



Thèse

2020

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Mesure ambulatoire de la pression artérielle dans la maladie rénale chronique

Jaques, David

How to cite

JAKUES, David. Mesure ambulatoire de la pression artérielle dans la maladie rénale chronique. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:170315

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:170315>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:170315](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:170315)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 03.04.2025 18:11



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique,

Fondamentale, ou Dentaire

Département des Spécialités de Médecine

Service de Néphrologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Pierre-Yves MARTIN et de la Dr Belén PONTE

**" MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE
DANS LA MALADIE RENALE CHRONIQUE "**

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

David JAQUES

de

Meyrin (GE)

Thèse n° _____

Genève

2020

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
INTRODUCTION	4
DEFINITION ET ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	4
MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE : IDENTIFICATION DE DIFFERENTS PHENOTYPES D'HYPERTENSION ARTERIELLE	5
REGULATION CIRCADIENNE PHYSIOLOGIQUE DE LA PRESSION ARTERIELLE	8
ASPECTS PATHOLOGIQUES DU RYTHME CIRCADIEN	10
INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	14
HYPERTENSION ARTERIELLE ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	14
HYPERTENSION ARTERIELLE MASQUEE ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	14
NON-DIPPING ET INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	15
EPIDÉMIOLOGIE	15
PHYSIOPATHOLOGIE	16
CONSÉQUENCES CLINIQUES	18
OPTIONS THÉRAPEUTIQUES	20
TRANSPLANTATION RENALE	22
HYPERTENSION ARTERIELLE ET TRANSPLANTATION RENALE	22
NON-DIPPING ET TRANSPLANTATION RENALE	23
EPIDÉMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	23
CONSÉQUENCES CLINIQUES ET OPTIONS THÉRAPEUTIQUES	24
RESUME DES ARTICLES ET DISCUSSION	26
ARTICLE NO 1: « NON-DIPPING PATTERN ON 24-H AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IS ASSOCIATED WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. »	26
GÉNÉRALITÉS	26
CONTEXTE SCIENTIFIQUE	26
RÉSULTATS PRINCIPAUX	28
ÉLÉMENTS DE DISCUSSION	29
ARTICLE NO 2: « RELATIONSHIP BETWEEN RENAL FUNCTION AND BLOOD PRESSURE DIPPING STATUS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: A LONGITUDINAL STUDY. »	31
GÉNÉRALITÉS	31
CONTEXTE SCIENTIFIQUE	31
RÉSULTATS PRINCIPAUX	32
ÉLÉMENTS DE DISCUSSION	33
CONCLUSION	35
REFERENCES	36

REMERCIEMENTS

Les points essentiels devant être exposés en priorité, je souhaite adresser mes remerciements à l'ensemble de l'équipe du service de néphrologie des Hôpitaux Universitaires de Genève pour m'avoir donné l'envie d'embrasser cette spécialité. Je salue plus particulièrement Belén Ponte et Pierre-Yves Martin pour m'avoir encadré dans ce travail ainsi que dans mon cursus.

INTRODUCTION

Ce travail de thèse s'intéresse à l'hypertension (HTA) et à l'insuffisance rénale chronique (IRC). Le domaine est vaste et traiter exhaustivement un seul de ces deux sujets serait déjà trop ambitieux. Nous aborderons donc uniquement quelques questions spécifiques ayant trait à ces domaines. Pour ce faire, nous nous appuyerons sur deux publications originales de notre équipe. Ces publications représentent un travail abouti en tant que tel et le but n'est pas de répéter ici ce qui s'y trouve. Nous nous proposons en revanche de présenter de manière large et accessible le contexte dans lequel ces travaux s'inscrivent et de mettre en lumière certaines conclusions qui en découlent.

Ce travail est divisé en deux parties distinctes. La première consiste en une introduction générale des différents sujets traités ainsi qu'en une présentation de certains concepts qui sont utilisés dans les articles dont il est question. La seconde comprend l'exposition de nos articles et donne quelques précisions quant au contexte dans lequel ils s'inscrivent et aux conclusions qui en découlent.

In fine, l'objectif de cette thèse est de discuter de la place de l'enregistrement de la pression artérielle sur 24 heures chez le patient insuffisant rénal chronique ainsi que chez le transplanté rénal.

Définition et aspects épidémiologiques de l'hypertension artérielle

L'HTA peut être décrite comme le niveau de tension artérielle (TA) à partir duquel surviennent des complications. Cette définition est toutefois imprécise et arbitraire puisque la relation entre TA et atteintes secondaires est continue et débute

à des valeurs de TA systolique (TAS) relativement basses (env. 115 mmHg)(1). En général, l'HTA est donc plutôt définie comme le niveau de TA à partir duquel le rapport risque/bénéfice d'un traitement devient favorable sur la base des évidences scientifiques disponibles(2). Ainsi, des valeurs de TAS ≥ 140 mmHg et/ou de TA diastolique (TAD) ≥ 90 mmHg au cabinet permettent de définir la présence d'une HTA(2).

La prévalence globale de l'HTA chez l'adulte est d'env. 30 à 45% de manière relativement homogène à travers le monde et ce, indépendamment du statut socio-économique(3). En Europe, plus de 150 millions de personnes souffrent donc d'HTA(4). Enfin, la prévalence de l'HTA augmente avec l'âge pour atteindre >60% au-delà de 60 ans(3). Une TA anormalement élevée compte parmi les premières causes de mortalité prématurée engendrant plus de 10 millions de morts par année avec un seuil de TAS ≥ 140 mmHg expliquant la majorité des décès(5). Le chiffre tensionnel entretient toutefois une relation indépendante et continue avec l'incidence d'évènements cardio-vasculaires (CV) et rénaux(6). Cette relation a par ailleurs été retrouvée dans toutes les tranches d'âge et dans tous les groupes ethniques et s'étend sur un large spectre de valeurs tensionnelles(7–9).

Mesure ambulatoire de la pression artérielle : identification de différents phénotypes d'hypertension artérielle

Traditionnellement, la TA est mesurée au cabinet au moyen d'un sphygmomanomètre auscultatoire ou oscillométrique. Bien que conceptuellement simple, cette technique nécessite le respect de conditions standardisées qui, non appliquées, peuvent induire des erreurs de mesure conduisant à une prescription

médicamenteuse injustifiée(2). Alternativement, une HTA peut être investiguée par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Cette technique, pour laquelle l'intérêt a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie, correspond au port d'un appareil relié à une manchette à pression et programmé pour mesurer la TA à des intervalles réguliers (p.ex. 15-30 minutes). Le dispositif est porté sur 24 heures et les résultats obtenus indiquent donc les valeurs moyennes de TA durant le jour, la nuit et le cycle de 24 heures. En moyenne, les valeurs de TA obtenues à la MAPA sont plus basses que celles obtenues en cabinet. Ainsi, des valeurs de TA $\geq 135/85$ mmHg le jour et/ou $\geq 130/80$ mmHg sur 24 heures définissent la présence d'une HTA à la MAPA(2).

Comparé à la mesure au cabinet, la MAPA offre plusieurs avantages. Premièrement, cette technique permet l'identification des patients présentant une HTA « blouse-blanche » ou une HTA « masquée », catégories qui correspondent respectivement à la présence d'une HTA au cabinet mais pas à la MAPA, et inversement. Rappelons ici, que la présence d'une HTA au cabinet et à la MAPA de manière congruente est appelée HTA « soutenue ».

La prévalence d'**HTA blouse-blanche** est variable selon les études mais se situe entre 10 à 20% et est plus importante chez les enfants, les personnes âgées et les femmes(10–13). Globalement, la présence d'une HTA blouse-blanche est associée à un profil de risque intermédiaire entre la normotension et l'HTA soutenue. En effet, comparé à une HTA soutenue, la présence d'une HTA blouse-blanche est associée à un taux moindre d'atteinte d'organes cibles et d'évènements CV(14–16). A l'inverse, ces patients ont un taux d'évènements CV supérieur aux patients normotendus sur le long terme, en raison notamment de valeurs tensionnelles ambulatoires légèrement plus élevées que chez ces derniers(17–20).

Un **HTA masquée** est quant à elle présente chez 10 à 30% des adultes(21,22). L'obésité, le diabète et l'IRC sont considérés comme facteurs de risque(23–25). Le profil de risque CV associé à la présence d'une HTA masquée est élevé et pourrait se rapprocher de celui de patients présentant une HTA soutenue(26–28). Selon les recommandations européennes, la présence d'une HTA masquée justifie donc une prescription médicamenteuse dans le but de diminuer le risque CV global de ces patients(2). A l'inverse, la mise en place d'un traitement n'est en général pas justifiée en cas d'HTA blouse-blanche(2).

Un second avantage important de la MAPA sur la mesure traditionnelle en cabinet consiste en l'analyse du profil tensionnel circadien. Ainsi, la diminution de la TA durant la nuit, la variabilité tensionnelle sur 24 heures et l'augmentation matinale de la TA sont autant de phénomènes pouvant être décrit à la MAPA qui recèlent une valeur pronostique(29–31). Finalement, la MAPA offre également l'avantage de mesurer la TA durant les activités habituelles de la vie quotidienne du patient.

