



Article scientifique

Article

2012

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Implications cliniques du cycle circadien de la pression artérielle

Gonzalez Rodriguez, Elena; Hernandez, Angela; Dibner, Charna; Koehler, Bettina; Pechere, Antoinette

How to cite

GONZALEZ RODRIGUEZ, Elena et al. Implications cliniques du cycle circadien de la pression artérielle.
In: Revue médicale suisse, 2012, vol. 12;8, n° 353, p. 1709–1715.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:31861>



Implications cliniques du cycle circadien de la pression artérielle



Rev Med Suisse 2012; 8: 1709-15

**E. Gonzalez
Rodriguez
A. Hernandez
C. Dibner
B. Koehler Ballan
A. Pechère-Bertschi**

Arterial blood pressure circadian rhythm: significance and clinical implications

Arterial blood pressure exhibits a circadian rhythm characterized by a decrease during the sleep period and a steep increase in the early morning hours that can be characterized by 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The absence of a nocturnal dipping or an excessive morning surge, commonly observed in hypertensive patients, is associated with an increased cardiovascular and renal risk. Numerous studies show that a better control of nocturnal blood pressure can be obtained by the administration of anti-hypertensive medication at the evening time, improving microalbuminuria, left heart hypertrophy, or arterial intima-media thickness, but only one study has so far demonstrated a decrease of major cardiovascular events. In this context, the decision on restoring or not the nocturnal dipping should be left to the judgement of the clinician, and applied in an individual manner to each patient.

La pression artérielle (PA) suit un rythme circadien, avec un abaissement nocturne et un pic tensionnel au réveil qui peuvent être déterminés par la mesure ambulatoire de 24 heures ou MAPA. L'absence d'abaissement tensionnel nocturne est observée chez de nombreux sujets hypertendus, et aggrave fortement le risque d'événements cardiovasculaires et rénaux. Un meilleur contrôle de la PA nocturne peut être obtenu en administrant les médicaments antihypertenseurs le soir, ce qui peut améliorer la microalbuminurie, l'hypertrophie du ventricule gauche ou l'épaisseur de l'intima-média artérielle, mais une seule étude a pu mettre en évidence une diminution des événements cardiovasculaires majeurs. Dans ce contexte, l'option de restaurer ou pas le rythme circadien de la pression artérielle doit être laissée au jugement clinique du praticien et appliquée individuellement à chaque patient.

INTRODUCTION

Chez l'être humain, une horloge moléculaire endogène autonome permet d'adapter notre comportement, ainsi que le métabolisme de nos tissus et organes périphériques, à la périodicité environnementale fixée par la rotation de la terre autour de son axe. La période de cette horloge interne ayant une durée d'environ 24 heures, on parle d'«horloge circadienne» – du

latin *circa diem* qui veut dire «à peu près une journée». Elle permet la coordination temporelle des processus physiologiques avec le cycle jour-nuit. Son rôle est important dans la survie de la plupart des organismes. Récemment, une relation entre les rythmes circadiens et certaines pathologies telles que les troubles du sommeil et du métabolisme, l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2, a pu être établie.

L'un des rythmes circadiens les mieux connus chez les mammifères est celui de la pression artérielle (PA). Ses oscillations, soit une baisse pendant le sommeil (*dip* ou *dipping*), puis une augmentation brusque au réveil (*morning surge*), peuvent être évaluées par la mesure ambulatoire de la pression artérielle de 24 heures (MAPA), meilleur «outil» pour prédire l'atteinte d'organes cibles et le risque cardiovasculaire liés à l'hypertension artérielle (HTA) que la mesure de la PA au cabinet.^{1,2} Le rythme ou cycle circadien de la PA est donc cliniquement significatif et les altérations de ce cycle peuvent représenter une cible thérapeutique potentielle chez les patients hypertendus.

