

Peut-on traiter l'hypertension avec un placebo?

Pr JM Krzesinski

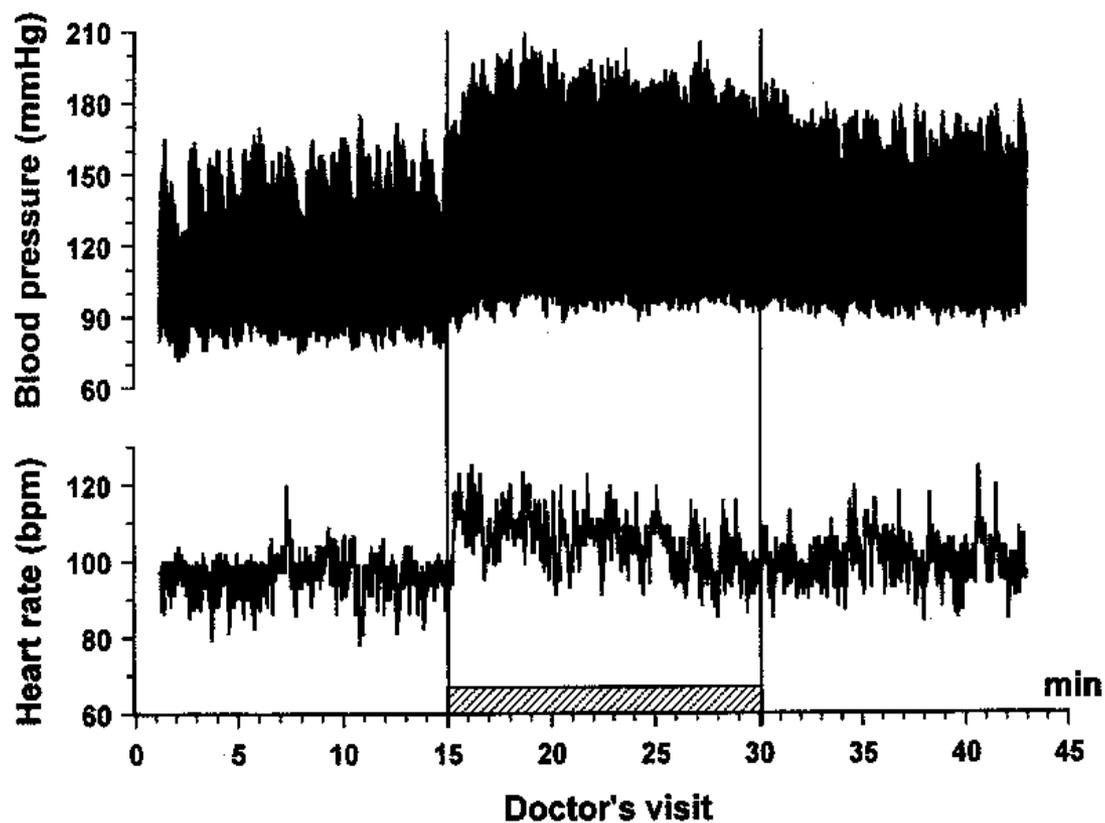
Néphrologie-HTA-Transplantation

CHU Liège

L'hypertension : affection où l'effet placebo est possiblement important dans la réponse antiHTA