Toutes ces raisons contribuent à expliquer que la MAPA a une valeur pronostique supérieure à la mesure de la TA en cabinet en ce qui concerne les évènements CV, les atteintes d'organe cibles ainsi que la morbi-mortalité globale(32,33). Citons à titre d'exemple un étude prospective de 1'963 patients rapportant un risque augmenté d'évènements CV chez les patients dont la TA sur 24 heures était égale ou supérieure à 135 mmHg, et ce indépendamment de la valeur de TA en cabinet(34). Au vu de l'ensemble de ces caractéristiques, la MAPA est actuellement indiquée dans de nombreuses situations cliniques, les principales étant l'investigation d'une possible HTA blouse-blanche ou HTA masquée, l'évaluation d'une HTA réfractaire, le contrôle de l'efficacité d'un traitement ou encore une suspicion d'HTA nocturne(2).

La MAPA possède toutefois également quelques désavantages. Les principaux sont un coût non-négligeable et le manque de disponibilité à large échelle. L'inconfort potentiel pour le patient doit également être pris en compte. Finalement, contrairement à la mesure de la TA à domicile dont nous ne parlerons pas ici, la MAPA ne donne pas d'information sur la variabilité tensionnelle qui peut survenir d'un jour à l'autre. Ce point a son importance puisque cette variabilité pourrait avoir un caractère pronostic indépendant(35).

Régulation circadienne physiologique de la pression artérielle

La TA, comme beaucoup d'autres paramètres biologiques, suit un rythme circadien décrivant un pic dans les premières heures matinales et une diminution durant la nuit. Ce rythme est déterminé principalement par l'expression de « gènes horloges » au sein de diverses populations neuronales situées au sein du noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus antérieur(36). En sus de ce régulateur central, d'autres « horloges moléculaires » ont été décrites chez la souris dans divers tissus périphériques, notamment le système vasculaire et les reins(37,38). Globalement, ces différentes populations cellulaires autonomes sont capables de générer un rythme synchronisé via des réseaux neuronaux ainsi que des boucles de rétro-contrôle moléculaires(39). Finalement, le rythme circadien ainsi généré est transmis aux organes cibles via le système nerveux autonome(40,41). Le système nerveux sympathique lui-même montre d'ailleurs une activité circadienne(42).

Alors que l'on pourrait intuitivement penser que la position couchée lors du sommeil augmente la pré-charge, le débit cardiaque et donc la TA, c'est l'inverse qui se passe et l'interaction de plusieurs systèmes physiologiques doit donc être prise en

compte pour expliquer la rythmicité constatée. Dans le but d'offrir une telle vision synthétique permettant de rendre compte des phénomènes observés dans des conditions physiologiques aussi bien que pathologiques, Agarwal propose un modèle reposant sur 3 piliers : l'activité physique, le système nerveux autonome et la fonction endothéliale(43).

A court terme, la relation entre TA et activité physique est directe et toute augmentation de cette activité induit une augmentation de la TAS(44). Des observations subséquentes suggèrent que le taux d'activité physique pourrait expliquer entre 20 et 60% de la variation tensionnelle sur la journée(45,46). Finalement, il a été montré que le niveau d'activité physique diurne est un prédicteur positif de la diminution nocturne de la TA tandis que le niveau d'activité physique nocturne en est un prédicteur négatif(44,47). La diminution nocturne de la TA est donc maximale chez les personnes actives le jour et inactives la nuit tandis qu'elle est minimale chez les personnes inactives le jour et actives la nuit. Comme nous le discuterons dans un chapitre ultérieur, ce modèle vient donc soutenir l'association bien établie entre activité physique diurne et amélioration du pronostic cardiovasculaire(48,49). Par ailleurs, il est remarquable de noter que la variation circadienne de la TAD est corrélée à l'activité physique de manière moins nette que celle de la TAS. Cette discrédance pourrait être expliquée par le fait que la TAS dépend de manière prépondérante du débit cardiaque qui est lui-même directement influencé par le niveau d'activité physique, ce qui n'est pas le cas pour la TAD(50).

La sécrétion endogène d'adrénaline et de noradrénaline sous contrôle du système nerveux sympathique suit également un rythme circadien. Ainsi, chez le volontaire sain, le relâchement d'adrénaline augmente au réveil tandis que l'orthostatisme stimule la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline(51). De manière

plus large, l'activité du système nerveux sympathique régule la variation circadienne du tonus vasculaire qui est en lien étroit avec le profil tensionnel(52). En ce sens, il a été montré que l'activité nerveuse sympathique musculaire était étroitement associée à la variabilité tensionnelle sur 24 heures(53).

Finalement, une fonction endothéliale intacte semble être importante dans la régulation circadienne de la TA. En effet, une altération de la fonction endothéliale a été associée à une perturbation du profil tensionnel chez 40 patients hypertendus(54). Dysfonction endothéliale et altération du profil tensionnel sont par ailleurs en lien étroit avec une sensibilité accrue au sel définie comme une variation significative de la TA en fonction de la charge sodée. La restauration d'une fonction endothéliale normale a ainsi permis de corriger une sensibilité au sel pathologique chez la souris(55). De plus, une restriction sodée est capable de modifier le profil tensionnel circadien chez les patients hypertendus mais ce, uniquement, lorsqu'ils présentent une sensibilité au sel préalablement documentée(56). A l'inverse, une charge sodée a pu convertir un profil dipper en non-dipper chez des patients HTA sensibles au sel(57). Cet effet a par ailleurs été associé à une augmentation concomitante de l'activité nerveuse sympathique nocturne reflétée par une excrétion accrue de noradrénaline urinaire durant la nuit.

Aspects pathologiques du rythme circadien

Lorsque l'ensemble des mécanismes physiologiques décrits ci-dessus fonctionne sans perturbation, la TA diminue de manière significative la nuit par rapport au jour. Ce phénomène de chute nocturne est appelé « **dipping** ».

Le dipping est un phénomène continu qui suit une distribution normale dans la population générale. En moyenne, le dipping est d'env. 15%, aussi bien chez les personnes normotendues qu'hypertendues(58). Des normes arbitraires ont donc été définies pour établir 4 catégories de patients en fonction du pourcentage de dipping : « dippers » ($\geq 10\%$ à $< 20\%$), « non-dippers » ($\geq 0\%$ à $< 10\%$), « extreme-dippers » ($\geq 20\%$) et « reverse-dippers » ($< 0\%$)(2). Ces 4 catégories sont toutefois souvent regroupées en 2 uniquement (« dippers » vs « non-dippers ») dans la plupart des études. Notons encore que, bien que valable à la fois pour la TAS et la TAD, la plupart des auteurs font implicitement références au dipping qui caractérise la TAS uniquement. Sur la base de ces définitions, la prévalence de non-dippers chez les patients souffrant d'HTA primaire se situe entre 30 à 43% selon les études(59,60). Malgré l'objectivité apparente de ces définitions, il faut toutefois rester attentif à certains aspects pouvant introduire un certain biais dans leur utilisation. D'abord, une variabilité de la catégorisation des périodes veille/sommeil peut conduire à d'importantes différences dans la prévalence de patients non-dippers(61). Ensuite, et de manière plus importante encore, même si la reproductibilité de la catégorisation dippers vs non-dippers est bonne (entre 75% et 85%) chez les patients HTA non-traités lorsque la mesure est répétée à 4 semaines d'intervalle, elle l'est beaucoup moins dans des populations plus hétérogènes et sur des périodes plus longues(62,63).

Les étiologies du non-dipping sont nombreuses et multifactorielles. Parmi celles-ci, on retrouve des entités pathologiques bien définies mais également des facteurs physiologiques et épidémiologiques. En reprenant le modèle proposé par Agarwal, chacune de ces étiologies agira sur l'un ou plusieurs composants de ce

système physiopathologique (activité physique, système nerveux autonome et fonction endothéliale)(43).

L'âge et l'ethnicité sont des facteurs épidémiologiques importants en lien avec une altération du profil tensionnel. Le vieillissement est directement associé avec le phénomène de non-dipping et cette association est vraisemblablement expliquée d'une part par une réduction de l'activité physique et d'autre part par une dérégulation du système sympathique secondaire à une altération de la sensibilité du baro-réflexe carotidien(64–66). L'augmentation de la rigidité artérielle qui accompagne le vieillissement participe vraisemblablement à la dysfonction de ce baro-réflexe(67). La population afro-américaine présente une prévalence élevée de non-dippers probablement en lien avec une sensibilité accrue au sel, reflet d'une dysfonction endothéliale sous-jacente(68–71). Enfin, certaines études ont établi un lien entre consommation de sel et altération du profil tensionnel dans divers contextes cliniques(72,73,73,74).

