

TOP 5 DES ARTICLES EN HYPERTENSION ARTÉRIELLE 2014

Bernard Larochelle MD MSc FRCPC

CHUL, CHU de Québec, Université Laval

Divulgation d'intérêts

- Subvention: Boehringer Ingelheim

55



Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis

Iftikhar I et al Journal of Hypertension 2014

Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis

Iftikhar I, Journal of Hypertension 2014;32(2):2341-50

- Objectif: Déterminer la réduction de la PA amenée par le CPAP chez les patients souffrant d'apnée du sommeil et d'hypertension résistante

- Méthode: revue systématique et méta-analyse d'études prospectives (observationnelle ou randomisée) de pts avec HTA résistante (3 Rx dont un diurétique) et SAHS, avec données de PA pré-post CPAP par MAPA

- 6 essais cliniques; 354 individus
 - ▣ 4 essais randomisés (320 pts) CPAP versus contrôle
 - ▣ 2 études observationnelles (34 pts)

Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis

Iftikhar I, Journal of Hypertension 2014;32(2):2341-50

□ Résultats:

- Patient type: homme de plus de 55 ans avec IMC >30 et durée d'intervention de 3 semaines à 6 mois

- Réduction moyenne PA (jour ou 24h)
 - PAs: -7.21 (-9.04 à -5.38)
 - PAd: -4.99 (-6.01 à -3.96)

- Réduction moyenne PA (nocturne)
 - PAs: -6.79 (-13.86 à 0.26)
 - PAd: -3.67 (-8.05 à 0.71)

Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis

Iftikhar I, Journal of Hypertension 2014;32(2):2341-50

- Première méta-analyse chez des pts avec HTA résistante et SAHS. Cette méta-analyse montre une baisse de PA supérieure à celle rapportée dans la plupart des études et méta-analyses faites chez des pts moins hypertendus (≈ 2 à 3 mm Hg). Bénéfice clinique potentiel plus grand chez ce sous-groupe à plus haut risque.

- Limitation
 - ▣ Peu d'études et de patients
 - ▣ Facteurs confondants non exclus (prise de RX, changement d'habitude de vie)

4



Effects of blood pressure reduction in mild hypertension. A systematic review and meta-analysis

Sundstrom et al Ann Intern Med 2014

Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis

from the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration
Sundstrom et al. Ann Intern Med. Online first on 23 Dec 2014

- Objectif: Évaluer si le traitement pharmacologique de l'HTA chez des patients avec HTA grade 1 (140-159 et/ou 90-99) prévient les événements cardiovasculaires et les décès.
- Méthode : revue systématique de Diao; Cochrane 2012 + revue systématique CINAHL, MEDLINE, COCHRANE (05/2011 à 06/2014)
- Études: essais cliniques randomisés avec durée >1 an sans MCAS, comparant RX ou algorithme de traitement versus placebo ou pharmacothérapie contrôle
- Mesure: événements cardiovasculaires (ACV, MCAS, IC, décès cardio) et mortalité totale
- 3 études de la méta-analyse 2012 (8905 pts) et 10 études (de sous-groupes) du BPLTTC (6361 pts) avec suivi de 4 à 5 ans

Table 1. Baseline Characteristics*

Characteristic	Active Groups	Control Groups	Total
BPLTTC trials			
Patients, <i>n</i>	3364	2997	6361
Mean age (SD), <i>y</i>	63.1 (8.6)	64.0 (8.2)	63.5 (8.4)
Female, <i>n</i> (%)	1341 (40)	1203 (40)	2544 (40)
Mean total cholesterol level (SD)			
<i>mmol/L</i>	5.4 (1.2)	5.4 (1.2)	5.4 (1.2)
<i>mg/dL</i>	208.5 (46.3)	208.5 (46.3)	208.5 (46.3)
Mean HDL cholesterol level (SD)			
<i>mmol/L</i>	1.27 (0.52)	1.28 (0.51)	1.27 (0.51)
<i>mg/dL</i>	49.03 (20.08)	49.42 (19.69)	49.03 (19.69)
Smokers, <i>n</i> (%)	481 (15)	462 (16)	943 (16)
Previous antihypertensive treatment, <i>n</i> (%)	1819 (62)	1686 (61)	3505 (61)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	3225 (96)	2871 (96)	6096 (96)
Mean BMI (SD), <i>kg/m²</i>	29.2 (5.1)	29.2 (5.2)	29.2 (5.2)
Mean systolic blood pressure (SD), <i>mm Hg</i>	146 (7)	146 (7)	146 (7)
Mean diastolic blood pressure (SD), <i>mm Hg</i>	84 (8)	83 (8)	84 (8)
Non-BPLTTC trials			
Patients, <i>n</i>	4478	4427	8905
Previous antihypertensive treatment, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total patients, <i>n</i>	7842	7424	15 266

BMI = body mass index; BPLTTC = Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; HDL = high-density lipoprotein.

* Data in active and control groups are slightly unbalanced because participants in some trials were not randomly assigned in a 1:1 ratio.

Résultat: comparaison groupe traitement actif versus contrôle

Outcome	No of studies	No of participants	No of events Active vs control	OR (95% CI)
Total deaths	14	7842 vs 7424	307 vs 358	0.78 (0.67, 0.92)
Cardiovasc death	10	3282 vs 2856	96 vs 124	0.75 (0.57-0.98)
Total CV events	12	6572 vs 6409	311 vs 350	0.86 (0.74, 1.01)
Stroke	12	6376 vs 6046	99 vs 127	0.72 (0.55, 0.94)
Coronary events	12	6772 vs 6450	185 vs 179	0.91 (0.74, 1.12)
Heart failure	10	3282 vs 2856	62 vs 76	0.80 (0.57, 1.12)

Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis

from the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration
Sundstrom et al. Ann Intern Med. Online first on 23 Dec 2014

- Le traitement pharmacologique de HTA de grade 1 chez des patients en prévention primaire diminue la morbidité/mortalité CV dans des études randomisées contrôlées à 4.4 ans

- Point fort:
 - ▣ analyses basées sur les données individuelles de chaque patient pour une majorité des patients
 - ▣ Puissance statistique accrue
 - ▣ Traitement pharmacologique actuel (IECA, bloquant calcique)

- Limites:
 - ▣ Inclusion de patient avec diabète et traitement préalable HTA
 - ▣ Suivi relativement court

Essai clinique randomisé prospectif, comparant traitement versus placebo pour HTA grade 1?





Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

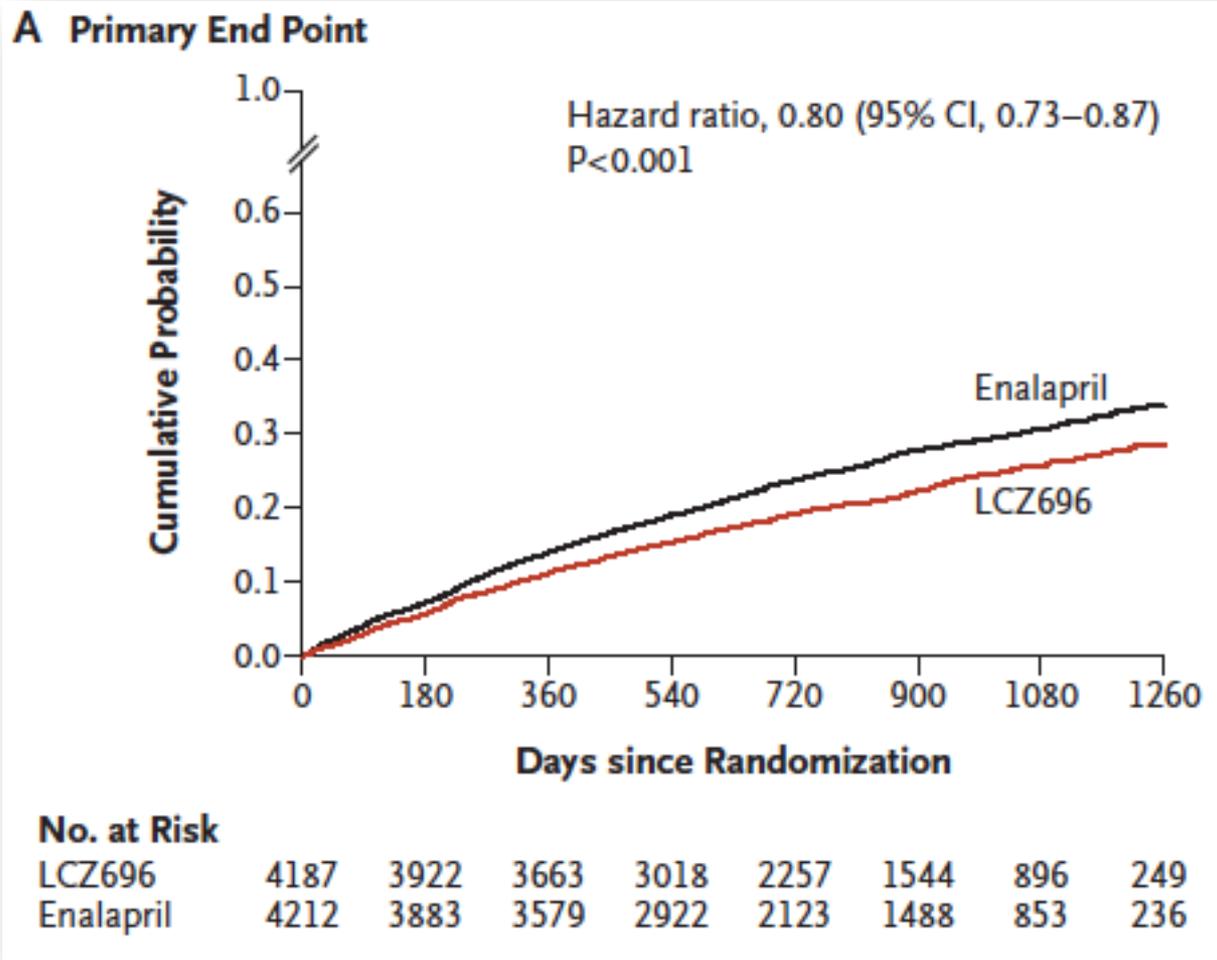
McMurray JJV et al NEJM 2014

Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

PARADIGM-HF Investigators

McMurray JJV et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

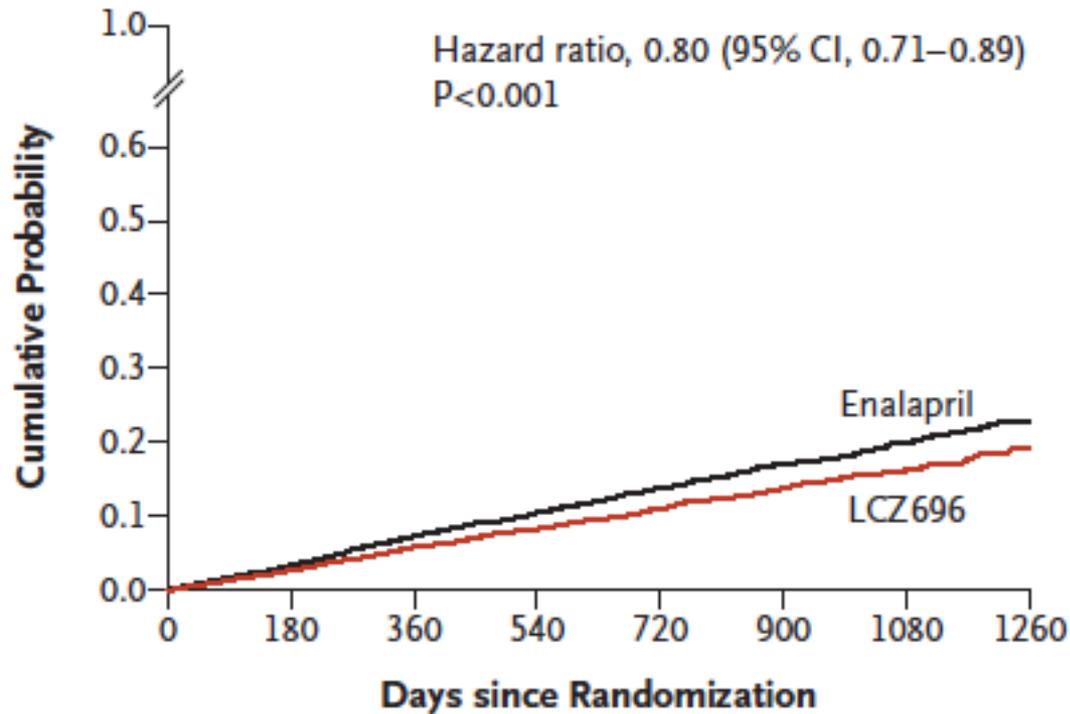
- ❑ Objectif: Déterminer si les effets à long terme de LCZ696 (inhibiteur néprilysin + valsartan) sont supérieurs à ceux de l'énalapril chez des pts avec insuffisance cardiaque et FE diminuée.
- ❑ Essai randomisé en double-insu multicentrique
- ❑ N=8442 pts (LCZ696 200 mg bid versus énalapril 10 mg bid)
- ❑ Événement primaire composite: mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour IC.
- ❑ Puissance de 80% pour détecter une diminution de risque de décès CV 15% à 34 mois avec LCZ696.
- ❑ Patient type: homme 63 ans, NYHA classe II, FE 29%, TAs 122 mm Hg



Courbe Kaplan-Meier pour la probabilité de décès par cause cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour défaillance cardiaque selon le traitement reçu.