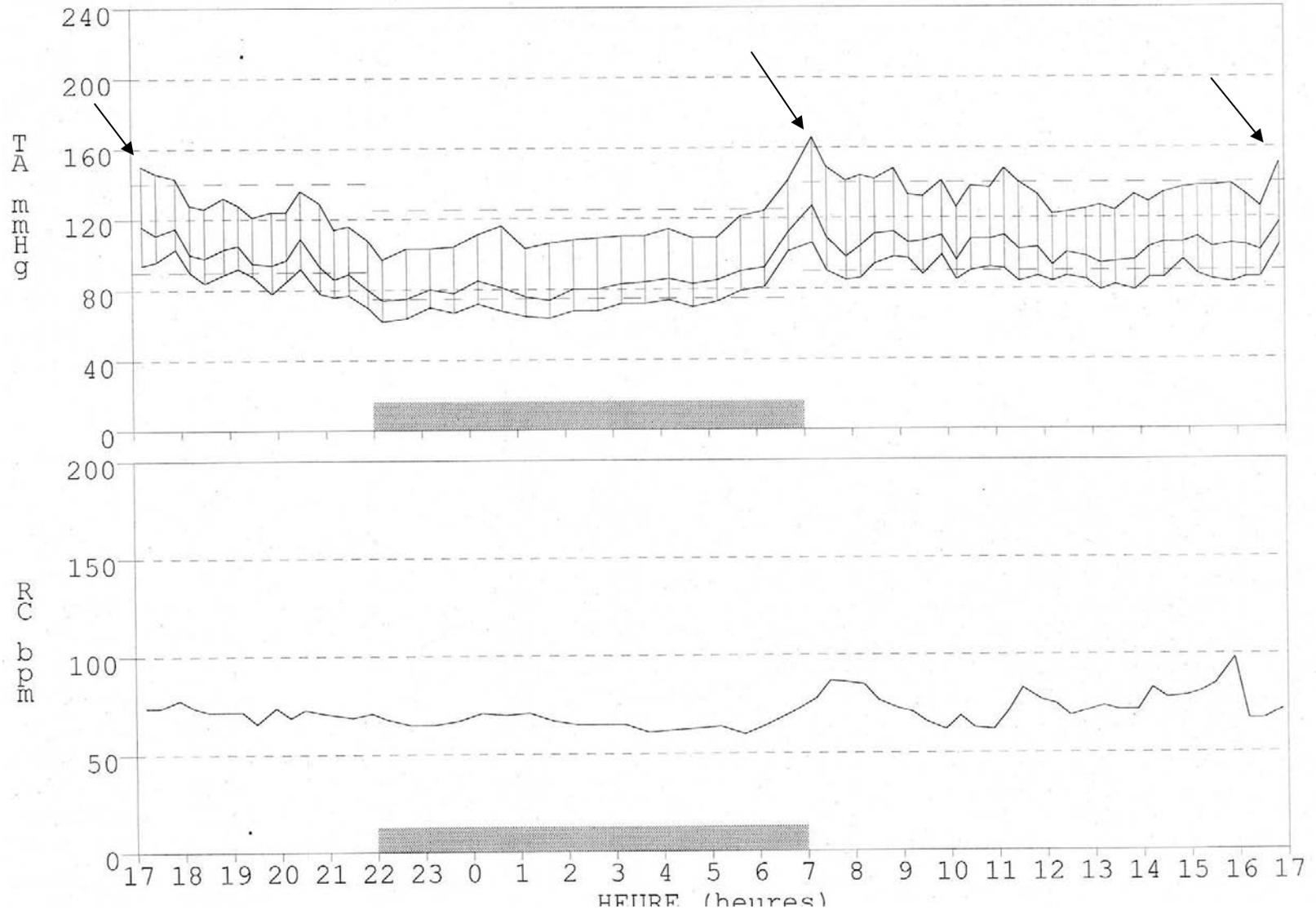
- La PA est une variable continue labile.
- Influence des émotions, du stress et/ou la douleur.
- Effet **HAWTHORNE**: conditionnement du patient (auto et hétérosuggestion) lié aux conditions d'une étude et à la qualité de la prise en charge (empathie ou indifférence du médecin, conviction ou scepticisme quant à l'utilité du traitement)
- Notion de régression vers la moyenne vu la variabilité de la PA intra-individuelle.
- Effets de traitements concomitants (diététique, AINS,...).

Variabilité de la PA et de la fréquence cardiaque



F.S. âgé de 50 ans, HTA blouse blanche

Jour 1 : 07.01.2008



Utilité d'un placebo dans le traitement de l'HTA

- Il est erroné de croire que la PA n'est pas accessible à une action d'ordre psychologique.
- D'où, il faut tester contre placebo l'efficacité antihypertensive et la tolérance d'un nouveau traitement dans les HTA légères à modérées.

STATE-OF-THE-ART PAPER

International Expert Consensus Statement

Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension

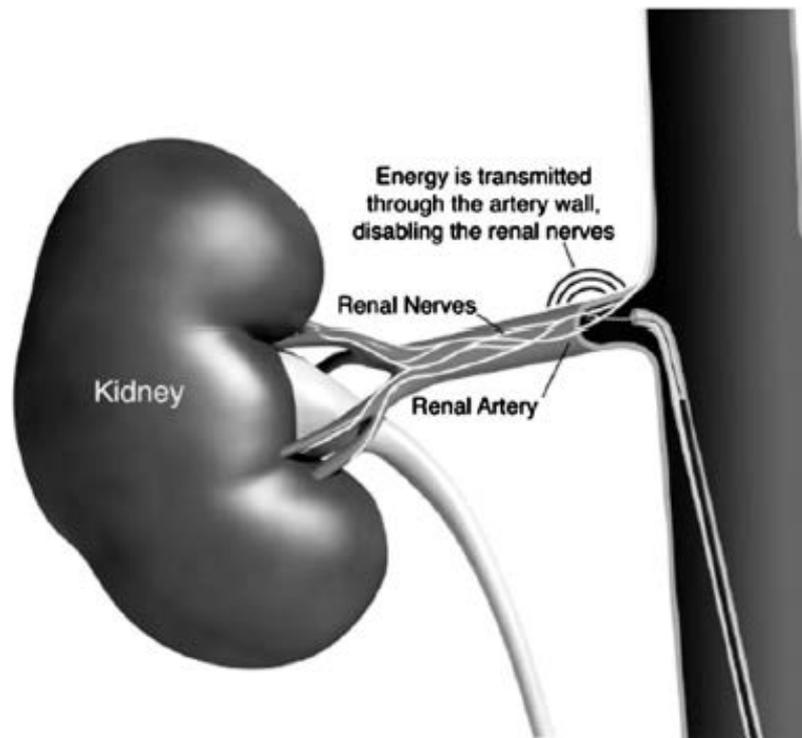


Figure 2

Schematic Illustration of the Percutaneous Catheter-Based Approach to Functionally Denervate the Human Kidney

