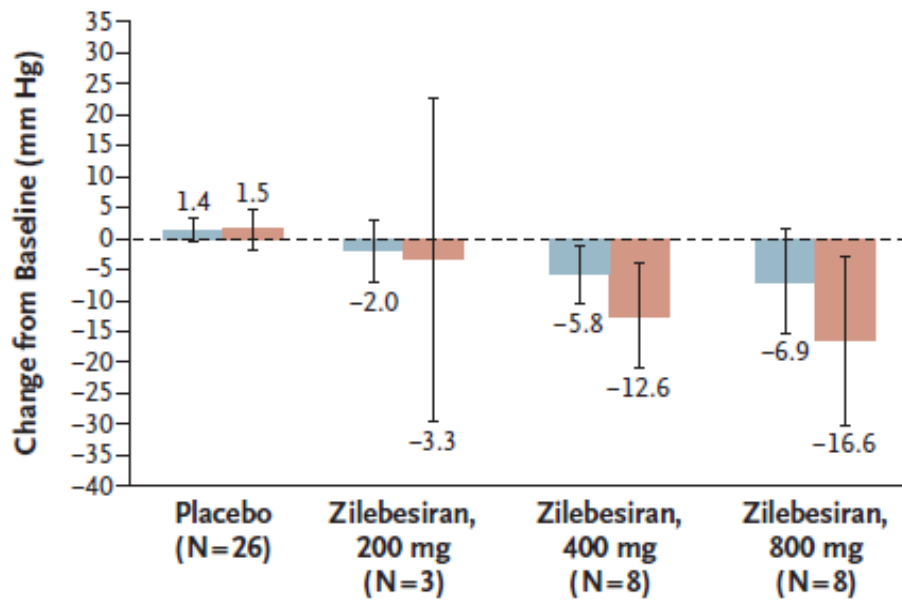
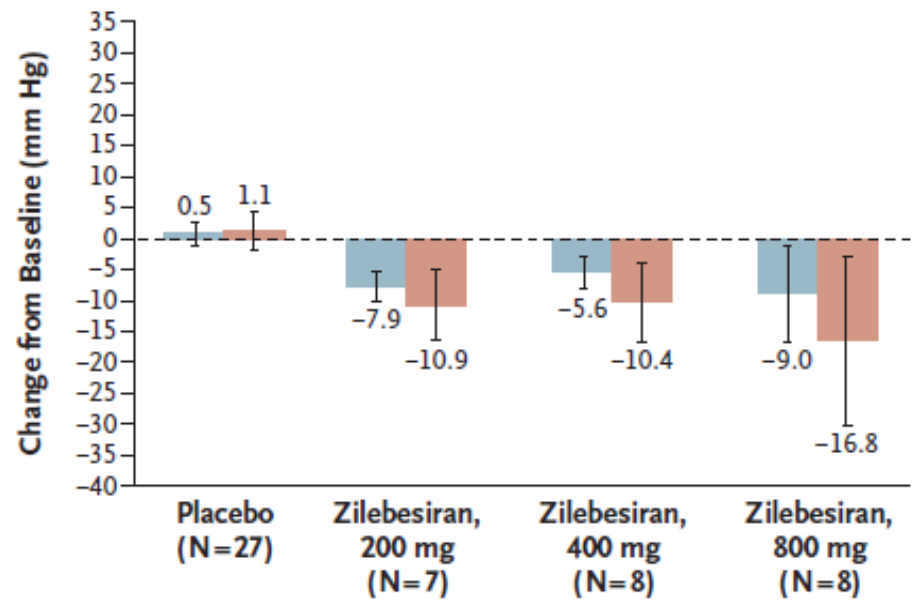
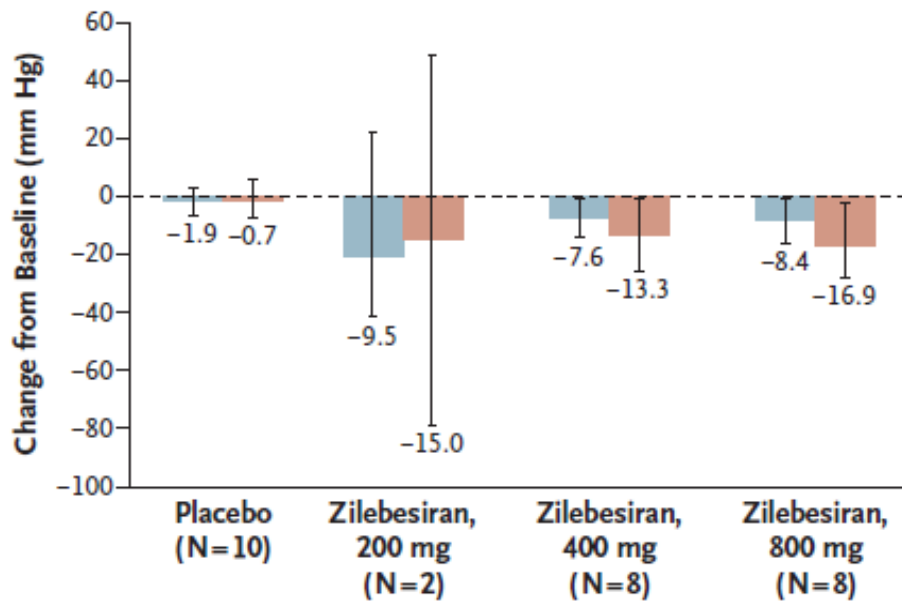
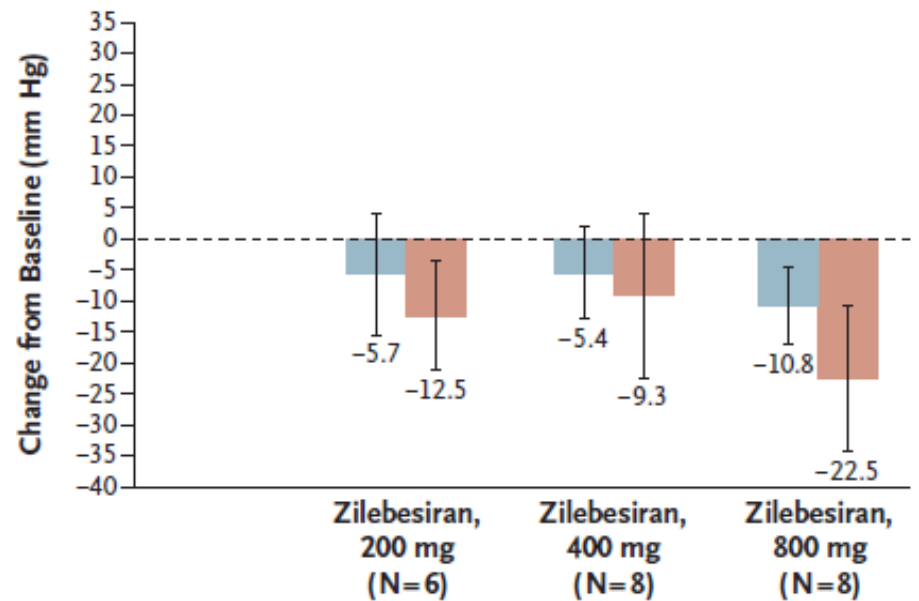
A Part A