NEJM 2014;371:993-1003

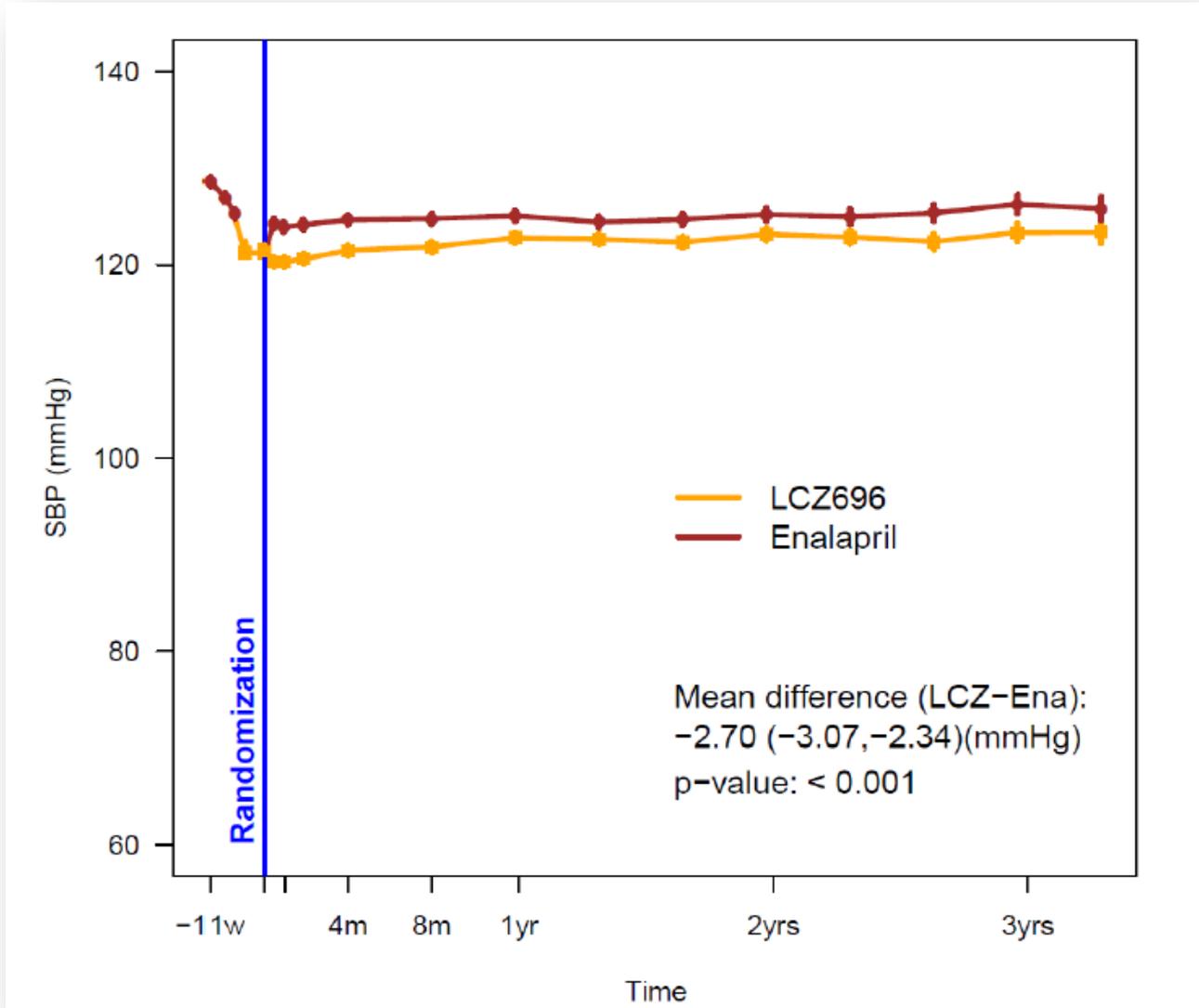
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Courbe Kaplan-Meier pour la probabilité de décès par cause cardiovasculaire selon le traitement reçu.



Systolic blood pressure during run-in and after randomization.

Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

PARADIGM-HF Investigators

McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2014;371:993-1004

- La combinaison d'un inhibiteur de la néprilysine et d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine plus efficace que énalapril pour la réduction de mortalité chez patient avec FE diminuée.
 - ▣ NNT décès/hospit = 21
 - ▣ NNT décès = 32
 - ▣ Différence TAs groupe LCZ696 vs énalapril seul: -3.2 mmHg (significatif).
 - ▣ Profil de sécurité acceptable (10.7% vs 12.3%).

Première étude à montrer une diminution des événements cliniques avec cette nouvelle classe d'anti-hypertenseur



2



Global sodium consumption and death from cardiovascular causes

Mozaffarian D et al NEJM 2014

Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure

Mente A et al NEJM 2014

Urinary sodium and potassium excretion, mortality and cardiovascular events

O'Donnell M NEJM 2014

Global sodium consumption and death from cardiovascular

causes the Global Burden of diseases nutrition and chronic diseases expert group

Mozaffarian D et al NEJM 2014;371:624-34

- Modélisation de l'impact de la consommation de sodium sur la mortalité cardiovasculaire à travers le monde.

- Méthode:
 - Recherche systématique sur consommation de sel entre 2008 et 2011 basée sur excrétion urinaire de 24h ou prise alimentaire estimée pour 66 pays (74.5% population mondiale). Modèle statistique pour estimer la consommation des 187 pays.
 - Nouvelle méta-analyse sur la relation entre la réduction de sodium et l'effet attendu sur la pression artérielle.
 - Effet de la pression artérielle sur la mortalité cardiovasculaire provient de la combinaison d'étude internationale de cohorte
 - Données sur la pression artérielle et la mortalité cardiovasculaire par pays ont été compilées dans l'étude Global Burden of Disease Study 2010 de l'OMS.

Global sodium consumption and death from cardiovascular

causes the Global Burden of diseases nutrition and chronic diseases expert group

Mozaffarian D et al NEJM 2014;371:624-34

□ Résultats:

- Niveau moyen de sodium consommé par jour en 2010: 3.95 g (99.2% de la population mondiale a un niveau supérieur à 2 g par jour (recommandé par OMS))
- Régression dose-réponse linéaire d'une réduction de l'apport de sodium sur la pression artérielle
 - Réduction de 2.30 g Na associé à réduction de 3.82 mm Hg PA systolique
- Relation dose-réponse proportionnelle de la PA et de la mortalité cardiovasculaire sans évidence de seuil plancher jusqu'à au moins 115 mm Hg

Global sodium consumption and death from cardiovascular

causes the Global Burden of diseases nutrition and chronic diseases expert group

Mozaffarian D et al NEJM 2014;371:624-34

□ Résultats (suite)

- Estimation de la mortalité cardiovasculaire attribuable au sodium basée sur une consommation moyenne de 2 g de sodium par jour (niveau de référence)
- 1.65 millions de décès cardiovasc en 2010 attribuable à une consommation de Na supérieure à 2 g par jr
- 4 morts sur 5 dans les pays à bas ou moyen revenu
- 2 morts sur 5 avant 70 ans
- Hétérogénéité selon les pays