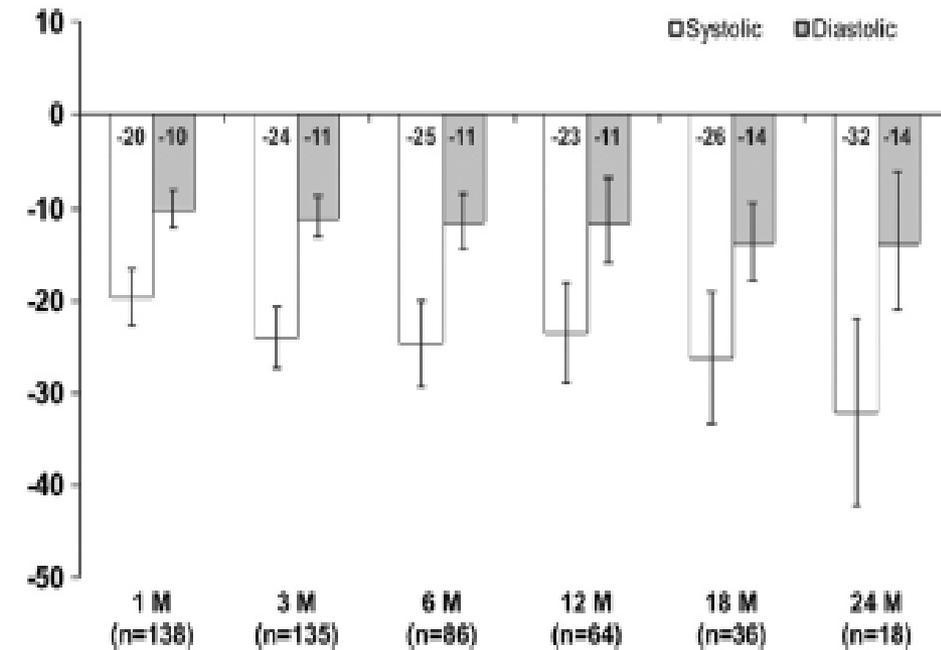


Figure 5

Mean Systolic and Diastolic BP Changes From Baseline After Renal Denervation With Up to 2 Years of Follow-Up in the Symplicity HTN-1 Trial

Hypertension. 2011;57:911-917;

RENAL DENERVATION FOR RESISTANT HYPERTENSION

SYMPPLICITY HTN-3

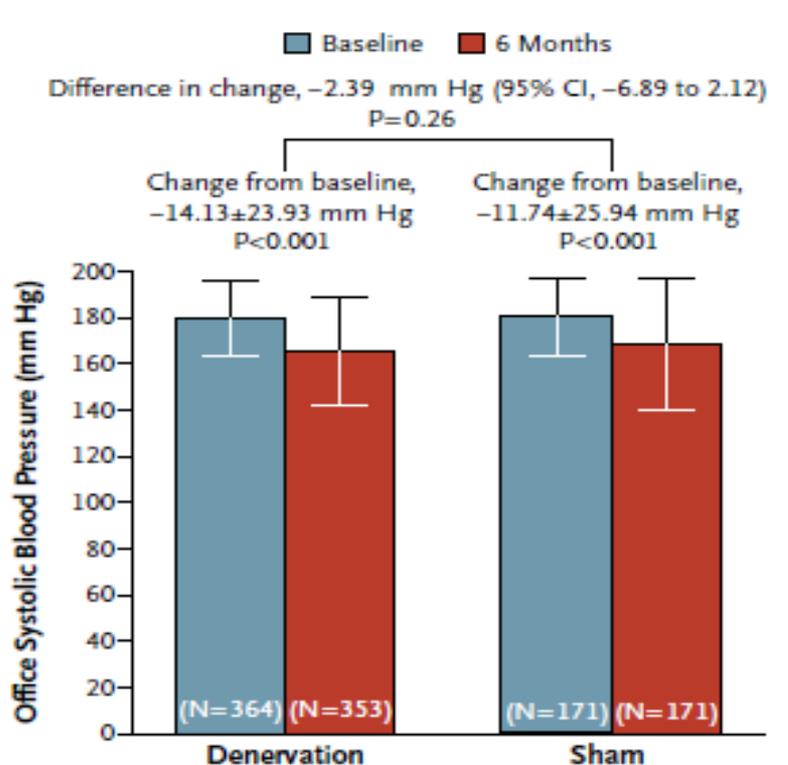


Figure 1. Primary Efficacy End Point.

A significant change from baseline to 6 months in office systolic blood pressure was observed in both study groups. The between-group difference (the primary efficacy end point) did not meet a test of superiority with a margin of 5 mm Hg. The I bars indicate standard deviations.