Au-delà de ces facteurs physiologiques, nombres d'entités nosologiques sont par ailleurs associées au non-dipping tensionnel. Parmi celles-ci l'IRC et la transplantation rénale sont au premier plan et un chapitre spécifique leur est respectivement consacré ci-après. Concernant les autres étiologies possibles, le diabète est associé à l'altération du rythme nyctéméral, en particulier en cas de néphropathie associée(75). Une perturbation du sommeil ainsi qu'une activité adrénergique nocturne soutenue secondaire à la neuropathie diabétique sont les principaux facteurs expliquant cette association(76,77). Une dysfonction endothéliale a également été mise en évidence chez des sujets normotendus non-dippers souffrant d'intolérance au glucose ou de diabète(78). Il est à noter que cette perturbation nyctémérale intervient précocement dans l'histoire naturelle de la

maladie diabétique puisqu'il a été constaté qu'une augmentation de la TA nocturne précédait l'apparition d'une micro-albuminurie chez les diabétiques de type 1(79). Plus largement, la présence d'un syndrome métabolique est un facteur de risque pour le non-dipping tensionnel(80,81). Un manque d'activité physique contribue à cette association mais la dysfonction endothéliale associée au surpoids, à l'HTA et au mauvais contrôle glycémique semble également avoir un rôle prépondérant(81). Les patients souffrant de syndrome d'apnée du sommeil (SAS) ont également une prévalence élevée de non-dipping tensionnel qui peut atteindre 70% tandis les patients normotendus ne sont pas épargnés(82). Cette propension au non-dipping est par ailleurs indépendante de l'obésité et de l'activité physique réduite caractéristiques chez ces patients(83). L'altération nyctémérale semble en effet plutôt expliquée par une activation du système sympathique causée par les épisodes apnéiques et une corrélation étroite entre indices apnée/hypopnée et dipping tensionnel a pu être mise en évidence(82). L'activité sympathique mesurée sur la base d'une collecte urinaire de la noradrénaline a par ailleurs été associée au contrôle nocturne de la TA chez ces patients(84). Finalement, les patients insuffisants cardiaques ont également une tendance particulière à l'altération du rythme circadien tensionnel et la prévalence de non-dipping peut approcher 80% dans cette population(85). Là encore, si une activité physique réduite contribue probablement à ce phénomène, une augmentation du tonus sympathique joue un rôle prépondérant(86,87).

INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique

IRC et HTA sont intimement liées et entretiennent un rapport de cause à effet réciproque(88). Ainsi, tandis qu'une altération de la fonction rénale est typiquement associée à une pression artérielle élevée, une HTA soutenue entraîne un déclin accéléré de cette fonction(89). De nombreuses données soutiennent ce constat. Dans une étude de cohorte portant sur 3'612 patients atteints d'IRC modérée, la prévalence d'HTA était de 86% contre 29% seulement dans la population générale(90,91). De plus, la prévalence de l'HTA et la difficulté à contrôler la TA augmentent avec la sévérité de l'atteinte rénale(92). D'un autre côté, un registre japonais de près de 100'000 patients a montré que les patients présentant une HTA mal contrôlée avaient un risque largement supérieur de développer une IRC terminale par rapport aux patients normotendus(93).

Eu égard à la prévalence élevée d'HTA en cas d'IRC et à la morbi-mortalité CV importante chez ces patients, l'utilisation de la MAPA revêt un intérêt particulier dans cette population. Nous passons donc en revue dans ce chapitre les principaux aspects spécifiques à l'utilisation de la MAPA chez ces patients.

Hypertension artérielle masquée et insuffisance rénale chronique

Une HTA masquée, que ce soit en l'absence de tout traitement ou dans le contexte d'une HTA avérée et traitée, est fréquente en cas d'IRC. L'étude

transversale African American Study of Kidney Disease (AASK) a comparé les mesures de TA au cabinet et à la MAPA chez 617 patients afro-américains souffrant de néphropathie hypertensive(94). Sur la totalité du collectif, 61% des patients avaient une TA contrôlée au cabinet mais 70% de ceux-ci souffraient en réalité d'HTA masquée. Une méta-analyse portant sur 980 patients IRC issus de 6 études a montré une prévalence inquiétante de 40% d'HTA masquée dans cette population(95). Finalement, une étude a rapporté la prévalence d'HTA masquée chez 333 patients IRC en utilisant les différents critères diagnostiques en vigueur à la MAPA. Cette prévalence était de 26.7% sur la base des valeurs diurnes, de 32.8% sur la base des valeurs de 24 heures et de 56.1% sur la base des valeurs diurnes ou nocturnes(96). Ces exemples illustrent d'une part les limitations importantes de la mesure en cabinet lors du suivi de ces patients et d'autre part donc la proportion inquiétante d'HTA insuffisamment traitée dans cette population. Ce dernier point est capital du point de vue pronostique puisque l'HTA masquée est associée à un risque augmenté de progression vers l'IRC terminale et de mortalité dans cette population(97).

Non-dipping et insuffisance rénale chronique

Epidémiologie

Une association entre non-dipping et IRC a été solidement établie par de nombreuses études transversales et longitudinales. Dans l'étude AASK citée plus haut, 80% des 617 patients enrôlés étaient non-dippers(94). Une comparaison avec des patients indemnes d'atteinte rénale a été rapportée plus récemment dans une

grande étude transversale portant sur plus de 10'000 patients enrôlés dans le cadre du projet espagnol Hygia et répondant tous aux critères diagnostics d'HTA sur la base d'une MAPA (59). Un tiers de ces patients env. répondaient aux critères d'IRC. Les auteurs rapportent une prévalence de non-dippers de 61% en cas d'IRC tandis que celle-ci atteint 43% seulement en l'absence d'atteinte rénale. Le constat est encore plus frappant en cas d'IRC terminale et Farmer et al. ont rapporté une prévalence de 82% de non-dippers chez les patients hémodialysés dans une étude portant sur 380 patients(60). Dans une étude longitudinale, Timio et al. ont étudié l'évolution du rythme circadien tensionnel chez 28 sujets contrôles, 47 patients hypertendus sans IRC, 27 patients insuffisants rénaux sans HTA et 41 patients atteints de ces deux pathologies(98). Après un suivi de 24 mois, les patients IRC montraient une tendance au non-dipping supérieure à leurs groupes contrôles respectifs. Au-delà d'une prévalence globale importante en cas d'IRC, l'altération du rythme circadien semble également être en rapport avec la sévérité de l'atteinte rénale. Ainsi, au sein du collectif Hygia cité ci-dessus, la proportion de patients non-dippers augmentait avec chaque stade de sévérité de l'atteinte rénale(59). Farmer et al. ont également constaté ce phénomène et décrivent une corrélation entre créatinine plasmatique et pourcentage de déclin de la TA nocturne(60).

Physiopathologie

La présence d'une IRC et à plus forte raison d'une néphropathie terminale est donc un facteur de risque bien établi d'altération du rythme circadien tensionnel. Nous passons en revue dans cette section les différentes hypothèses physiopathologiques qui expliquent potentiellement ce constat. Pour ce faire et dans

le but d'offrir une vision systématique, nous reprenons ici le modèle proposé par Agarwal qui postule *in fine* une altération de trois systèmes régulateurs que sont l'activité physique, le système nerveux autonome et la fonction endothéliale(43). Premièrement, le cycle d'activité veille/sommeil est significativement perturbé chez les patients souffrant d'IRC. Un style de vie sédentaire, une mauvaise qualité de sommeil, une nycturie et un SAS sont en effet autant de problématiques communes chez les patients insuffisants rénaux(99–101). Deuxièmement, comme nous l'avons déjà exposé, une perte de diminution de l'activité sympathique durant la nuit favorise l'altération du rythme nyctéméral. En accord avec cette hypothèse, une activité sympathique augmentée dans la maladie rénale chronique est depuis longtemps bien documentée dans de nombreuses études(102–106). Enfin, un certain degré de dysfonction endothéliale est fréquent à tout stade de l'IRC et associé de manière étroite à une altération du rythme circadien tensionnel(107–110). Il a par ailleurs été montré que la fonction endothéliale se détériorait en parallèle avec la fonction rénale(111). Au-delà de ces facteurs principaux, d'autres viennent vraisemblablement s'y ajouter en partageant des mécanismes physiopathologiques relativement proches. Ainsi, une diminution de la sensibilité du baro-réflexe est fréquemment décrite en cas d'IRC et pourrait conduire à une activation du système sympathique(112–114). Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) suit également un rythme circadien(115,116). La dérégulation de ce système, fortement lié au système nerveux autonome, a également été associée à l'altération des rythmes circadiens chez l'insuffisant rénal(117,118). Enfin il a également été postulé que l'absence de dipping nocturne pourrait constituer un mécanisme compensatoire permettant d'augmenter la natriurèse de pression durant la nuit de sorte à compenser la rétention hydro-sodée accumulée sur la journée en cas d'IRC(119).