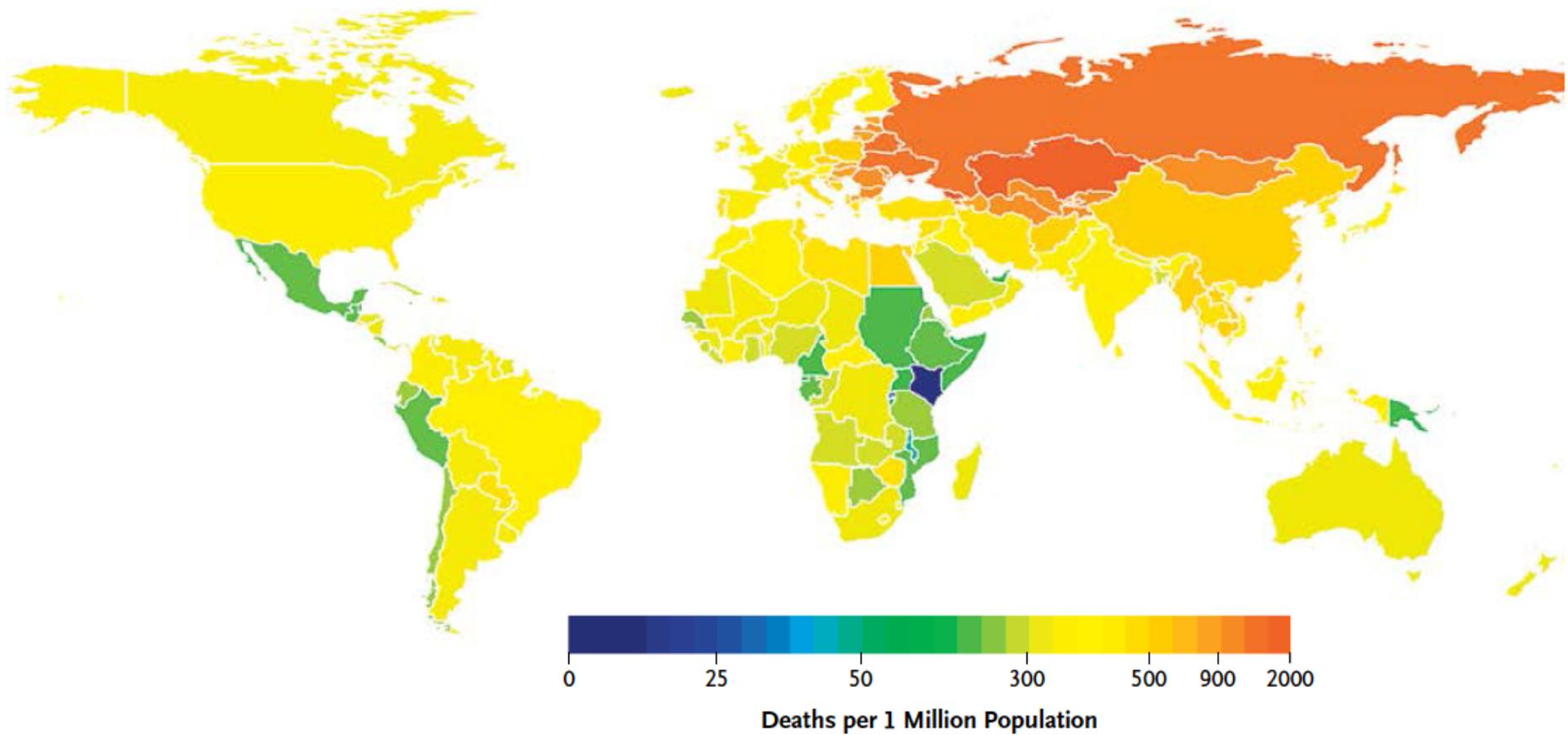


Figure 3. Absolute Cardiovascular Mortality Attributed to Sodium Consumption of More than 2.0 g per Day in 2010, According to Nation. The scale is based on the number of deaths from cardiovascular causes (per 1 million persons) in 2010 that were attributed to sodium consumption of more than 2.0 g per day.

Global sodium consumption and death from cardiovascular

causes the Global Burden of diseases nutrition and chronic diseases expert group

Mozaffarian D et al NEJM 2014;371:624-34

□ Limite

- ▣ Nécessite l'acceptation de plusieurs hypothèses et inférences par manque, entre autre, de données de bonnes qualités.

Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure for the PURE Investigators

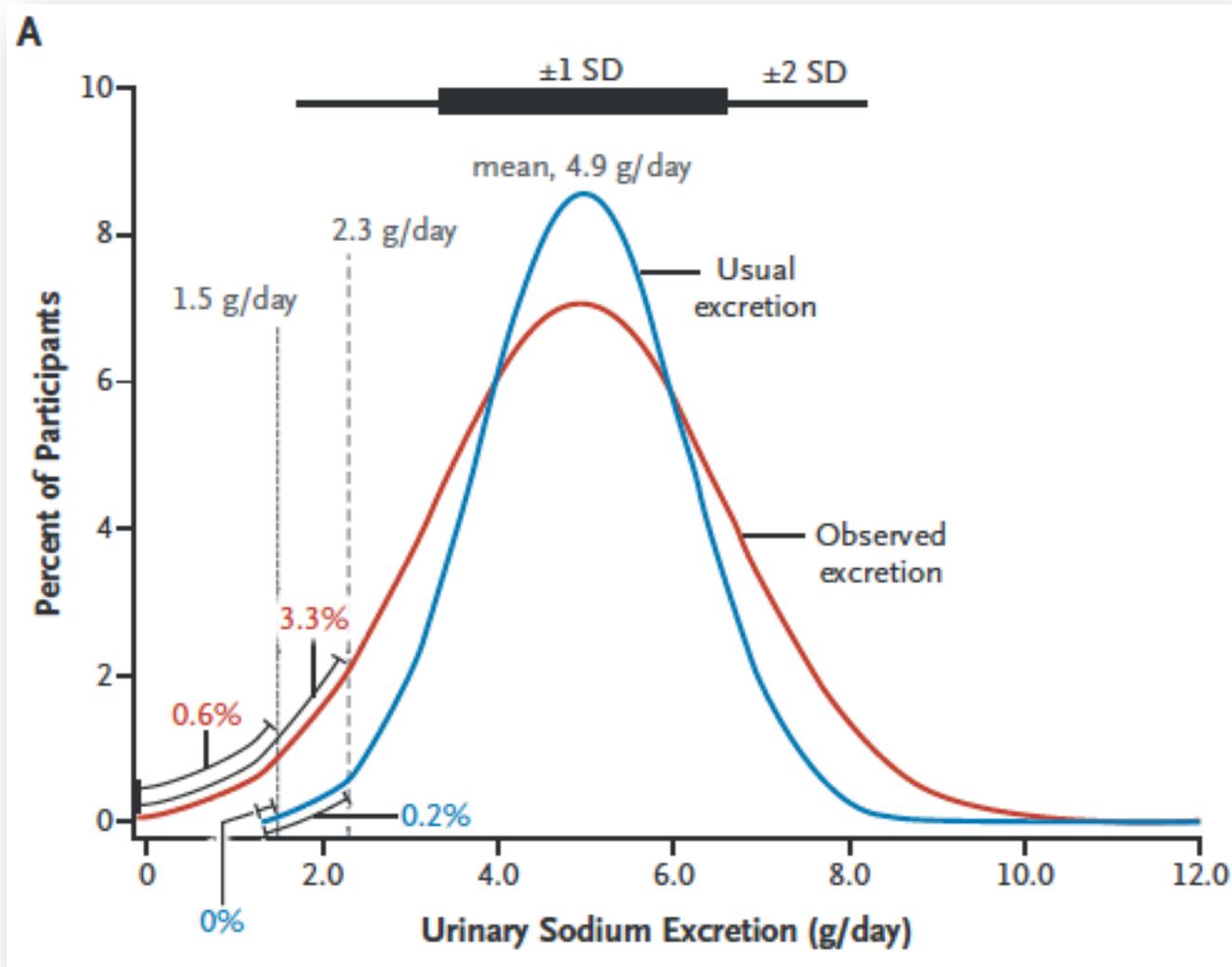
Mente A et al NEJM 2014;371:601-11

- Objectif: déterminer l'association entre l'excrétion de sodium et de potassium urinaire et la pression artérielle dans différentes populations.
- Étude de cohorte prospective de 1 022 166 pts
 - ▣ Cohorte PURE 1 575 433 pts
 - ▣ 35 à 70 ans
 - ▣ 667 communautés urbaines ou rurales
 - ▣ 17 pays à bas, moyen et haut revenu, sur 5 continents

Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure for the PURE Investigators

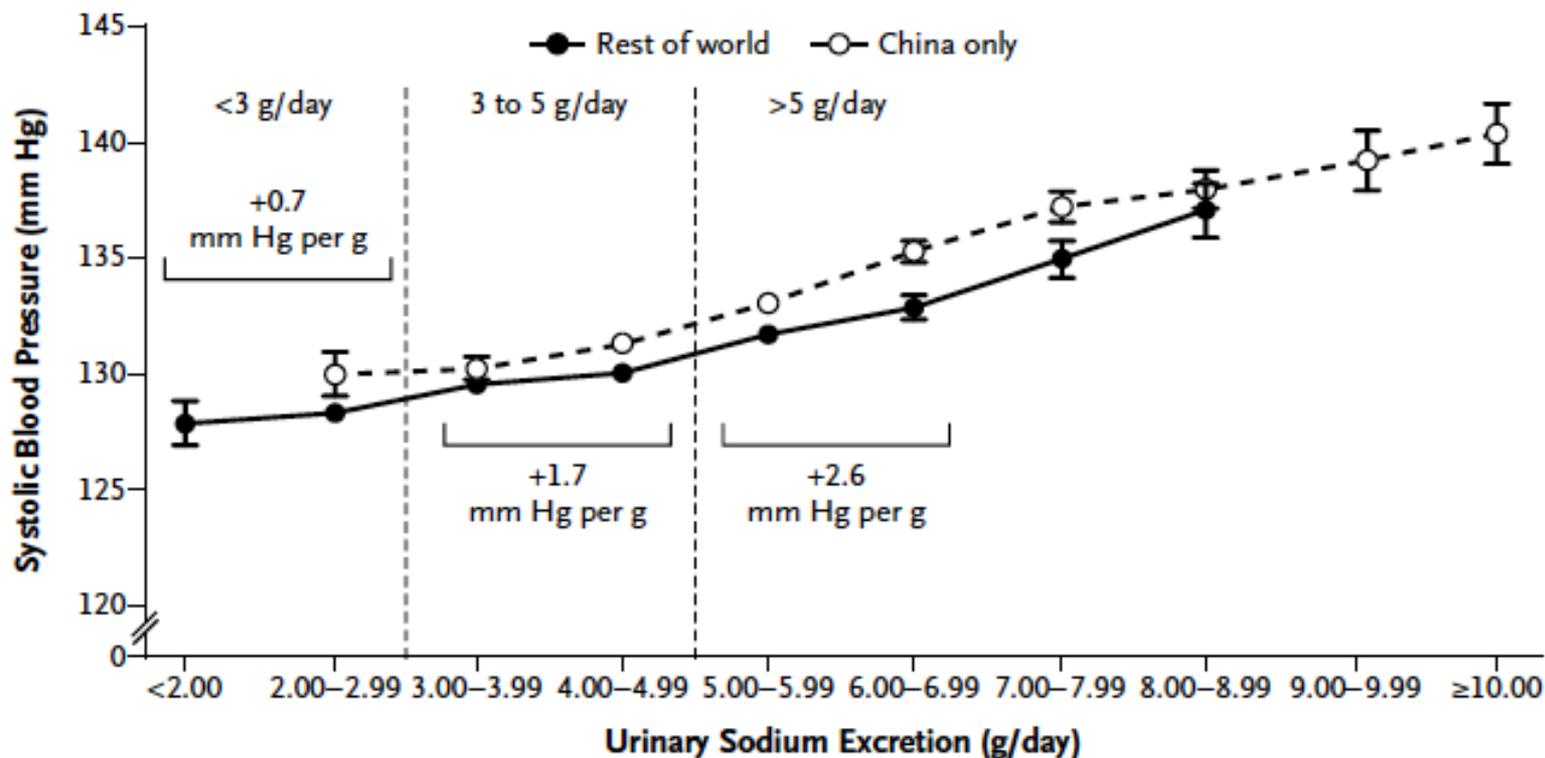
Mente A et al NEJM 2014;371:601-11

- Méthode:
 - ▣ Échantillon urinaire du matin à jeun
 - ▣ Formule de Kawasaki utilisée pour estimer l'excrétion sur 24 heures de sodium et potassium
 - ▣ Ces estimés servent de substituts pour évaluer les apports de NA et K