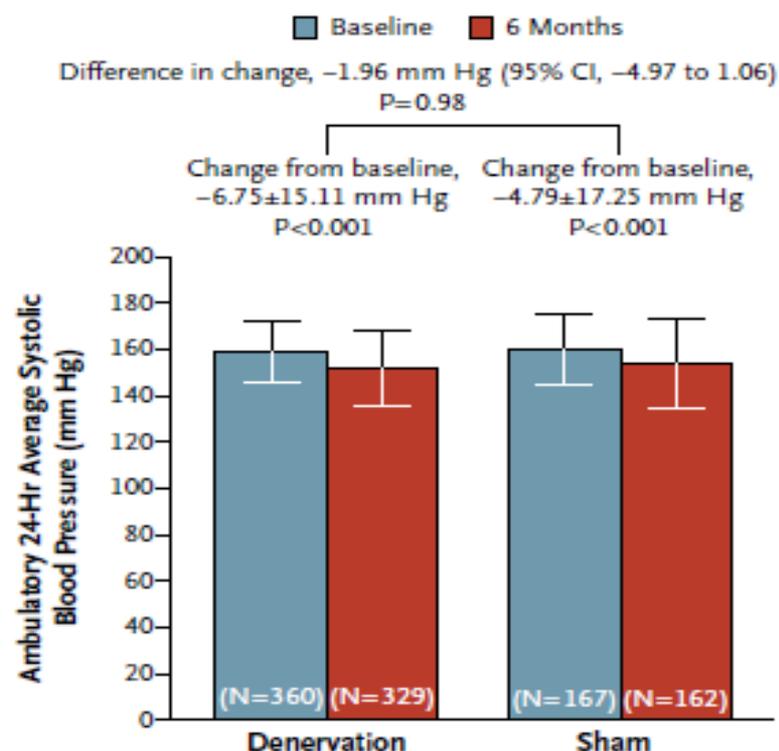


Figure 2. Secondary Efficacy End Point.

A significant change from baseline to 6 months in ambulatory 24-hour average systolic blood pressure was observed in both groups. The between-group difference (the secondary efficacy end point for which the study was powered) did not meet a test of superiority with a margin of 2 mm Hg. The I bars indicate standard deviations.

Utilité d'un placebo dans le traitement de l'HTA

- Par contre, il n'est pas (plus) éthique de ne pas traiter toute HTA confirmée par un médicament actif.

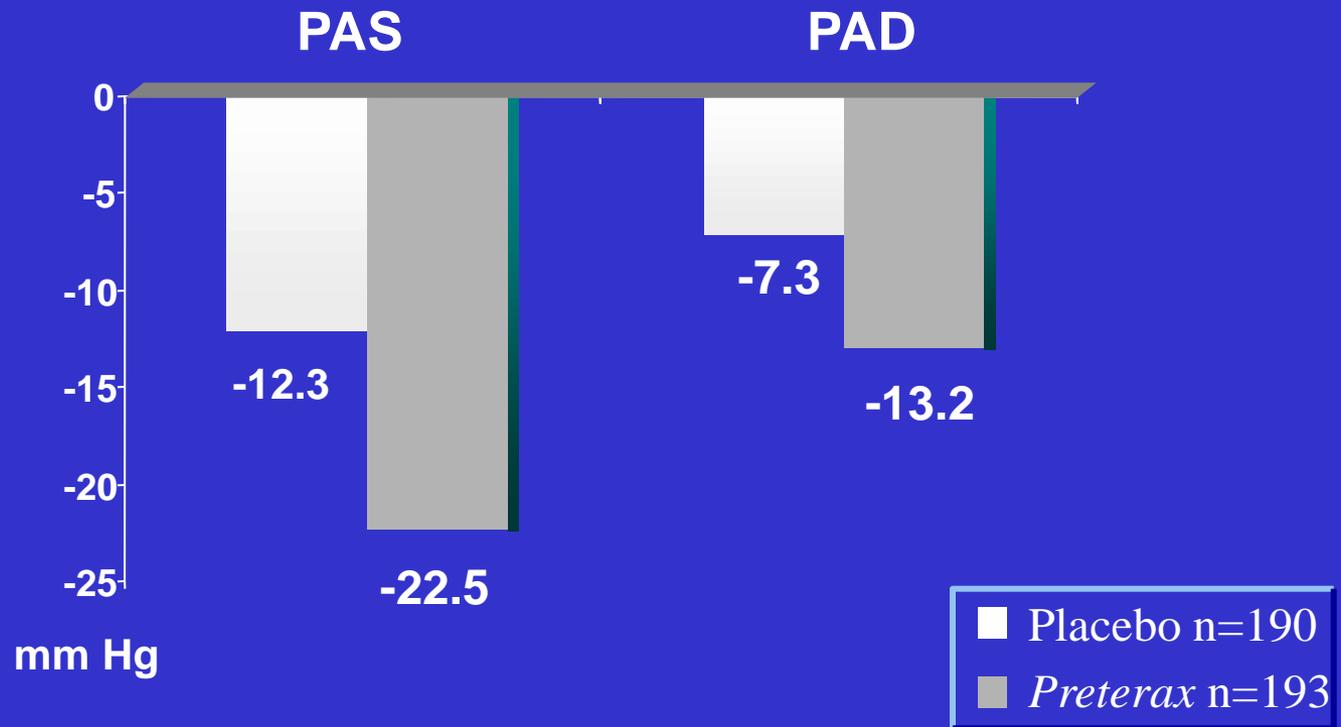
Comparaison de l'efficacité anti
hypertensive et protectrice CV
d'un placebo et d'un traitement
dit actif