Conséquences cliniques

Dans la population générale hypertendue, l'absence de dipping nocturne a été associée à de nombreuses atteintes d'organes cibles et est un marqueur bien établi d'augmentation du risque CV. Les atteintes documentées dans ce contexte sont principalement cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche) et cérébrales (maladie cérébro-vasculaire)(120–122). De manière plus anecdotique, l'absence de dipping a été associée à d'autres altérations physiologiques (insulino-résistance et augmentation de la vitesse de l'onde de pouls) et biologiques (paramètres inflammatoires, niveau de stress oxydatif, indice de distribution des globules rouges et volume plaquettaire moyen)(123–128). Etant donné ces nombreuses associations, il est attendu que l'absence de dipping soit également prédicteur du pronostic global de ces patients. Une telle association a en effet été mise en évidence dans une cohorte de près de 4'000 patients où le non-dipping était prédicteur de mortalité indépendamment de la TA elle-même(129).

Chez l'insuffisant rénal chronique, le lien entre dipping et pronostic clinique est moins bien établi que chez le patient hypertendu. L'absence de dipping a néanmoins été considérée comme facteur de risque de progression de l'IRC dans plusieurs études longitudinales(130–133). Il est toutefois important de noter que la présence d'une protéinurie n'a été prise en compte dans aucune de ces études. Ceci introduit donc un biais potentiellement important puisque la protéinurie est d'une part associée au non-dipping et d'autre part à la progression de l'IRC(134). L'absence de dipping pourrait donc ne pas être l'agent causal direct de la progression de l'IRC mais uniquement le reflet d'un processus physiopathologique situé en amont. Le lien entre dipping et résultats « durs » tels qu'IRC terminale, événements CV ou mortalité

a également été investigué dans plusieurs études chez les patients insuffisants rénaux. Globalement, même si l'absence de dipping semble conférer un pronostic global plus sombre, cet effet disparaît lors de l'ajustement pour certains facteurs de risque CV ou pour la mesure de la TA elle-même(135–137). Une étude récente portant sur 436 patients IRC constitue une exception notable puisque le non-dipping a été associé au risque d'évènements CV et d'IRC terminale indépendamment de la protéinurie, des chiffres tensionnels et des facteurs de risque CV habituels(138).

Les données concernant l'impact du non-dipping dans la population IRC sont donc équivoques. Des résultats apparemment contradictoires peuvent être expliqués par plusieurs raisons autres que le problème d'ajustement des facteurs de confusion. Certains aspects méthodologiques peuvent notamment avoir leur importance. Comme nous l'avons déjà mentionné, la valeur seuil de baisse tensionnelle de 10% habituellement utilisée pour distinguer dippers de non-dippers est arbitraire. De plus, la relation entre pourcentage de dipping et événement CV n'est vraisemblablement pas linéaire et un dipping extrême pourrait conférer un pronostic CV altéré par rapport à un dipping physiologique(139,140). Comme nous l'avons déjà évoqué, une définition variable des périodes veille/sommeil peut conduire à une variation de la classification entre dipping et non-dipping influant ainsi sur les éventuelles associations constatées. Finalement, la faible reproductibilité intrinsèque du rythme circadien sur le temps introduit de toute évidence un biais potentiel dans toute analyse portant sur des associations à moyen et long terme(141). Dans une étude portant sur 65 patients IRC, 23% des patients changeaient ainsi de catégorie de dipping sur un intervalle de 4 semaines uniquement(101). Un enregistrement sur 48 heures en lieu et place de 24 heures pourrait être un moyen de pallier partiellement ce phénomène(142).

Options thérapeutiques

Si l'absence de dipping est associée à des résultats défavorables chez les patients souffrant d'IRC, il est envisageable qu'un traitement restaurant un rythme circadien normal puisse améliorer leur pronostic. Avant de s'intéresser aux événements cliniques, la première étape consiste donc à montrer que le rythme circadien peut être influencé par une prescription médicamenteuse. Une étude transversale portant sur 2'659 patients insuffisants rénaux chroniques issus du projet espagnol Hygia a montré que la prévalence de non-dipping était réduite lorsqu'au moins l'un des médicaments anti-HTA était pris le soir par rapport à une prise concentrée sur le matin uniquement(143). Une causalité étant difficile à établir sur la base de données observationnelles, le même groupe a également conduit un essai randomisé contrôlé incluant 661 patients souffrant d'HTA et d'IRC. Les patients étaient randomisés en 2 groupes, le premier prenant tous les médicaments anti-HTA le matin (groupe contrôle) et le second au moins l'un de ces médicaments le soir (groupe intervention)(144). Après un suivi médian de 5.4 années, le groupe intervention présentait une prévalence de dipping bien plus faible (41%) par rapport au groupe contrôle (71%). Quant à l'impact potentiel sur le pronostic de ces patients, cette même étude a montré une réduction du risque relatif impressionnante de 65% sur la base d'une analyse composite de mortalité et événements CV. Même si ces résultats sont très encourageants, ils doivent être interprétés avec précaution. Le caractère « open-label » de l'étude et l'absence de détails quant au protocole de traitement appliqué dans le groupe intervention sont des limitations importantes. Il faut notamment mettre en regard ces résultats avec les conclusions moins optimistes d'un autre essai randomisé contrôlé « open-label » en « cross-over » réalisé sur 147

patients IRC issus de la cohorte AASK. Les patients étaient répartis en 3 groupes correspondant à une prise médicamenteuse exclusivement le matin, exclusivement le soir, ou enfin combinée entre matin et soir(145). Globalement, la prise vespérale n'a pas permis un meilleur contrôle de la TA nocturne dans cette population afro-américaine. Au final donc, même si la prescription d'un traitement anti-HTA vespéral semble être potentiellement bénéfique chez les patients atteints d'IRC, une généralisation de cette pratique ne semble pas être actuellement soutenue par les évidences à disposition dans cette population.

TRANSPLANTATION RENALE

Hypertension artérielle et transplantation rénale

Les évènements CV représentent une cause majeure de mortalité chez les patients transplantés rénaux(146). De plus, l'HTA représente le premier facteur non-immunologique de perte du greffon dans cette population(146). Malgré cela, il est reconnu que le diagnostic ainsi que le traitement de l'HTA est sous-optimal chez la plupart des transplantés rénaux(147). La prévalence de l'HTA est également mal établie dans cette population et est vraisemblablement influencée notamment par l'âge du greffon et la fonction rénale(148). Des chiffres allant de 50 à 90% sont retrouvés en fonction des études(149–151). La prévalence de l'HTA semble par ailleurs plus fréquente en cas de transplantation rénale par rapport aux transplantations cardiaques, hépatiques ou pulmonaires(152). Les cibles tensionnelles sont également moins bien établies que dans la population générale et il n'existe à l'heure actuelle pas d'essai randomisé contrôlé sur lequel s'appuyer pour les définir(153). Les recommandations européennes ne donnent d'ailleurs pas de recommandation spécifique pour cette population hormis celles qui s'appliquent aux insuffisants rénaux chroniques(2).

Hormis les étiologies habituelles, de nombreux facteurs spécifiques peuvent contribuer au développement d'une HTA chez les patients transplantés rénaux. Parmi ceux-ci, on peut citer la néphropathie chronique de transplantation, la prescription d'inhibiteurs de la calcineurine et de stéroïdes, les récives de maladies glomérulaires, l'altération de la fonction des reins natifs et la sténose de l'artère du greffon rénal(146).

Concernant le diagnostic, malgré une utilité avérée, la MAPA est relativement peu utilisée dans cette population. Il a en effet récemment été montré que la prévalence d'HTA nocturne dépassait celle d'HTA diurne et était associée à une atteinte vasculaire chez ces patients(154). Cet examen a également permis de révéler un taux important d'HTA masquée chez les transplantés rénaux avec des chiffres allant de 20 à 56% selon les études(155,156).

Non-dipping et transplantation rénale

Epidémiologie et physiopathologie

La prévalence d'un non-dipping est particulièrement élevée en cas de transplantation rénale allant jusqu'à 95% selon les études(157–160). Les différents facteurs étiologiques expliquant ce phénomène chez les patients insuffisants rénaux chroniques s'appliquent par voie de conséquence aux patients transplantés. De manière plus précise, l'altération du débit de filtration glomérulaire, la présence d'une protéinurie et l'âge sont des facteurs de risque établis d'altération du rythme circadien dans cette population(160–162). En plus de ces facteurs habituels, l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine joue vraisemblablement un rôle significatif dans ce processus. La dose et le taux résiduel de ces molécules ont en effet été associés avec l'absence de dipping(163). Du point de vue physiopathologique, ceci peut notamment être expliqué par la dysfonction endothéliale et l'activation sympathique induites par ces molécules(164,165). Même si cet aspect n'a pas été spécifiquement étudié, l'absence d'innervation du greffon rénal pourrait avoir une influence sur le profil tensionnel. Il est en effet établi que la dénervation des reins

natifs peut avoir des conséquences sur la régulation de la TA chez les patients insuffisants rénaux de même que chez les transplantés(166,167). Finalement, il faut noter que la transplantation rénale pourrait en soi permettre de restaurer un certain degré de dipping physiologique. Ainsi, dans une étude relativement ancienne portant sur 45 patients transplantés avec succès, il a été montré que la prévalence d'un dipping physiologique augmentait de 27% dans la phase précoce (<7 mois post-transplantation) jusqu'à 73% en phase tardive (>1 an post-transplantation)(168). Toutefois, une autre étude plus récente incluant 24 patients transplantés n'a pas retrouvé d'effet de la greffe sur le rythme circadien puisque la totalité des patients étaient non-dipper avant la transplantation et seuls deux ont récupéré un profil tensionnel normal à 1 an de la greffe(169). En estimant qu'une proportion importante de patients transplantés présente une altération du débit de filtration glomérulaire et/ou d'une protéinurie significative, il n'est pas étonnant qu'un greffon même fonctionnel ne permette pas de récupérer un profil circadien normal de manière systématique. Par ailleurs, le fait que le profil circadien semble s'améliorer avec le temps après la transplantation vient appuyer la potentielle implication causale des médicaments immunosuppresseurs.