No. of Patients

Placebo	28	28	28	28	27	17	26	27	28	12
Zilebesiran, 10 mg	8	8	8	8	8	8	8	8	8	5
Zilebesiran, 25 mg	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Zilebesiran, 50 mg	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7
Zilebesiran, 100 mg	8	7	8	8	8	8	8	8	7	7
Zilebesiran, 200 mg	8	8	8	7	6	2	3	7	8	8
Zilebesiran, 400 mg	8	8	8	8	8	0	8	8	8	8
Zilebesiran, 800 mg	8	8	8	8	8	0	8	8	8	8



A Week 6**B Week 8****C Week 12****D Week 24**

Résultats

- Sur les 107 patients recrutés, 5 ont eu des réactions légères et transitoires au site d'injection. Aucun cas d'hypotension, d'hyperkaliémie ou d'aggravation de la fonction rénale n'a entraîné d'intervention médicale



Conclusions

- Des diminutions dose-dépendantes des taux sériques d'angiotensinogène et de la pression artérielle ambulatoire sur 24 heures ont été maintenues jusqu'à 24 semaines après une dose sous-cutanée unique de zilebesiran de 200 mg ou plus
- Des réactions légères au site d'injection ont été observées.



Phase 2

- Zilebesiran as Add-on Therapy in Patients With High Cardiovascular Risk and Hypertension Not Adequately Controlled by Standard of Care Antihypertensive Medications (KARDIA-3)
- N= 390 patients (2 cohortes)
- 1 dose