Comparaison entre placebo et traitement dit actif

Efficacité sur le niveau de PA

Comparaison Placebo - association perindopril-indapamide

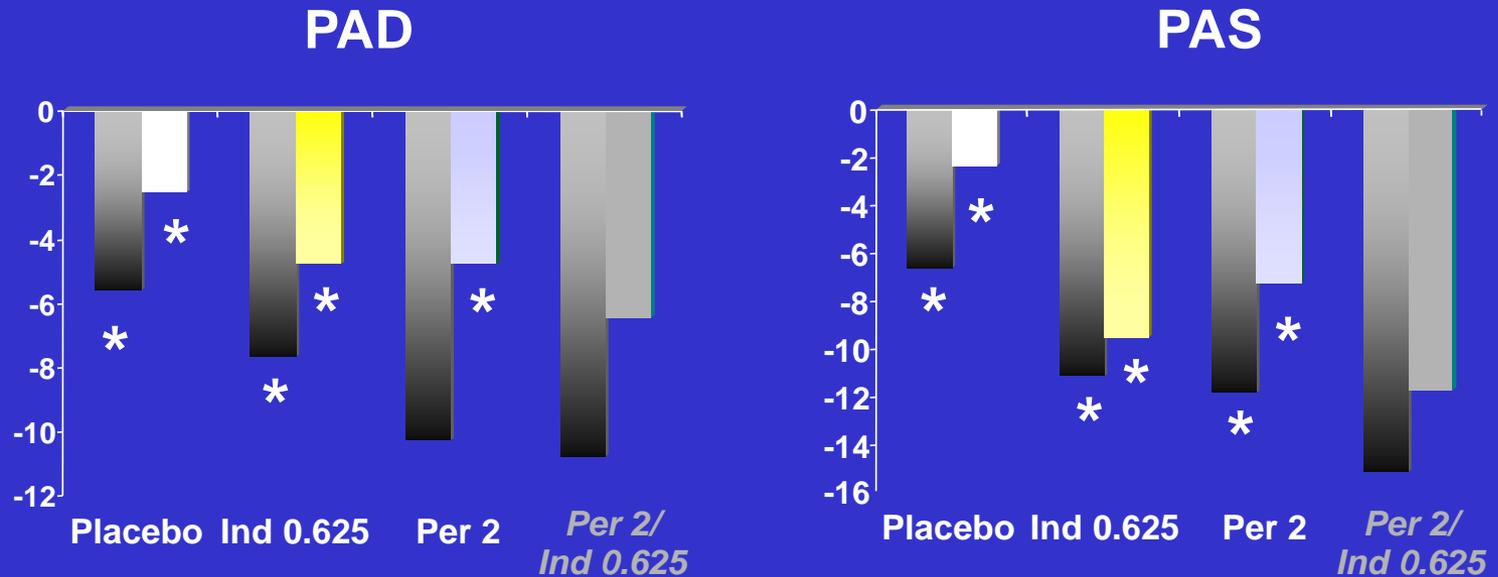
Différence de PA à 12 semaines



Perindopril-indapamide vs faible dose d'un des composés

Sphygmomanomètre

Automesure



* $P < 0.05$ /vs Per2/Ind0.625

SINGLE-DRUG THERAPY FOR HYPERTENSION IN MEN

A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo

(N Engl J Med 1993;328:914-21.)