CYCLE CIRCADIEN DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

La baisse tensionnelle pendant le sommeil peut s'exprimer en pourcentage, calculé classiquement selon la formule suivante :

$$\frac{\text{PA moyenne pendant l'éveil} - \text{PA moyenne pendant le sommeil}}{\text{PA moyenne pendant l'éveil}} \times 100$$



Tableau 1. Classification des profils circadiens de la pression artérielle

Selon l'abaissement de la pression artérielle moyenne pendant la nuit par rapport à la journée, indiquée en pourcentage et calculée selon la formule. (Adapté de réf.³)

Abaissement nocturne	Type circadien
• > 20%	• Abaissement extrême
• 10-20%	• Abaissement normal
• 0-10%	• Abaissement émoussé
< 0%	• Augmentation nocturne

Le **tableau 1** présente la classification des différents profils circadiens³ et la **figure 1** des exemples de ces profils.

Régulation du cycle circadien de la pression artérielle

La régulation du cycle circadien dépend de facteurs intrinsèques et extrinsèques qui sont résumés dans le **tableau 2**.

CYCLE CIRCADIEN DE LA FONCTION RÉNALE

Le rein participe à la régulation du profil circadien de la PA principalement via sa capacité d'excrétion du sodium. Il

faut environ 5-6 jours pour atteindre l'équilibre sodé après un changement d'apport de sodium. Un défaut d'excrétion du sodium urinaire peut être observé dans plusieurs situations cliniques, comme la baisse du débit de filtration glomérulaire liée à l'âge, l'insuffisance rénale chronique et la

Tableau 2. Facteurs influençant le cycle circadien de la pression artérielle
(Adapté de réf.³).

Facteurs intrinsèques	Facteurs extrinsèques
<ul style="list-style-type: none"> • Fonction rénale (résorption sodique) • Cycle circadien de la fonction rénale • Activité nerveuse autonome • Noyau supra-chiasmatique • Sécrétion de mélatonine • Facteurs humoraux: <ul style="list-style-type: none"> – cortisol – rénine-angiotensine-aldostérone – catécholamines – peptide intestinal vasoactif – peptide natriurétique atrial – quinine • Fonction endothéliale • Production d'oxyde nitrique 	<ul style="list-style-type: none"> • Activité physique • Etat émotionnel • Ingestion de nourriture • Rythme sommeil-éveil • Consommation d'alcool