Conséquences cliniques et options thérapeutiques

De manière analogue à ce que nous constatons dans la population générale et chez les patients souffrant d'IRC, l'absence de dipping est associée à de nombreuses atteintes d'organes cibles chez le patient transplanté. Ainsi, des atteintes cardiaques (hypertrophie ventriculaire gauche), rénales (altération de la fonction rénale) et vasculaires (augmentation de la vitesse de l'onde de pouls et de

l'index de résistance rénal) ont été décrites(170–176). Comme chez les patients insuffisants rénaux chroniques, les conclusions des différentes études ne sont pas unanimes et plusieurs travaux peuvent être cités n'ayant pas montré d'association entre non-dipping et atteinte cardiaque(177–179). Les raisons qui expliquent ces discordances sont vraisemblablement similaires à celles que nous avons évoquées chez le patient insuffisant rénal chronique.

Du point de vue thérapeutique, il n'existe pas d'étude à l'heure actuelle portant spécifiquement sur la problématique du non-dipping chez le patient transplanté rénal. Toutefois, au vu des diverses spécificités de ces patients que nous avons évoquées, il semble peu probable que les conclusions des études portant sur les patients non transplantés puissent s'appliquer directement à cette population particulière.

RESUME DES ARTICLES ET DISCUSSION

Le cœur de cette thèse est constitué de deux articles rapportant nos travaux sur la problématique du non-dipping chez le patient atteint de maladie rénale chronique. Ces articles se focalisent respectivement sur les deux aspects approfondis jusqu'ici que sont l'IRC et la transplantation rénale. Les méthodes, résultats principaux ainsi que les conclusions qui découlent de ces deux travaux sont naturellement exposés dans les articles eux-mêmes. Aussi, nous ne reviendrons pas ici sur l'ensemble de ces éléments. Nous nous proposons en revanche de i) présenter le contexte scientifique ayant motivé la réalisation de ces travaux, ii) rapporter brièvement les résultats principaux et iii) détailler quelques aspects spécifiques découlant de ces résultats.

Article no 1: « Non-dipping pattern on 24-h ambulatory blood pressure monitoring is associated with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. »

Généralités

Il s'agit d'un article original paru en 2018 dans le journal « *Blood Pressure Monitoring* ».

Contexte scientifique

L'hypertrophie ventriculaire gauche (LVH) est un facteur de risque indépendant de mortalité dans la population générale, chez le patient hypertendu ainsi que chez l'insuffisant rénal chronique(180–182). De plus, l'importance de la masse ventriculaire gauche indexée (LVMI) est associée de manière continue à une augmentation des événements CV et de la mortalité de toute cause indépendamment des facteurs de risque habituels(183). Parallèlement à cela, nous avons vu qu'une altération du rythme circadien était fréquente chez les patients souffrant d'IRC. Une relation causale entre l'altération du dipping et l'atteinte ventriculaire gauche pourrait donc contribuer à expliquer l'importance du risque CV dans cette population et offrir une cible thérapeutique potentielle.

Chez les patients souffrant d'HTA sans altération de la fonction rénale, certaines études soutiennent l'existence d'une relation entre non-dipping et LVH même si d'autres travaux ne retrouvent pas d'association indépendante entre ces deux entités(122,184). Chez le patient souffrant d'IRC, il existe un nombre relativement restreint d'études s'étant intéressé à cette problématique. L'étude AASK publiée en 2009 que nous avons déjà évoquée et portant sur 617 patients afro-américains a établi un lien entre TA nocturne et LVH(94). Toutefois, le dipping ne montrait quant à lui pas d'association avec cette atteinte cardiaque. Une autre étude plus modeste a été publiée la même année incluant 34 patients souffrant d'IRC de stade 3 ou 4(185). La LVMI n'était pas associée au rythme circadien tensionnel même si 4 patients uniquement étaient catégorisés comme dippers. D'autres études portant spécifiquement sur cette problématique ont donc plus récemment été publiées. Une étude incluant 540 patients chinois souffrant d'IRC s'est plus particulièrement intéressée au reverse-dipping et à ses conséquences(186). Cette altération nyctémérale était un prédicteur indépendant de LVH même si le non-

dipping n'a pas été analysé en tant que tel. En 2016, Agarwal publiait une étude longitudinale sur 274 patients IRC suivis sur 4 ans(187). Le dipping n'était pas associé de manière indépendante à la LVMI dans cette population que ce soit au niveau transversal ou au cours du temps. Finalement, une dernière étude longitudinale parue en 2017 et portant sur 378 patients coréens suivis durant 1 an n'a pas retrouvé de lien entre dipping et LVH même si l'évaluation cardiaque était basée sur un enregistrement électrocardiographique uniquement(188).

Au vu des différents résultats publiés, il est donc difficile de se prononcer de manière définitive sur l'existence d'un éventuel lien entre altération du rythme circadien et atteinte ventriculaire gauche dans cette population spécifique de patients insuffisants rénaux chroniques. L'étude que nous présentons ici porte sur un collectif transversal de patients dont un sous-groupe a bénéficié d'un suivi longitudinal et a été élaborée dans le but de répondre spécifiquement aux questions suivantes: i) L'absence de dipping est-il un prédicteur indépendant de LVH ? ii) Quelle est l'importance du dipping par rapport aux autres paramètres tensionnels dans ce contexte ?

Résultats principaux

69 patients souffrant d'IRC de stade 3b à 5 ont été inclus dans notre étude. Les prévalences de non-dipping et de LVH étaient de 58% et 31.8% respectivement. En analyse multivariée, l'absence de dipping systolique et moyen était associée à une LVMI augmentée en analyse transversale. L'absence de dipping moyen lors de la MAPA initiale restait associée à une LVMI augmenté au suivi à 1 an. L'ensemble de

ces analyses ont notamment été ajustées pour les principaux facteurs de risque CV, le niveau de fonction rénale ainsi que la présence d'une HTA à la MAPA.

Eléments de discussion

Dans cette étude, nous apportons donc de nouveaux éléments suggérant que l'altération du dipping est un prédicteur indépendant d'atteinte cardiaque structurelle chez le patient insuffisant rénal. Nous soulignons ici quelques points spécifiques relatifs à ce résultat.

Premièrement, il faut insister sur le caractère multivarié des analyses principales permettant de tenir compte d'un certains nombres de facteurs de confusion potentiels. Parmi ces facteurs, la présence d'une HTA revêt une importance particulière puisqu'elle constitue l'un des principaux facteurs de risque de LVH. Nos données illustrent ainsi l'importance du profil circadien au-delà du contrôle tensionnel en tant que tel par rapport aux atteintes d'organes et au pronostic global du patient insuffisant rénal chronique.

Deuxièmement, bien qu'il s'agisse en premier lieu d'une étude transversale, un sous-groupe de patients a bénéficié d'un suivi longitudinal à 1 an. Cette spécificité méthodologique nous a permis de décrire deux aspects physiopathologiques importants. D'abord, nous avons constaté que le dipping observé sur la MAPA initiale conservait une influence sur la géométrie ventriculaire décrite à 1 an de suivi venant ainsi apporter un élément en faveur d'une relation causale. Ensuite, la reproductibilité du rythme circadien à moyen terme a pu être évaluée. Si 72% des non-dippers maintenaient ce statut à 1 an, seuls 26.3% des non-dippers le restaient. Ce résultat vient d'une part confirmer la reproductibilité moyenne du rythme circadien à moyen

terme mais suggère également que la prévalence de non-dipping tend à augmenter avec le temps chez ces patients.

Finalement, il faut souligner que nos conclusions diffèrent de la plupart des études citées plus haut. Ces différences dépendent vraisemblablement de plusieurs facteurs statistiques aussi bien que méthodologiques. Notamment, nos analyses ne sont pas ajustées pour la présence d'une protéinurie puisque cette information n'était disponible que chez un sous-groupe de patients uniquement. Toutefois, en l'absence de lien causal direct entre protéinurie et altération ventriculaire gauche, il semble peu probable que ceci ait significativement biaisé nos résultats. La reproductibilité du dipping est un autre élément important à considérer dans l'interprétation de ces résultats. Même si le profil circadien à 1 an de suivi est décrit dans notre étude, il n'a pas été pris en compte en tant que prédicteur de l'évolution de la masse ventriculaire gauche au cours du temps. Une analyse multi-niveaux à effet mixte aurait potentiellement pu permettre d'apporter une solution élégante à cette question même si le faible nombre de mesures répétées n'aurait probablement pas permis de conclure de manière définitive. Enfin, concernant la méthodologie de la MAPA elle-même, il est important de préciser que les périodes de veille/sommeil ont été définies par les patients eux-mêmes et non de manière préétablie comme cela peut être le cas dans d'autres études. Cette précaution permet probablement de réduire de manière considérable le biais potentiel dans l'interprétation du dipping nocturne.