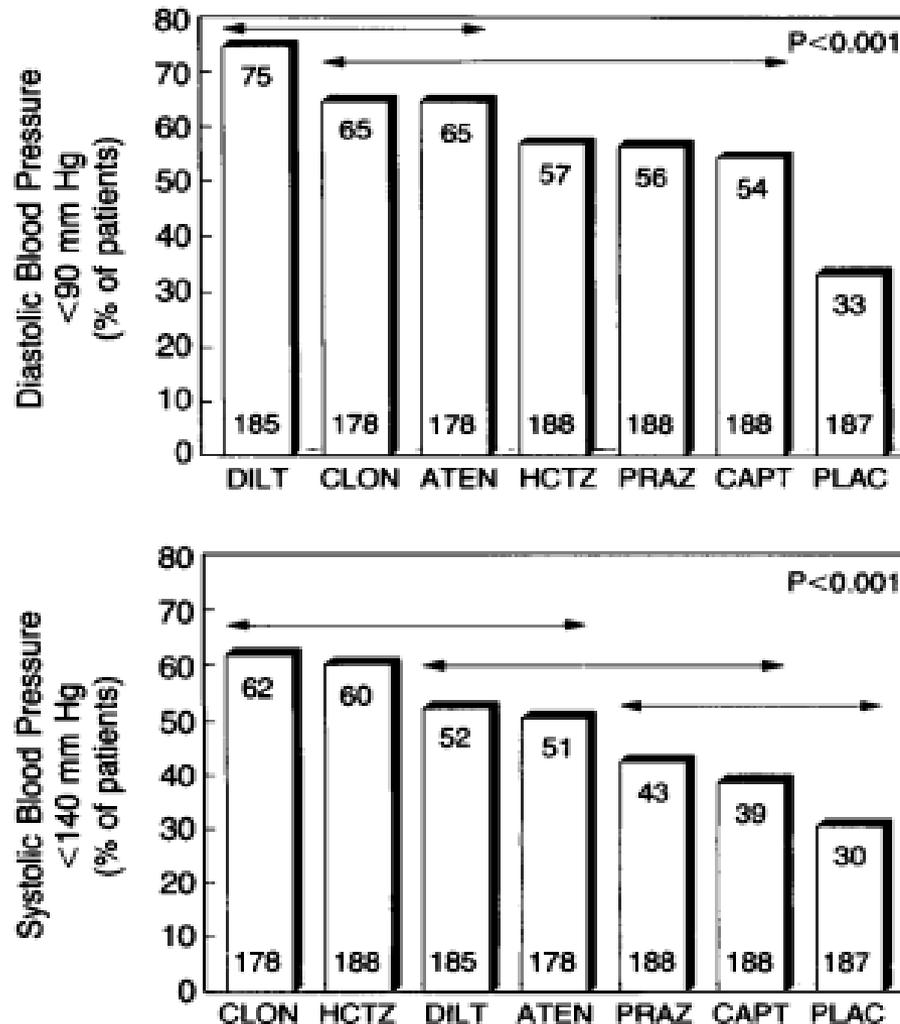


Figure 1. Patients with a Diastolic Blood Pressure of Less Than 90 mm Hg or a Systolic Blood Pressure of Less Than 140 mm Hg at the End of the Titration Phase.

Importance d'un placebo dans les études sur l'hypertension

Impact sur le risque cardiovasculaire

Traitement de l'HTA (V.A.C.S.) contre placebo : utilité pour valider la nécessité d'un traitement actif

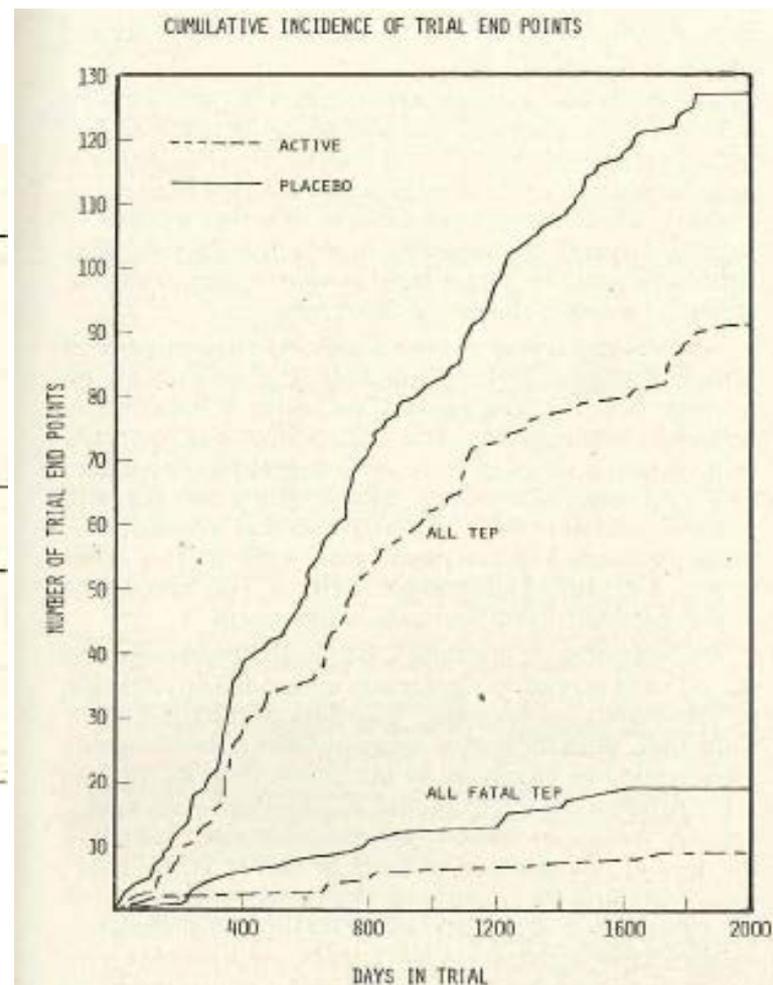
- **Etude 1967**, 143 pts, 18 mois
- **HTA sévère** (PAD 115-130)
- 27 accidents CV (37%) sous placebo et 2 (3%) dans le groupe actif (diurétique, réserpine, hydralazine)
- **RET : 12** (Rapport efficacité thérapeutique)
- **Etude 1970**, 380 pts, 39 mois
- 170 **HTA grade 1** (PAD <105)
25% (21/84) accidents sous placebo et 16% (14/86) dans le groupe actif (**RET: 1.5**)
- 210 **HTA grade 2** (PAD 105-115):
30% (35/110) accidents sous placebo et 8% (8/100) sous traitement actif (**RET: 4**)