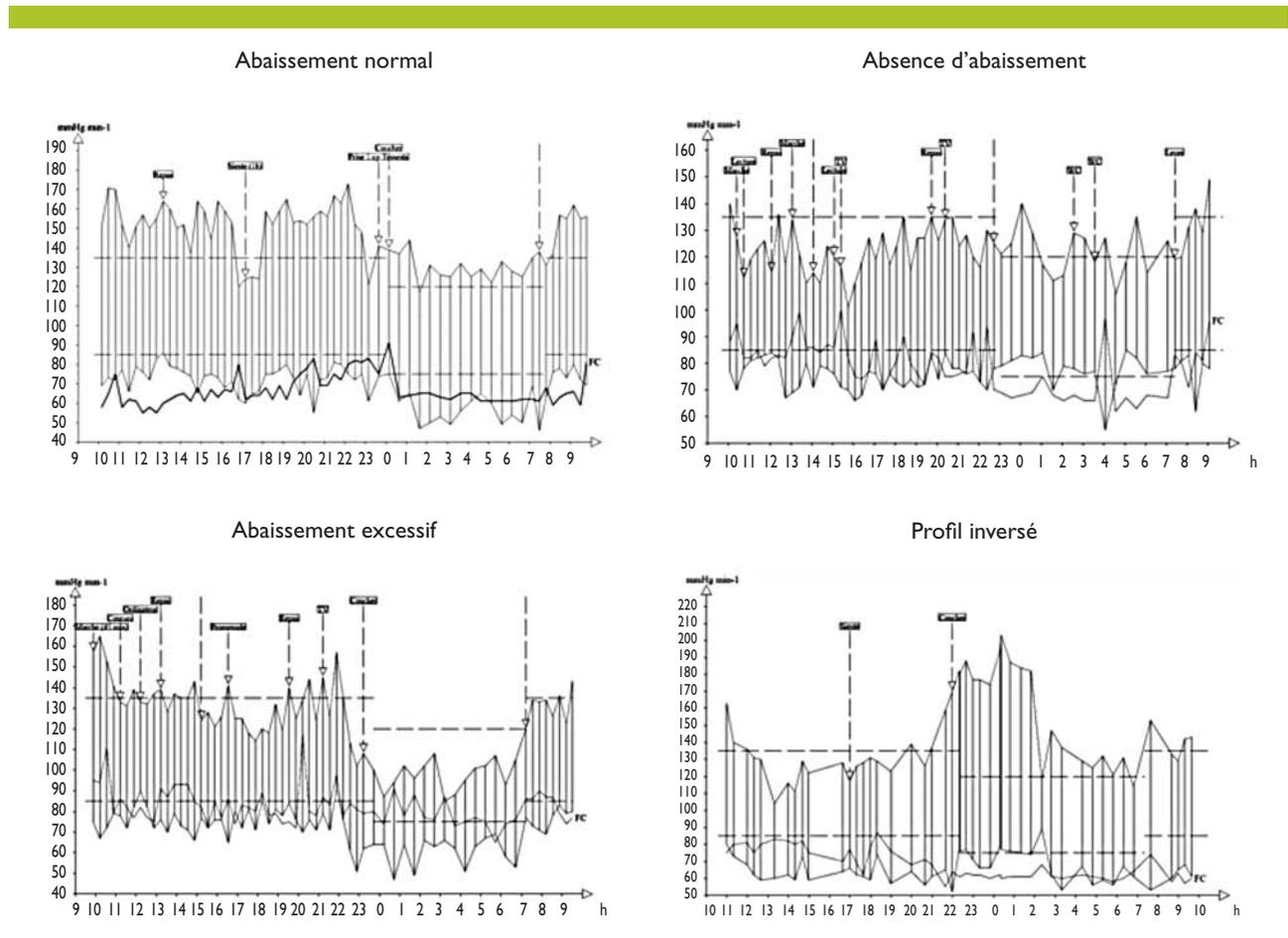


Figure 1. Exemples de profils tensionnels de 24h typiques chez des patients avec une hypertension artérielle et différents profils circadiens selon la classification du **tableau 1**



réduction néphronique, l'hypertension sensible au sel (diabète sucré, patients africains, obésité, ménopause, etc.). L'absence d'abaissement tensionnel nocturne chez ces patients reflète la natriurèse de pression nécessaire pour éliminer l'excès de sodium accumulé pendant la journée (figure 2).⁴

CYCLE CIRCADIEN DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE

Le cycle de la fonction rénale dépend lui aussi de gènes extrinsèques dont le profil d'expression présente une oscillation circadienne comprenant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), les kinines, la vasopressine et l'uroguanyline, qui sont de plus influencés par l'âge et la surcharge sodée.³ Le SRAA présente une variation circadienne avec une augmentation de son activité en fin de nuit, précédant l'augmentation tensionnelle au réveil,⁷ ce qui explique la restauration du cycle circadien de la PA par les médicaments qui le bloquent.⁸ Ainsi, dans l'hyperaldostéronisme primaire, le cycle circadien de la PA est aboli, sauf en présence d'une diète pauvre en sel.⁹

RÔLE DU SYSTÈME ADRÉNERGIQUE

La variation circadienne du tonus vasculaire est régulée par le système nerveux sympathique, qui est étroitement

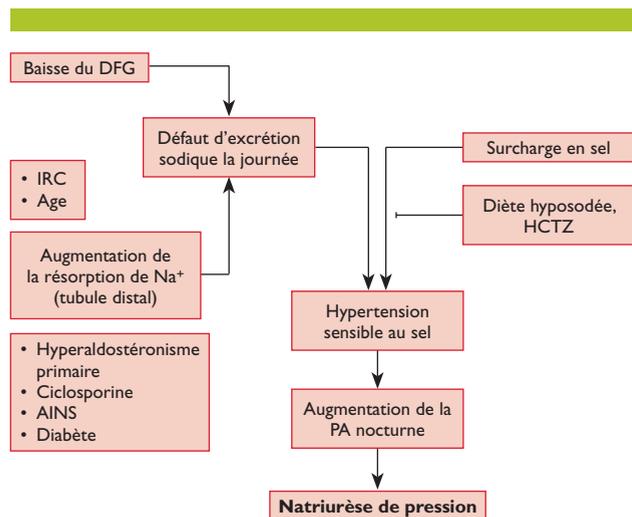


Figure 2. Physiopathologie de l'augmentation de la pression artérielle nocturne dans l'hypertension sensible au sel