Article no 2: « Relationship between renal function and blood pressure dipping status in renal transplant recipients: A longitudinal study. »

Généralités

Cet article original représente un travail en cours de soumission. La version présentée ici n'est donc potentiellement pas celle qui sera publiée. Les grandes lignes de l'étude ne seront toutefois pas significativement modifiées.

Contexte scientifique

L'absence de dipping est un phénomène fréquent après une transplantation rénale(60). Par ailleurs, cette altération du profil nyctéméral a été associée au déclin de la fonction rénale chez les patients non-transplantés(189–191). Ainsi, si cette association devait être retrouvée chez le patient greffé, elle pourrait constituer une cible thérapeutique de choix conditionnant le pronostic rénal de ces patients.

Bien que l'impact du profil circadien sur le déclin de la fonction rénale chez le patient transplanté ait déjà été étudié, les évidences disponibles sont faibles. Parmi les études publiées, nous pouvons en citer 3 parues à quelques années d'intervalles(162,172,173). Globalement ces 3 travaux ont retrouvé un lien entre dipping et fonction rénale. Cependant, 2 limitations importantes peuvent être relevées pour chacun d'eux. Premièrement, l'aspect transversal diminue la force de l'imputation causale. Deuxièmement, le nombre très restreint de facteurs confondants considérés limite la validité des associations décrites. Il faut encore

mentionner 2 autres études longitudinales portant sur cette même question. Dans la première, 36 patients ont été suivis durant 4 ans après une transplantation rénale(192). Les auteurs décrivent une association entre la diminution de la TAS nocturne 1 an après la greffe et la fonction rénale mesurée lors du dernier contrôle clinique disponible. Ces résultats sont toutefois ajustés uniquement pour l'âge du donneur et la TA au cabinet. Dans la deuxième étude, les auteurs se sont proposés d'étudier l'impact d'une MAPA initiale sur la progression de la fonction rénale lors d'un suivi de 3.7 ans chez 260 patients transplantés(193). Si les valeurs tensionnelles initiales diurnes et nocturnes étaient associées au déclin subséquent de la fonction rénale, les auteurs ne décrivent toutefois pas le profil circadien. L'impact éventuel du dipping ne peut donc pas être déduit à partir de ces données.

Au final donc, malgré plusieurs résultats positifs laissant supposer un lien entre dipping et évolution de la fonction rénale, aucune des études réalisées jusqu'alors ne permet réellement de tirer de conclusions définitives. Au vu de ces limitations, l'étude que nous présentons tente d'apporter des éléments de réponse supplémentaires quant à l'éventuel impact du dipping sur l'évolution de la fonction rénale au cours du temps chez les patients transplantés.

Résultats principaux

124 patients transplantés ont été inclus dans cette étude avec un suivi moyen de 2.1 ans après la réalisation d'une MAPA. La prévalence de non-dipping était de 65.3%. En analyse multivariée, un dipping conservé était associé avec une meilleure fonction rénale lors de l'évaluation initiale. Cette association restait valable sur l'ensemble du suivi longitudinal. Par ailleurs, la présence d'une HTA à la MAPA était

associée avec une fonction rénale altérée sur l'ensemble de la période de suivi. L'ensemble de ces analyses ont notamment été ajustées pour les facteurs démographiques et CV habituels ainsi que pour l'HTA, le degré de protéinurie ainsi que l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine.

Eléments de discussion

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude tendent à montrer que le profil tensionnel circadien a un rôle important dans l'évolution temporelle de la fonction rénale des patients transplantés. Quelques remarques relatives à ce résultat sont données ci-dessous.

Parmi l'ensemble des facteurs considérés, seuls le dipping et la présence d'une HTA étaient associés à l'évolution de la fonction rénale dans notre cohorte. Cela souligne à la fois le caractère prépondérant de ces deux éléments et leur indépendance mutuelle. Nous retrouvons donc une situation analogue à celle que nous présentions dans notre précédente étude qui illustre l'importance de la régulation circadienne au-delà du contrôle tensionnel lui-même dans le pronostic de ces patients.

L'interprétation de ces résultats soulève légitimement la question d'une possible causalité inverse. En effet, que l'altération de la fonction rénale soit la cause du non-dipping et non sa conséquence est une hypothèse qui peut être défendue. L'évolution temporelle de la relation liant dipping et fonction rénale peut apporter un éclairage sur cette question. En interprétant avec attention les résultats de notre étude, il est apparent que les dippers ont une fonction rénale meilleure que les non-dippers lors de l'évaluation initiale. Les premiers ont ensuite tendance à subir un

déclin plus rapide de cette fonction que les seconds de telle sorte que la différence entre les 2 groupes tend à diminuer avec le temps. Si cette interprétation est soutenue par nos analyses univariées, elle n'est pas confirmée après ajustement pour les facteurs confondants considérés. Il n'en reste pas moins que la tendance est évocatrice. Ce paradoxe apparent peut toutefois être théoriquement expliqué par le fait que toute association entre dipping et atteinte d'organe devrait être maximale au moment de la catégorisation du profil circadien pour diminuer ensuite au cours du temps en raison de la faible reproductibilité du dipping. Ainsi, toute comparaison inter-groupe entre dippers et non-dippers lors du suivi longitudinal est en réalité basée sur une classification initiale qui ne reflète potentiellement plus le profil circadien effectif des patients concernés au moment considéré. Concrètement, lors du suivi à 2 ans, on ne compare plus les dippers aux non-dippers mais plutôt les patients qui étaient dippers 2 ans auparavant aux patients qui étaient non-dippers 2 ans auparavant. Ainsi, dans le groupe des dippers, une certaine proportion de patients est vraisemblablement devenue non-dippers, expliquant potentiellement cette diminution progressive de la fonction rénale. A l'inverse, dans le groupe des non-dippers, une certaine proportion de patients est potentiellement devenue dippers, expliquant potentiellement la stabilisation de cette fonction. Ainsi, même si ces considérations restent entièrement théoriques, les tendances temporelles retrouvées dans notre étude sont donc plutôt en faveur d'un lien causal du dipping sur la fonction rénale et non l'inverse.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, nous pensons avoir illustré l'importance clinique des rythmes circadiens tensionnels et de l'apport du profil tensionnel de 24h dans le pronostic des patients insuffisants rénaux et transplantés. Evidemment, au même titre que les publications sur lesquelles nous nous sommes appuyés, nos conclusions ne sont pas exemptes de limitations. Ainsi, nous n'estimons pas donner de réponse définitive aux questions que nous soulevons mais apportons simplement quelques éléments supplémentaires dans un domaine spécifique. Si d'autres peuvent s'appuyer sur ce travail comme nous nous sommes appuyés sur les leurs, nous aurons alors modestement contribué à l'avancée scientifique de notre domaine.

REFERENCES

1. Etehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet [Internet]* 2016; [cited 2020 Jun 30] 387: 957–967. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724178/>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension | *European Heart Journal* | Oxford Academic. *European Heart Journal [Internet]* 2018; [cited 2020 Jun 30] 39: 3021–3104. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]* 2013; [cited 2020 Jun 30] 310: 959–968. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1734702>
4. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *The Lancet [Internet]* 2017; [cited 2020 Jun 30] 389: 37–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616319195/fulltext>
5. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]* 2017; [cited 2020 Jun 30] 317: 165–182. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097354/>

6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet [Internet]* 2002; [cited 2020 Jun 30] 360: 1903–1913. Available from:
<http://www.thelancet.com/article/S0140673602119118/fulltext>
7. CM L, A R, DA B et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region [Internet]. In: *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins, 2003 [cited 2020 Jun 30] ; 707–716 Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12658016/>
8. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood Pressure Parameters and Risk of Fatal Stroke, NHANES II Mortality Study. *American Journal of Hypertension [Internet]* 2007; [cited 2020 Jun 30] 20: 338–341. Available from:
<https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/j.amjhyper.2006.08.004>
9. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: The MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension [Internet]* 2012; [cited 2020 Jun 30] 60: 1117–1123. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23006731/>
10. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. *Annals of Internal Medicine* 2019; [cited 2020 Jul 2] 170: 853–862. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181575/>
11. Sheppard JP, Fletcher B, Gill P, Martin U, Roberts N, McManus RJ. Predictors