THE AUSTRALIAN THERAPEUTIC TRIAL IN MILD HYPERTENSION*

The Lancet · Saturday 14 June 1980

TABLE IX—BLOOD-PRESSURE LEVELS THROUGHOUT THE TRIAL

Screening diastolic pressure (mm Hg)	No. of subjects*		Mean of screening DBP mm Hg		Mean of average DBP mm Hg while on trial regimen		Mean of fall† in DBP mm Hg	
	Active	Placebo	Active	Placebo	Active	Placebo	Active	Placebo
95-99	756	763	96.9	97.0	87.2	92.1	9.7	5.0
100-104	558	563	101.9	101.9	88.8	94.5	13.1	7.4
105-109	320	291	106.7	106.7	90.2	97.5	16.5	9.2
Total	1633	1617	100.5	100.4	88.3	93.9	12.2	6.6

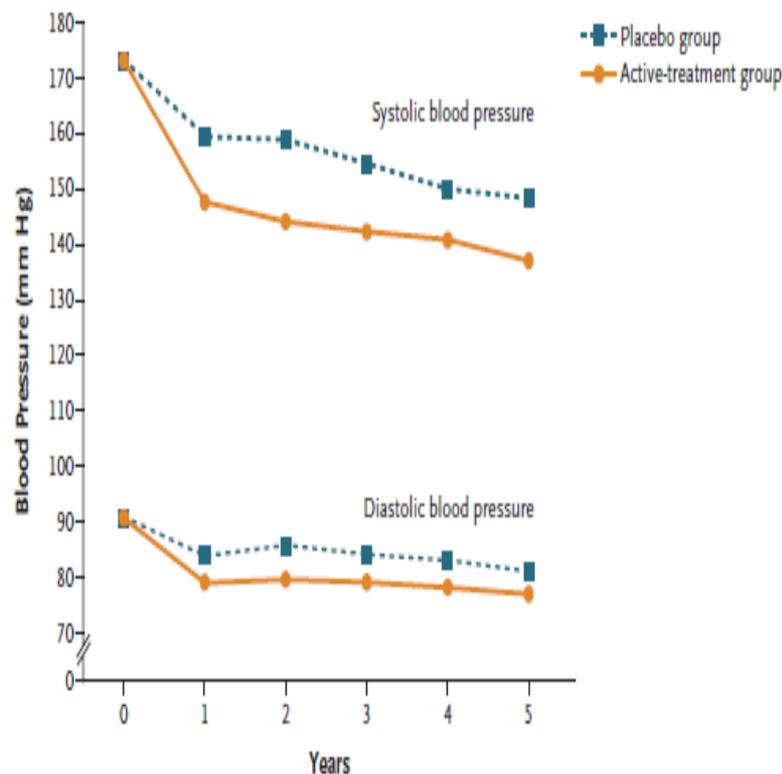


Cumulative occurrence of total trial end-points (TEP) and of deaths from all causes in 1721 subjects of the active and 1706 of the placebo group while adhering to trial regimen.

The difference between active and placebo groups was significant for all trial end-points ($p < 0.01$) and all deaths ($p < 0.05$).

Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older

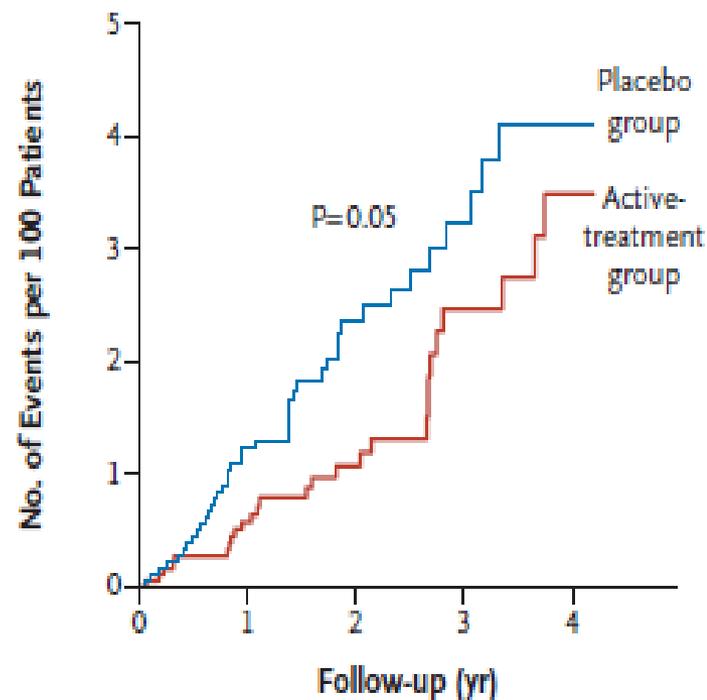
N Engl J Med 2008;358:1887-98.