Un défaut de l'excrétion sodique pendant la journée, secondairement à une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou à une augmentation de la résorption distale de sodium, amène à une hypertension sensible au sel, et donc à une augmentation de la pression artérielle en présence d'une surcharge sodée. L'augmentation de la pression artérielle nocturne permet l'excrétion du sodium qui n'a pas été éliminé pendant la journée par un mécanisme de natriurèse de pression (d'après réf.⁴). Cette hypothèse est confortée par la réversibilité de l'augmentation de la pression artérielle nocturne (et donc le rétablissement de l'abaissement tensionnel) en présence d'une diète hyposodée ou d'une excrétion sodique augmentée par des diurétiques (d'après réf.^{5,6}).

IRC: insuffisance rénale chronique; HCTZ: hydrochlorothiazide; DFG: débit de filtration glomérulaire; AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens.

lié au profil de la PA.¹⁰ Chez des patients sans abaissement nocturne de la PA, la sécrétion de noradrénaline en période de repos, ainsi que l'excrétion nocturne d'adrénaline et de noradrénaline urinaires sont inappropriées. Les patients tétraplégiques qui ont une interruption complète du système sympathique ont un abaissement nocturne de la PA aboli. Ceci n'est pas observé chez les patients paraplégiques sans atteinte du système nerveux autonome.¹⁰

HORLOGE CIRCADIANNE CENTRALE ET MÉLATONINE

On attribue un rôle important à l'horloge circadienne centrale dans la régulation de la PA. L'ablation du noyau suprachiasmatique où elle est sise provoque la perte de la variation de la PA.³ La sécrétion de mélatonine semble jouer un rôle et induire un abaissement de la PA nocturne, principalement chez les patients avec un profil *non dipper*.¹¹

PATHOLOGIES ASSOCIÉES À UN PROFIL ALTÉRÉ DE LA PRESSION ARTÉRIELLE (tableau 3)

Diabète sucré

Jusqu'à 75% des patients diabétiques de type 2 ont une altération du cycle circadien de la PA.¹² Certains gènes de l'horloge centrale codant pour les rythmes nycthémeraux, et leurs produits protéiques, ainsi que les réponses contractiles musculaires lisses sont altérés dans des modèles expérimentaux de diabète de type 2.¹³ Les altérations du cycle circadien de la PA peuvent précéder le développement d'une insuffisance rénale ou d'une polyneuropathie,¹⁴ voire une augmentation soutenue de la PA chez des patients diabétiques de type 1 qui développaient par la suite une microalbuminurie.¹⁵

Altération du rythme éveil/sommeil

L'altération du rythme éveil/sommeil influence le rythme circadien de la PA. Il est bien connu que le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) augmente la pression artérielle, notamment la nuit. L'absence d'abaissement nocturne de la PA est observée chez 70% des patients normotendus ou hypertendus avec un SAS obstructif, et est corrélée avec l'indice d'apnées-hypopnées.¹⁶ Les mécanismes physiopathologiques impliquent le système nerveux sympathique, le SRAA et la disparition du pic nocturne de mélatonine.¹⁷

Tableau 3. Conditions et pathologies associées à une altération du cycle circadien de la pression artérielle (Liste non exhaustive).

- Age
- Race noire
- Hypertension artérielle essentielle
- Insuffisance rénale chronique
- Dysfonction du système nerveux autonome
- Diabète
- Hyperaldostéronisme primaire
- Syndrome de Cushing
- Phéochromocytome
- Troubles du sommeil (syndrome d'apnées du sommeil, insomnie)
- Consommation excessive d'alcool



CONSÉQUENCES DE L'ALTÉRATION DU CYCLE CIRCADIEN DE LA TENSION ARTÉRIELLE

Augmentation du risque cardiovasculaire

Le risque d'événement cardiovasculaire, notamment d'AVC, est augmenté chez les *non-dippers*, même normotendus, dont le risque relatif de mortalité cardiovasculaire semble équivaloir à celui des patients hypertendus *dippers* (figure 3).^{18,19} Ceci est à pondérer par le manque de reproductibilité de la mesure de la pression artérielle nocturne, notamment en cas de mauvais sommeil, ou de gêne induite par les mesures nocturnes.