Distribution de l'excrétion de sodium chez les 102 216 participants

A

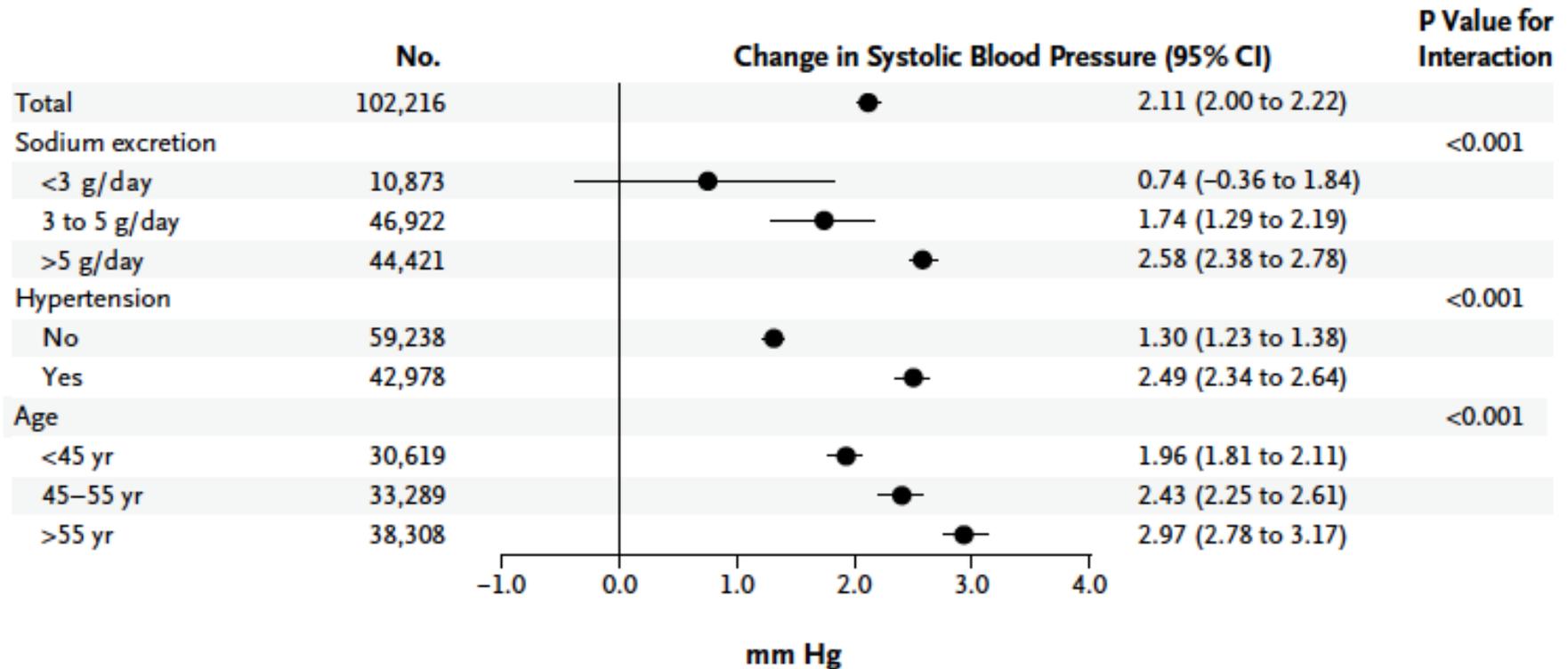


No. of Participants

China	1876	6,012	9,794	10,101	7177	4093	2035	1002	952
Other countries	1613	7384	15,101	16,015	10,810	5211	2048	992	

Pression artérielle systolique moyenne en fonction du niveau d'excrétion du sodium

A



Forest plot des changements de la pression artérielle systolique pour chaque augmentation de 1 g de l'excrétion de sodium.

Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure for the PURE Investigators

Mente A et al NEJM 2014;371:601-11

- Association positive, non linéaire, entre excrétion de sodium estimé et la PA, surtout pour pt âgé, ou avec hypertension ou excrétant plus de 5 g par jour de Na
- Relation inverse entre l'excrétion de potassium et la PA
- Interaction entre la qté de Na excrétée et la qté de K excrétée et la PA. Suggère que les recommandations alimentaires doivent aller au-delà du Na seul.
- Les guides de pratique recommande une qté de Na variant de 1,5 à 2,4 g par jour; très peu de participants sont à ces cibles.
- Limite:
 - Méthode d'estimation du sodium et du potassium par spot urinaire fait une fois
 - Il ne s'agit pas d'étude d'intervention

Urinary sodium and potassium excretion, mortality and cardiovascular events for the PURE Investigators

O'Donnell M. NEJM 2014;371:612-23

- Objectif: déterminer l'association entre l'excrétion de sodium et de potassium urinaire avec les décès et les événements cardiovasculaires.

- Étude de cohorte prospective de 101 945 pts
 - ▣ Cohorte PURE 156 424 pts
 - ▣ 35 à 70 ans
 - ▣ 628 communautés urbaines ou rurales
 - ▣ 17 pays à bas, moyen et haut revenu, sur 5 continents

Urinary sodium and potassium excretion, mortality and cardiovascular events for the PURE Investigators

O'Donnell M. NEJM 2014;371:612-23

□ Méthode:

- Échantillon urinaire du matin à jeun
- Formule de Kawasaki utilisée pour estimer l'excrétion sur 24 heures de sodium et potassium
- Ces estimés servent de substituts pour estimer les apports
- Questionnaire standardisé et rapport standardisé de suivi
- Décès toute cause et (IDM+ACV+IC+décès cardiovasc.)
- Analyses statistiques uni et multivariés + étude de sensibilité

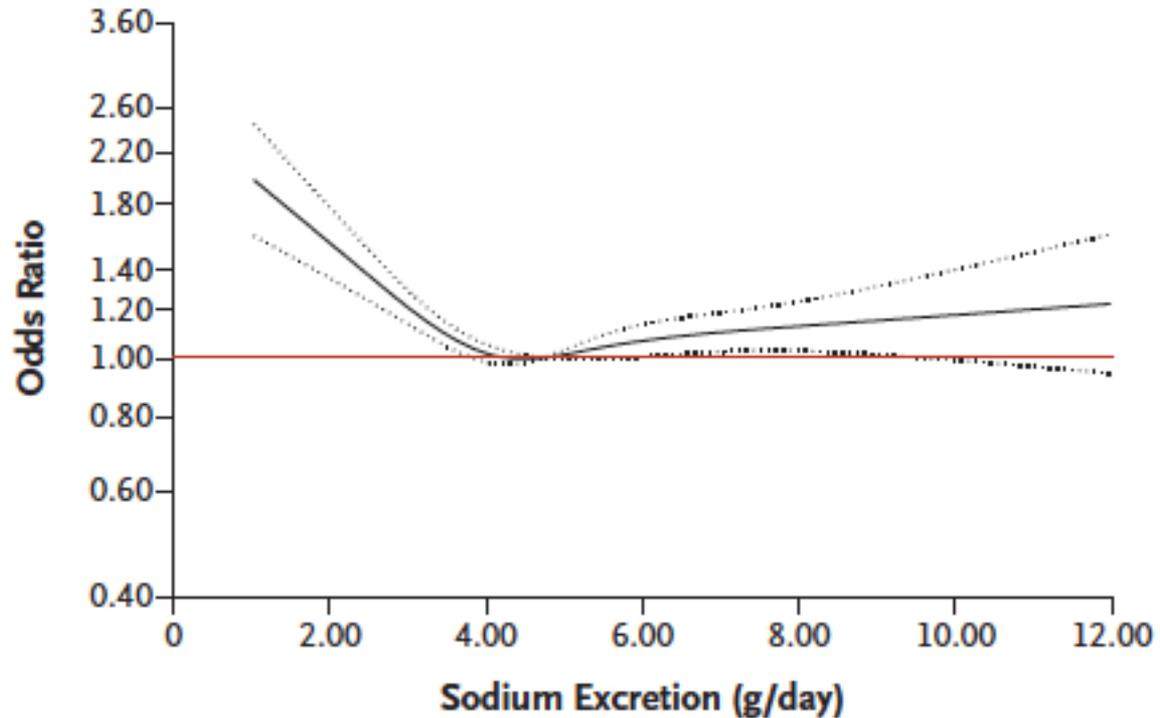
Urinary sodium and potassium excretion, mortality and cardiovascular events for the PURE Investigators

O'Donnell M. NEJM 2014;371:612-23

□ Résultats:

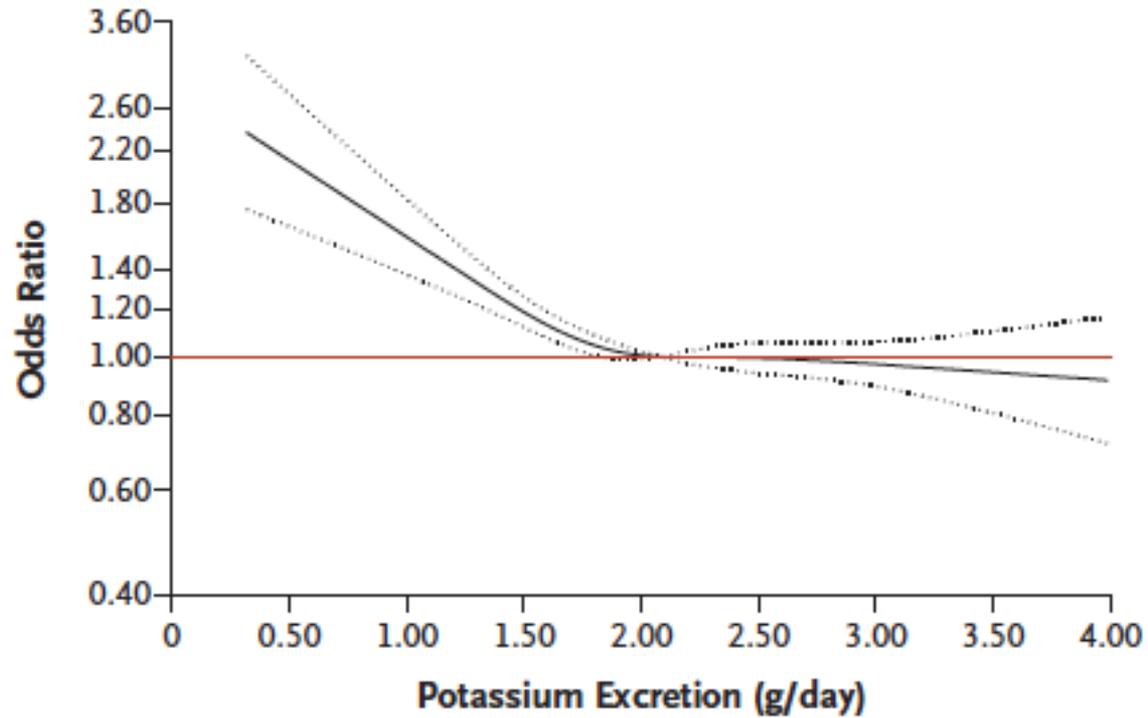
- Excrétion moyenne estimé de sodium par 24h: 4.93 g
- Excrétion moyenne estimé de potassium par 24h: 2.12 g
- Suivi moyen 3.7 ans pour 95% des participants
- 3317 événements primaires

A Estimated Sodium Excretion and Risk of Death or Cardiovascular Events



No. of Events	101	1,023	1,437	597	126	25
No. at Risk	1817	30,124	46,663	18,395	3885	756

A Estimated Potassium Excretion and Risk of Death or Cardiovascular Events



No. of Events	0	92	481	1,050	942	522	173	41
No. at Risk	6	1730	12,526	31,466	30,956	17,171	6128	1507

Urinary sodium and potassium excretion, mortality and cardiovascular events for the PURE Investigators

O'Donnell M. NEJM 2014;371:612-23

- Risque de décès et d'événement cardiovasculaire le plus bas avec taux d'excrétion de sodium estimé entre 3 et 6 g par jour
- Courbe en J
- Les recommandations cliniques sur la consommation de sel sont basées sur des essais cliniques à court terme qui montrent de modeste réduction de pression artérielle avec une réduction du sodium. Les modèles infèrent qu'une relation linéaire existe entre une baisse de la PA et une réduction secondaire des événements cardiovasculaires.

- Limite de l'étude
 - ▣ Consommation de Na et K basé sur des estimés de spot urinaire fait une fois
 - ▣ Étude observationnelle: facteur confondant résiduel?
(plus de patient MCAS et diabétique au départ dans le groupe <3 g de Na)
 - ▣ Association n'équivaut pas à la causalité; causalité inverse?

Que retenir de ces études?



Que retenir de ces études?

- Globalement, en 2010, plus de 1,5 millions de décès cardiovasculaires attribuables à l'ingestion de plus de 2 g de Na par jour

- Association entre la prise de Na et l'élévation de pression artérielle:
 - ▣ Importante chez les pts âgés, les pts hypertendus et prise >6 g Na par jour
 - ▣ Modeste pour la prise de 3 à 5 g de Na par jour
 - ▣ Pas d'association avec la prise de <3 g de Na par jour

- Association entre la prise de Na et la maladie cardiovasculaire/décès
 - ▣ Ingestion de Na >6 g par jour associée à une hausse du risque
 - ▣ Ingestion de Na <3 g par jour associée à une hausse du risque
 - ▣ Niveau de risque le plus faible à une consommation entre 3 et 6 g par jour

Étude randomisée contrôlée de réduction de sodium avec suivi d'événement clinique?

1



A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension (SIMPLICITY HTN-3)