No. at Risk

Placebo group	1912	1468	701	330	191	116
Active-treatment group	1933	1540	754	373	207	118

D Death from Stroke



No. at Risk

Placebo group	1912	1492	814	379	202
Active-treatment group	1933	1565	877	420	231

Figure 2. Mean Blood Pressure, Measured while Patients Were Seated, in the Intention-to-Treat Population, According to Study Group.

Prévention des complications chez l'hypertendu traité

Coronaropathie

Prévention



Antagoniste calcique

Bêta-Bloquants

ARA2

Diurétiques thiazidiques

IEC

Placebo

HDFP
ABPT
MRC
SHEP
EWPHE
CAPPP
SCOPE
STOP
ALLHAT
ASCOT
JIKI
HYVET

Prévention des complications chez l'hypertendu traité

Accident Vasculaire cérébral

Prévention



Placebo

Diurétiques thiazidiques

Bêta-Bloquants

Antagoniste calcique

IEC

HDFP
ABPT
MRC
SHEP
EWPHE
CAPPP
SCOPE
STOP
ALLHAT
ASCOT
JIKI
HYVET

Prévention des complications chez l'hypertendu traité

Apparition d'un diabète

Prévention



Bêta-Bloquants

Placebo

Diurétiques
thiazidiques

Anragoniste calcique

IEC

ARA2

HDFP
ABPT
MRC
EWPHE
CAPPP
SCOPE
STOP
ALLHAT
ASCOT
VALUE
LIFE
JIKI
HYVET

Importance d'un placebo pour vérifier les effets secondaires des traitements actifs

RESPONSE TO HYPERTENSION THERAPY SUPP III HYPERTENSION VOL 5, No 5, SEPTEMBER-OCTOBER 1983

TABLE 2. Incidence of Reported Side Effects of Drug Treatment in a Group of Patients in the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension

Treatment category	Sleepiness (%)		Depression (%)		Nocturia (%)		Impotence (%)	Failed ejaculation (%)	Sore gritty eyes (%)		Skin rash (%)	
	M	F	M	F	M	F			M	F	M	F
Active	38	36	17	31	90	61	39	17	48	26	28	17
Placebo	48	12	20	11	103	49	27	10	45	32	33	11
No tablets	10	8	8	5	33	21	15	7	20	11	10	4
Nonstudy	7	13	7	10	39	46	13	7	19	17	6	8

Active means patients taking active drugs and placebo means those taking placebos. Those taking no tablets were also being observed in the study and the nonstudy group were randomly selected from the population at large.

Hypertensive patients' willingness to participate in placebo-controlled trials: Implications for recruitment efficiency

Scott D. Halpern, MD, PhD,^{a,b,c} Jason H. T. Karlawish, MD,^{b,d,e} David Casarett, MD, MA,^{b,d,e,f}
Jesse A. Berlin, ScD,^{a,c} Raymond R. Townsend, MD,^d and David A. Asch, MD, MBA^{a,b,d,e,f} *Philadelphia, Pa*

Table IV. Motivations for, and concerns about, participating in placebo-controlled trials of new antihypertensive drugs

	Percent of patients
Motivation	
Personal health benefit	40
Altruism/help others	37
Contribute to scientific knowledge	14
Access to care	12
Trust (in hospital or individual provider)	7
Money*	6
Other	8
Concern	
Having to stop current medications	56
Hassle/time commitment	38
Fear of known side effects	35
Possibility of receiving placebo	24
Skeptical of research in general	13
Fear of unforeseen side effects	12
Progression of other illnesses	10
Other	15

*Patients were not told that they might receive payment for their participation.

Conclusions

- La PA est très influencée par des stimuli émotionnels ou physiques, d'où la nécessité de bien valider le niveau réel de PA avant de se lancer dans un traitement actif.
- Le placebo s'inscrit dans cette mise au point pour garantir l'intérêt réel d'un traitement dans des situations données.
- Dans l'HTA bien confirmée, le placebo n'a plus sa place au long cours dans une approche efficace.

Questions?

J'ai quand même été
très étonné de votre
insensibilité à l'effet
placebo...

humm... Il est temps
de jouer cartes sur table
docteur... Dans ce protocole,
je... je n'étais qu'un placebo
de maladie sensible au placebo...