Par ailleurs, l'incidence d'événements cardiovasculaires et de mort subite présente une variation journalière similaire au rythme circadien de la PA,²⁰ et est synchronisée avec la variation circadienne du système nerveux autonome. Les patients sous bêtabloquants ne présentent pas ce pic d'événements cardiovasculaires au réveil.²¹

Néphropathie

On ne sait pas si la néphropathie est la cause ou la conséquence de l'altération du rythme circadien de la PA. L'atteinte du débit de filtration glomérulaire et le taux de protéinurie sont plus marqués en cas de non-abaissement nocturne,²² et il a été montré qu'un profil *non dipper* prédit le risque d'insuffisance rénale chronique et de protéinurie chez les patients hypertendus.^{23,24}

CHRONOTHÉRAPIE

Les traitements antihypertenseurs sont administrés traditionnellement le matin au lever, à l'instar de la plupart des études ayant montré un bénéfice cardiovasculaire et en raison d'une meilleure adhérence thérapeutique. La chronothérapie ou adaptation du *moment* d'administration des médicaments, afin que leur concentration soit synchronisée avec les rythmes circadiens biologiques, a comme but de majorer les bénéfices du traitement et/ou d'en diminuer les effets secondaires.²⁵ La chronothérapie de l'hypertension cible la restauration du cycle circadien de la PA en plus du contrôle de la PA de 24 heures.

De nombreuses études ont évalué la différence de contrôle tensionnel sur 24 heures suivant l'administration de la médication antihypertensive le matin ou le soir. Une méta-analyse Cochrane²⁶ de 21 études randomisées contrôlées, totalisant 1993 patients, conclut que l'administration de la médication antihypertensive le soir versus le matin permet une diminution de la PA de 24 heures (PAS: -1,71 mmHg, IC 95%: -2,78 à -0,65; PAD: -1,38 mmHg, IC 95%: -2,13 à -0,62), mais n'a pas d'effet sur la PA au petit matin.²⁶ L'effet sur la PA nocturne n'a pas été analysé, mais il a été établi par de multiples petites études.^{3,8}

Aucune des études de la revue *Cochrane* n'a analysé l'effet sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaire, et peu d'études ont mis en évidence des effets de la chronothérapie de la PA sur l'atteinte d'organes cibles, la plupart ayant montré une diminution de l'albuminurie lors de la prise de médicaments le soir par rapport au matin.²⁷⁻³⁰

L'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) a montré la possible pertinence clinique du contrôle du rythme circadien de la PA, étude dans laquelle l'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ramipril avait un effet significatif sur la réduction du taux de décès, d'infarctus du myocarde et d'AVC.³¹ De façon surprenante, la baisse de la PA mesurée au cabinet pendant la journée n'était pas significative, mais une sous-étude publiée par la suite a révélé que le ramipril diminuait effectivement la PA, mais principalement pendant la nuit.³²

La seule étude dessinée pour évaluer l'effet sur les événements cardiovasculaires d'un traitement antihypertenseur donné le soir par rapport au matin est l'étude MAPEC.¹ Cette étude prospective, randomisée en double aveugle, a suivi, pendant une médiane de 5,4 ans, 2201 sujets avec une HTA essentielle. Un meilleur contrôle de la PA ambulatoire et une diminution de la prévalence du profil *non dipper* ont été obtenus chez les patients avec au moins un médicament antihypertenseur le soir, cet effet étant associé à une baisse du risque relatif d'événements cardiovasculaires totaux (0,39 (0,29-0,51); $p < 0,001$) et majeurs (0,33 (0,19-0,55); nombre d'événements: 55 versus 18; $p < 0,001$). Hermida et coll. mettent également en évidence une courbe en J ou en U entre PA et événements cardiovasculaires, comme cela est décrit dans d'autres études, mais seulement en ce qui concerne les mesures de PA au cabinet, une baisse de la PA nocturne étant toujours associée à une diminution des événements cardiovasculaires, comme cela a été décrit dans l'étude observationnelle Ohasama.¹⁸ C'est un travail précurseur, cependant le faible nombre d'événements cardiovasculaires observés et l'absence de précisions sur le