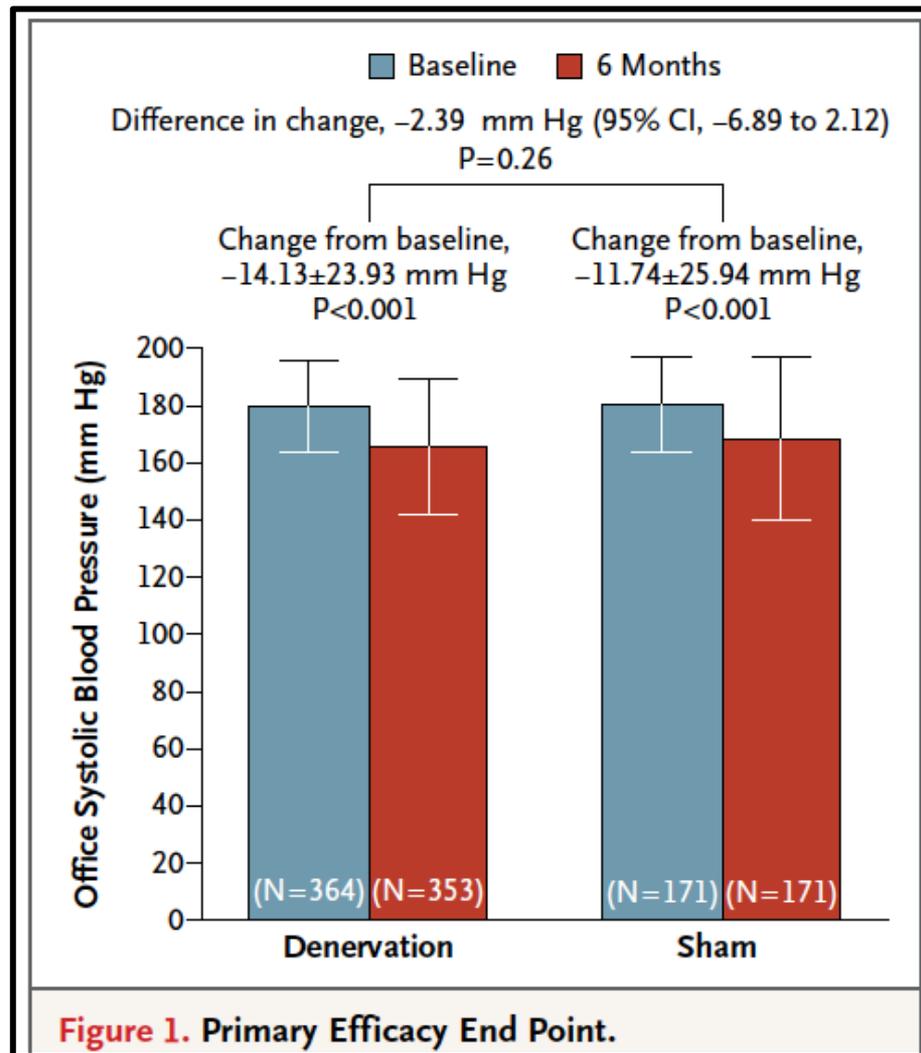
Bhatt DL et al NEJM 2014

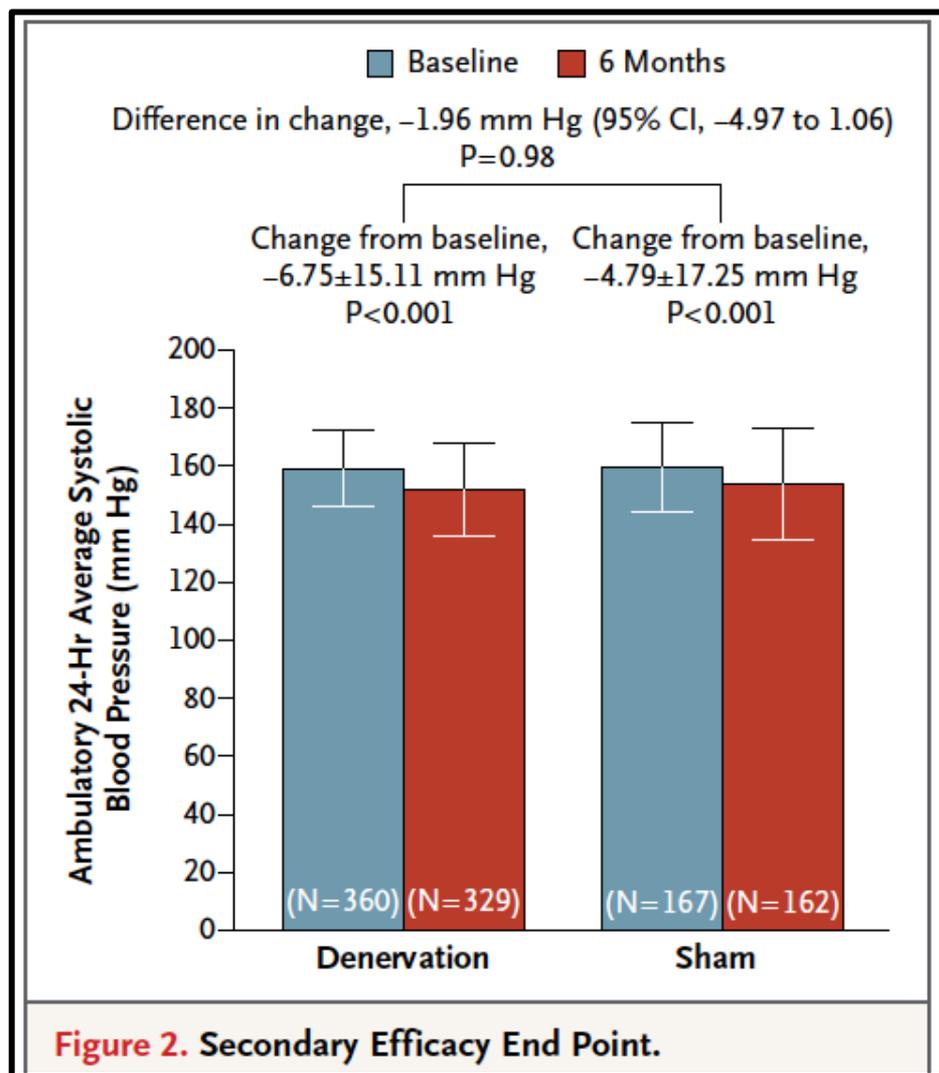
A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension

SIMPLICITY HTN-3 Investigators

Bhatt, DL et al. NEJM 2014;370:1393-401

- **Objectif:** démontrer l'efficacité de la dénervation des artères rénales par cathéter chez des patients avec hypertension réfractaires.
- Essai clinique multicentrique randomisé en simple insu contrôlé avec procédure simulée dans le groupe placebo
- N=535 pts randomisé 2:1 au groupe dénervation
- Issue primaire = l'écart entre la pression artérielle systolique en cabinet avant l'intervention et à 6 mois.
- Issue secondaire = l'écart entre la pression artérielle systolique au MAPA à 6 mois.
- Puissance de 80% pour détecter une diminution de 5 mm Hg à 6 mois pour l'issue primaire et 2 mm Hg pour l'issue secondaire, ce qui était les marges de supériorité prédéfinies
- Patient type: homme caucasien 58 ans, 5 anti-hypertenseurs





A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension

SIMPLICITY HTN-3 Investigators

Bhatt, DL et al. NEJM 2014;370:1393-401

- Il n'y a pas de bénéfice à la dénervation des artères rénales par le cathéter Simplicity de Medtronic, tant au niveau de la pression artérielle systolique en cabinet que de la pression artérielle systolique en ambulatoire.
- Peu d'effet majeur néfaste (5 versus 1)
- Force de l'étude:
 - ▣ Échantillon adéquat
 - ▣ Monitoring ambulatoire
 - ▣ En double insu pour le médecin assurant le suivi de la PA et le patient
 - ▣ Procédure simulée pour le groupe contrôle
- Contredit les essais cliniques antérieurs fait avec les mêmes instruments:
 - Effet Hawthorne
 - Régression à la moyenne
 - Effet placebo

Autres études intéressantes en 2014

- Stenting and Medical Therapy for Atherosclerosis Renal-Artery Stenosis, CORAL Investigators, Cooper CJ et al. N Engl J Med. 2014;370:13-22
- Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. POISE-2 Investigators, Devereaux PJ et al NEJM 2014;370:1504-13
- Follow-up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. ADVANCE-ON Collaborative group, Zoungas et al, NEJM 2014;371:1392-06
- Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. Tinetti ME et al JAMA Intern Med 2014;174(4):588-595
- Blood pressure load does not add to ambulatory blood pressure level for cardiovascular risk stratification. IDACO Investigators, Li Y, Hypertension 2014;63:925-33
- Creation of an iliac arteriovenous shunt lowers blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypertension. Faul J et al J Vasc Surg 2014;59:1078-83

Top 5 des articles HTA 2014

- 5- **Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis** Iftikhar I, Journal of Hypertension 2014
- 4- **Effects of blood pressure reduction in mild hypertension. A systematic review and meta-analysis** Sundnstrom et al. Ann Intern Med 2014
- 3- **Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure** McMurray JJV et al NEJM 2014
- 2- **Global sodium consumption and death from cardiovascular causes** Mozaffarian D et al NEJM 2014
Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure Mente A et al NEJM 2014
Urinary sodium and potassium excretion, mortality and cardiovascular events O'Donnell M et al NEJM 2014
- 1- **A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension (SIMPLICITY HTN-3)** Bhatt DL et al NEJM 2014