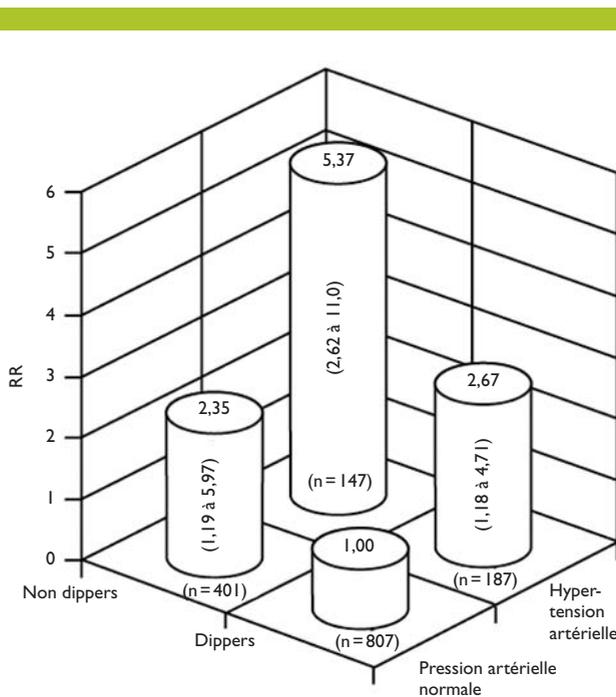


Figure 3. Risque de décès de cause cardiovasculaire selon la présence ou l'absence d'une hypertension artérielle, d'un abaissement tensionnel nocturne, ou les deux, chez la population de la ville d'Ohasama (Japon)

Risque relatif indiqué sur la colonne, intervalle de confiance entre parenthèse le long de la colonne.

n: nombre de sujets dans chaque groupe (Adaptée de réf.¹⁸).



Tableau 4. Mécanismes pouvant influencer la concentration sérique des médicaments selon le moment d'administration

Mécanismes pharmacocinétiques (en lien avec l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination) et pharmacodynamiques (en lien avec le mécanisme d'action du médicament) présentant une variation circadienne (D'après réf. 33,34).

Pharmacocinétique	Pharmacodynamique
<ul style="list-style-type: none">• PH gastrique• Vidange gastrique et motilité gastro-intestinale• Fonction et circulation biliaire• Perfusion des organes gastro-intestinaux• Activité des enzymes hépatiques• Débit de filtration glomérulaire	<ul style="list-style-type: none">• Fraction circulante non liée aux protéines• Etapes limitantes dans les processus métaboliques• Nombre et configuration des récepteurs visés• Activité des voies de signalisation et messagers secondaires

traitement de départ et sur le nombre, la classe et la durée d'action des médicaments prescrits le soir ne permettent pas d'obtenir des conclusions définitives sur l'attitude en pratique clinique.

Les hypothèses concernant les mécanismes d'action des médicaments selon leur moment d'administration comprennent un effet sur le cycle circadien de la cible thérapeutique (SRAA, mélatonine), ou un changement de la concentration sérique du médicament en fonction des variations circadiennes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (tableau 4).^{33,34}

CONCLUSION

De nombreuses études montrent une association claire entre une altération du profil circadien de la PA et une augmentation du risque cardiovasculaire. L'administration des médicaments antihypertenseurs le soir favorise le rétablissement du profil circadien. Malgré des données préliminaires suggérant que ceci peut diminuer l'atteinte des organes cibles, une seule étude a démontré un effet sur les événements cardiovasculaires de la chronothérapie. Un abaissement trop marqué de la tension nocturne pourrait avoir des effets délétères sur la perfusion d'un myocarde préterité,

ou dans le cas d'une atteinte oculaire vasculaire marquée. Considérant les réserves quant à la reproductibilité d'un tracé nocturne en fonction de la qualité du sommeil, il n'est probablement pas adéquat de traiter de la même façon tous les patients hypertendus. En l'absence d'évidences fermes prouvant que le profil *non dipper* est un facteur de risque cardiovasculaire réversible, l'option de restaurer ou pas l'abaissement tensionnel nocturne doit être laissée au jugement clinique du praticien et appliquée de manière individuelle à chaque patient. Une approche thérapeutique différente en fonction des rythmes nyctéméraux est un terrain de recherche dans d'autres pathologies comme l'Alzheimer ou les dysthyroïdies et pourrait amener à de réels progrès diagnostiques et thérapeutiques pour nos patients. ■

Implications pratiques

- > Le profil circadien de la pression artérielle (PA) est un meilleur indicateur du risque cardiovasculaire et rénal que la PA au cabinet ou la moyenne de 24h
- > Le traitement antihypertenseur administré le soir par rapport au matin diminue la PA de 24h, peut rétablir l'abaissement nocturne et peut réduire la microalbuminurie
- > Une seule étude ayant montré une réduction des événements cardiovasculaires lorsque le traitement antihypertenseur est administré le soir, cette attitude doit être évaluée de façon individuelle chez chaque patient hypertendu

Adresse

Drs Elena Gonzalez Rodriguez, Angela Hernandez, Charna Dibner et Bettina Koehler Ballan
Pr Antoinette Pechère-Bertschi
Unité d'hypertension
Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition
Pr Antoinette Pechère-Bertschi
Service de médecine de premier recours et des urgences
HUG, 1211 Genève 14
antoinette.pechere@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 ** Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of the MAPEC study. *Chronobiology International* 2010;27:1629-51.
- 2 * Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3-10.
- 3 * Rudic RD, Fulton DJ. Pressed for time: The circadian clock and hypertension. *J Appl Physiol* 2009;107: 1328-38.
- 4 Bankir L, Bochud M, Maillard M, et al. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension* 2008;51:891-8.
- 5 Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96:1859-62.
- 6 Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1635-8.
- 7 Hurwitz S, Cohen RJ, Williams GH. Diurnal variation of aldosterone and plasma renin activity: Timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest. *J Appl Physiol* 2004;96:1406-14.
- 8 Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *Am J Hypertens* 2011;24:383-91.
- 9 Uzu T, Nishimura M, Fujii T, et al. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens* 1998;16:1745-8.
- 10 Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure – from mice to astronauts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:51-8.
- 11 Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:577-84.
- 12 Czupryniak L, Pawlowski M, Saryusz-Wolska M, Loba J. Circadian blood pressure variation and antihypertensive medication adjustment in normoalbuminuric type 2 diabetes patients. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30:182-6.
- 13 Su W, Xie Z, Guo Z, et al. Altered clock gene expression and vascular smooth muscle diurnal contractile variations in type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H621-33.
- 14 Chau NP, Bauduceau B, Chanudet X, Larroque P, Gautier D. Ambulatory blood pressure in diabetic subjects. *Am J Hypertens* 1994;7:487-91.
- 15 Lurbe E, Redon J, Kessani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805.
- 16 Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T.



- Blood pressure «dipping» and «non-dipping» in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996;19:382-7.
- 17** Hernandez C, Abreu J, Abreu P, Castro A, Jiménez A. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: The effect of CPAP. *Eur Respir J* 2007;30:496-500.
- 18** Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
- 19** Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-7.
- 20** ** Gosse P, Schumacher H. Early morning blood pressure surge. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8:584-9.
- 21** * Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011;57:249-56.
- 22** Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. «Non-dipper» hypertensive patients and progressive renal insufficiency: A 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382-7.
- 23** Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2400-6.
- 24** Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: The keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertens Res* 2010;33:515-20.
- 25** Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics. Applications to cardiovascular medicine. *Am J Hypertens* 1996;9(4 Pt 3):11S-21S.
- 26** Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Sys Rev* 2011;10:CD004184.
- 27** Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2005;46:960-8.
- 28** Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: An 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:908-17.
- 29** Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:416-22.
- 30** Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, et al. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: The Japan morning surge-1 study. *J Hypertens* 2008;26:1257-65.
- 31** Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 32** Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: A HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38:E28-E32.
- 33** Labrecque G, Beauchamp D. Chronotherapeutics. In: Redfern P (ed). *Rhythms and Pharmacokinetics*. London, UK: Pharmaceutical press, 2003.
- 34** Paschos GK, Baggs JE, Hogensch JB, FitzGerald GA. The role of clock genes in pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010;50:187-214.

* à lire

** à lire absolument