- of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension [Internet]* 2016; [cited 2020 Jul 2] 29: 614–625. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26399981/>
12. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: An updated meta analysis. *American Journal of Hypertension [Internet]* 2011; [cited 2020 Jul 2] 24: 52–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20847724/>
 13. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G et al. Long-term prognostic value of white coat hypertension: An insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 2] 62: 168–174. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716584/>
 14. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: A meta-analysis [Internet]. *Journal of Hypertension* 2016; [cited 2020 Jul 2] 34: 593–599. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26734955/>
 15. Huang Y, Huang W, Mai W et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality [Internet]. *Journal of Hypertension* 2017; [cited 2020 Jul 2] 35: 677–688. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28253216/>
 16. Banegas JR, Ruilope LM, De La Sierra A et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *New England Journal of Medicine [Internet]* 2018; [cited 2020 Jul 2] 378: 1509–1520. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712231>
 17. Mancia G, Grassi G. The Heterogeneous Nature of White-Coat Hypertension

- [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; [cited 2020 Jul 2] 68: 2044–2046. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27810042/>
18. Mancia G. White-coat hypertension: Growing evidence in favour of its adverse prognostic significance [Internet]. *Journal of Hypertension* 2017; [cited 2020 Jul 2] 35: 710–712. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248898/>
 19. Mancia G. Clinical significance of white-coat hypertension [Internet]. *Journal of Hypertension* 2016; [cited 2020 Jul 2] 34: 623–626. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-201604000-00005>
 20. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: Pro side of the argument. *Hypertension [Internet]* 2017; [cited 2020 Jul 2] 70: 668–675. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847891/>
 21. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Unmasking masked hypertension: Prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions [Internet]. *Journal of Human Hypertension* 2014; [cited 2020 Jul 2] 28: 521–528. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24573133/>
 22. Wang YC, Shimbo D, Muntner P, Moran AE, Krakoff LR, Schwartz JE. Prevalence of Masked Hypertension among US Adults with Nonelevated Clinic Blood Pressure. *American Journal of Epidemiology [Internet]* 2017; [cited 2020 Jul 2] 185: 194–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100465/>
 23. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: Prevalence and association with target organ damage. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2016; [cited 2020 Jul 2] 11: 642–652. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26912547/>
24. Mwasongwe SE, Tanner RM, Poudel B et al. Ambulatory Blood Pressure Phenotypes in Adults Taking Antihypertensive Medication with and without CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN [Internet]* 2020; [cited 2020 Jul 2] 15: 501–510. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217635/>
 25. Franklin SS, Thijs L, Li Y et al. Masked hypertension in diabetes mellitus: Treatment implications for clinical practice. *Hypertension [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 2] 61: 964–971. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478096/>
 26. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension [Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 2] 47: 846–853. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16567588/>
 27. Bobrie G, Chatellier G, Genes N et al. Cardiovascular Prognosis of “Masked Hypertension” Detected by Blood Pressure Self-measurement in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Journal of the American Medical Association [Internet]* 2004; [cited 2020 Jul 2] 291: 1342–1349. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15026401/>
 28. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: A meta-analysis. *Journal of Hypertension [Internet]* 2007; [cited 2020 Jul 2] 25: 2193–2198. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-200711000-00002>
 29. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives:

- A prospective study. *Circulation [Internet]* 2003; [cited 2020 Jul 2] 107: 1401–1406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12642361/>
30. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: Present and future [Internet]. In: Hypertension. Hypertension, 2012 [cited 2020 Jul 2] ; 512–517 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733459/>
 31. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension [Internet]* 2014; [cited 2020 Jun 30] 32: 1359–1366. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-201407000-00002>
 32. Roush GC, Fagard RH, Salles GF et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in nine cohorts of 13844 patients with hypertension [Internet]. *Journal of Hypertension* 2014; [cited 2020 Jul 2] 32: 2332–2340. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25333682/>
 33. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation [Internet]* 2005; [cited 2020 Jul 2] 111: 1777–1783. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15809377/>
 34. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New England Journal of Medicine [Internet]* 2003; [cited 2020 Jul 2] 348: 2407–2415. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12802026/>
 35. Hoshida S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice. *Hypertension [Internet]* 2018; [cited 2020 Jul 3] 71: 177–184. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133364/>
36. Biaggioni I. Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping [Internet]. *Hypertension* 2008; [cited 2020 Jul 3] 52: 797–798. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18779437/>
 37. Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *Journal of Clinical Investigation [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 3] 119: 2423–2434. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19587447/>
 38. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, FitzGerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America [Internet]* 2007; [cited 2020 Jul 3] 104: 3450–3455. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17360665/>
 39. Kalsbeek A, Perreau-Lenz S, Buijs RM. A network of (autonomic) clock outputs [Internet]. *Chronobiology International* 2006; [cited 2020 Jul 3] 23: 521–535. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753939/>
 40. Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature [Internet]* 2008; [cited 2020 Jul 3] 452: 442–447 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18256599/>
 41. Cailotto C, Van Heijningen C, Van Der Vliet J et al. Daily rhythms in metabolic liver enzymes and plasma glucose require a balance in the autonomic output to the liver. *Endocrinology [Internet]* 2008; [cited 2020 Jul 3] 149: 1914–1925. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18162516/>
 42. Jung BC, Dave AS, Tan AY et al. Circadian variations of stellate ganglion

- nerve activity in ambulatory dogs. *Heart Rhythm [Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 3] 3: 78–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399059/>
43. Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: From mice to astronauts [Internet]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2010; [cited 2020 Jul 3] 19: 51–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864947/>
 44. Leary AC, Donnan PT, MacDonald TM, Murphy MB. Physical activity level is an independent predictor of the diurnal variation in blood pressure. *Journal of Hypertension [Internet]* 2000; [cited 2020 Jul 3] 18: 405–410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10779090/>
 45. Gretler DD, Carlson GF, Montano A V., Murphy MB. Diurnal blood pressure variability and physical activity measured electronically ana by diary. *American Journal of Hypertension [Internet]* 1993; [cited 2020 Jul 3] 6: 127–133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8471232/>
 46. Siché JP, Larota C, Charbonnier S et al. [A quantitative analysis of a predictive model of ambulatory blood pressure monitoring integrating physical activity recording]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux [Internet]* 1998; [cited 2020 Jul 3] 91: 979–984. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749149>
 47. Agarwal R, Light RP. Physical activity and hemodynamic reactivity in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2008; [cited 2020 Jul 3] 3: 1660–1668. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18922983/>
 48. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. CORONARY HEART-DISEASE AND PHYSICAL ACTIVITY OF WORK. *The Lancet [Internet]* 1953; [cited 2020 Sep 30] 262: 1053–1057. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13110049/>
49. Paffenbarger RS, Hyde R, Wing AL, Hsieh CC. Physical Activity, All-Cause Mortality, and Longevity of College Alumni. *New England Journal of Medicine* [Internet] 1986; [cited 2020 Sep 30] 314: 605–613. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3945246/>
 50. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet] 2009; [cited 2020 Jul 3] 24: 2400–2406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251741/>
 51. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* [Internet] 1997; [cited 2020 Jul 3] 30: 71–76. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.30.1.71>
 52. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to α -Sympathetic vasoconstrictor activity. *New England Journal of Medicine* [Internet] 1991; [cited 2020 Jul 3] 325: 986–990. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1886635/>
 53. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* [Internet] 2002; [cited 2020 Jul 3] 39: 168–172. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11799097/>
 54. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: A comparison of dippers and non-dippers. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet] 2002; [cited 2020 Jul 3] 40: 2039–2043. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475467/>

55. Chen PY, Sanders PW. L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. *Journal of Clinical Investigation [Internet]* 1991; [cited 2020 Jul 3] 88: 1559–1567. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1658045/>
56. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation [Internet]* 1997; [cited 2020 Jul 3] 96: 1859–1862. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9323073/>
57. Okuguchi T, Osanai T, Kamada T, Kimura M, Takahashi K, Okumura K. Significance of sympathetic nervous system in sodium-induced nocturnal hypertension. *Journal of Hypertension [Internet]* 1999; [cited 2020 Jul 10] 17: 947–957. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419068/>
58. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E et al. Nocturnal Blood Pressure Fall on Ambulatory Monitoring in a Large International Database. *Hypertension [Internet]* 1997; [cited 2020 Jul 3] 29: 30–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039076/>
59. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiology International [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 3] 30: 145–158. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2012.703083>
60. Farmer CKT, Goldsmith DJA, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]* 1997; [cited 2020 Jul 3] 12: 2301–2307.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9394315/>

61. Henskens LH, Kroon AA, Van Oostenbrugge RJ, Haest RJ, Lodder J, De Leeuw PW. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and nondippers and the relation with target-organ damage. *Journal of Hypertension [Internet]* 2008; [cited 2020 Jul 3] 26: 691–698. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-200804000-00014>
62. Omboni S, Parati G, Palatini P et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: Prospective evidence from the SAMPLE study. *Journal of Hypertension [Internet]* 1998; [cited 2020 Jul 3] 16: 733–738. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9663912/>
63. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Pressure [Internet]* 2004; [cited 2020 Jul 3] 13: 214–224. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581335/>
64. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension [Internet]* 2012; [cited 2020 Jul 4] 59: 98–104. Available from: </pmc/articles/PMC3241909/?report=abstract>
65. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Länsimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *Journal of Applied Physiology [Internet]* 1998; [cited 2020 Jul 4] 84: 576–583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9475868/>
66. Minutolo R, Borrelli S, Chiodini P et al. Effects of age on hypertensive status in patients with chronic kidney disease. *Journal of Hypertension [Internet]* 2007; [cited 2020 Jul 4] 25: 2325–2333. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17921829/>

67. Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES, Salles GF. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertension Research [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 4] 32: 591–596. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19444279/>
68. Svetkey LP, McKeown SP, Wilson AF. Heritability of salt sensitivity in black Americans. *Hypertension [Internet]* 1996; [cited 2020 Jul 4] 28: 854–858. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8901834/>
69. Patel PD, Velazquez JL, Arora RR. Endothelial dysfunction in African-Americans [Internet]. *International Journal of Cardiology* 2009; [cited 2020 Jul 4] 132: 157–172. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004510/>
70. Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Race-specific differences in endothelial function: Predisposition of African Americans to vascular diseases. *Circulation [Internet]* 2004; [cited 2020 Jul 4] 109: 2511–2517. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000129087.81352.7A>
71. Zullig LL, Diamantidis CJ, Bosworth HB et al. Racial differences in nocturnal dipping status in diabetic kidney disease: Results from the STOP-DKD (Simultaneous Risk Factor Control Using Telehealth to Slow Progression of Diabetic Kidney Disease) study. *Journal of Clinical Hypertension [Internet]* 2017; [cited 2020 Jul 4] 19: 1327–1335. Available from: </pmc/articles/PMC5722697/?report=abstract>
72. Fukuda M, Munemura M, Usami T et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney International [Internet]* 2004; [cited 2020 Sep 30] 65: 621–625.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14717933/>

73. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation [Internet]* 1997; [cited 2020 Sep 30] 96: 1859–1862. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9323073/>
74. Bankir L, Bochud M, Maillard M, Bovet P, Gabriel A, Burnier M. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension [Internet]* 2008; [cited 2020 Sep 30] 51: 891–898. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316653/>
75. Sturrock NDC, Georget E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine [Internet]* 2000; [cited 2020 Jul 4] 17: 360–364. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10872534/>
76. Nielsen FS, Hansen HP, Jacobsen P et al. Increased sympathetic activity during sleep and nocturnal hypertension in Type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetic Medicine [Internet]* 1999; [cited 2020 Jul 4] 16: 555–562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10445830/>
77. Perk G, Mekler J, Ishay D Ben, Bursztyn M. Non-dipping in diabetic patients: Insights from the siesta. *Journal of Human Hypertension [Internet]* 2002; [cited 2020 Jul 4] 16: 435–438. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12037701/>
78. Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K et al. Plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 level is increased in normotensive non-dippers in association with impaired glucose metabolism. *Hypertension Research*

- [Internet]* 2008; [cited 2020 Jul 4] 31: 2045–2051. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19098376/>
79. Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* *[Internet]* 2002; [cited 2020 Jul 4] 347: 797–805. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa013410>
80. Ayala DE, Hermida RC, Chayán L, Mojón A, Fontao MJ, Fernández JR. CIRCADIAN PATTERN OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN UNTREATED HYPERTENSIVE PATIENTS WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME. *Chronobiology International* *[Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 8] 26: 1189–1205. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19731112/>
81. Hermida RC, Chayán L, Ayala DE et al. Association of metabolic syndrome and blood pressure nondipping profile in untreated hypertension. *American Journal of Hypertension* *[Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 8] 22: 307–313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19131935/>
82. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* *[Internet]* 1996; [cited 2020 Jul 8] 19: 382–387. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8843529/>
83. Amin R, Somers VK, McConnell K et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* *[Internet]* 2008; [cited 2020 Jul 8] 51: 84–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18071053/>
84. Bao X, Nelesen RA, Loredó JS, Dimsdale JE, Ziegler MG. Blood pressure

- variability in obstructive sleep apnea: Role of sympathetic nervous activity and effect of continuous positive airway pressure. *Blood Pressure Monitoring [Internet]* 2002; [cited 2020 Jul 8] 7: 301–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488649/>
85. Mallion JM, Neuder Y, Ormezzano O, Rochette GB, Salvat M, Baguet JP. Study of nycthemeral variations in blood pressure in patients with heart failure [Internet]. In: *Blood Pressure Monitoring*. 2008 [cited 2020 Jul 8] ; 163–165 Available from: <http://journals.lww.com/00126097-200806000-00009>
86. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: Evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation [Internet]* 1986; [cited 2020 Jul 8] 73: 615–621. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.73.4.615>
87. van de Borne P, Abramowicz M, Degre S, Degaute JP. Effects of chronic congestive heart failure on 24-hour blood pressure and heart rate patterns: A hemodynamic approach. *American Heart Journal* 1992; 123: 998–1004.
88. Judd E, Calhoun DA. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2015; 22: 116–122.
89. Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *American Journal of Kidney Diseases [Internet]* 2000; [cited 2020 Jun 29] 36: 646–661. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10977801/>
90. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA - Journal of the American Medical Association [Internet]* 2010; [cited 2020 Jul 22] 303: 2043–2050.

Available from: <https://jamanetwork.com/>

91. Lash JP, Go AS, Appel LJ et al. Chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study: Baseline characteristics and associations with kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 22] 4: 1302–1311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19541818/>
92. Cai G, Zheng Y, Sun X, Chen X. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: Results from the survey of prevalence, awareness, and treatment rates in chronic kidney disease patients with hypertension in china. *Journal of the American Geriatrics Society [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 22] 61: 2160–2167. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24479145/>
93. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension [Internet]* 2003; [cited 2020 Jul 22] 41: 1341–1345. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12707291/>
94. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 9] 53: 20–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047584/>
95. Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 8] 4: 656–664. Available from: [/pmc/articles/PMC2653652/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047584/)
96. Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Masked uncontrolled hypertension in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 27: 924–932.

97. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney International [Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 9] 69: 1175–1180. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467785/>
98. Timio M, Lolli S, Verdura C, Monarca C, Merante F, Guerrini E. Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency: A prospective study. *Renal Failure [Internet]* 1993; [cited 2020 Jul 10] 15: 231–237. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8469792/>
99. Unruh ML, Sanders MH, Redline S et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: Comparison with matched controls from the sleep heart health study. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 10] 17: 3503–3509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082238/>
100. Agarwal R, Light RP. Sleep and activity in chronic kidney disease: A longitudinal study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2011; [cited 2020 Jul 10] 6: 1258–1265. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415310/>
101. Agarwal R, Light RP, Bills JE, Hummel LA. Nocturia, nocturnal activity, and nondipping. *Hypertension [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 10] 54: 646–651. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.135822>
102. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic Overactivity in Patients with Chronic Renal Failure. *New England Journal of Medicine [Internet]* 1992; [cited 2020 Jul 10] 327: 1912–1918. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1454086/>

103. Augustyniak RA, Tuncel M, Zhang W, Toto RD, Victor RG. Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure [Internet]. *Journal of Hypertension* 2002; [cited 2020 Jul 10] 20: 3–9. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2002/01000/Sympathetic_over_activity_as_a_cause_of.2.aspx
104. Klein IHHT, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic Nerve Activity Is Inappropriately Increased in Chronic Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2003; [cited 2020 Jul 10] 14: 3239–3244. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/14/12/3239>
105. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension [Internet]* 2011; [cited 2020 Jul 10] 57: 846–851. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300663/>
106. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S et al. Sympathetic activation in chronic renal failure [Internet]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; [cited 2020 Jul 10] 20: 933–939. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799718/>
107. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]* 2001; [cited 2020 Jul 10] 16: 1189–1197. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11390719/>
108. Perticone F, Maio R, Perticone M et al. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation [Internet]* 2010; [cited 2020 Jul 10] 122: 379–384. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625109/>

109. Quinaglia T, Martins LC, Figueiredo VN et al. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *Journal of Human Hypertension [Internet]* 2011; [cited 2020 Jul 10] 25: 656–664. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544090/>
110. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: A comparison of dippers and non-dippers. *Journal of the American College of Cardiology [Internet]* 2002; [cited 2020 Jul 10] 40: 2039–2043. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475467/>
111. Yamamoto K, Takeda Y, Yamashita S et al. Renal dysfunction impairs circadian variation of endothelial function in patients with essential hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension [Internet]* 2010; [cited 2020 Jul 10] 4: 265–271. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20980214/>
112. Johansson M, Gao SA, Friberg P et al. Reduced baroreflex effectiveness index in hypertensive patients with chronic renal failure. *American Journal of Hypertension [Internet]* 2005; [cited 2020 Jul 10] 18: 995–1000. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1016/j.amjhyper.2005.02.002>
113. Tomiyama O, Shiigai T, Ideura T et al. Baroreflex sensitivity in renal failure. *Clinical Science [Internet]* 1980; [cited 2020 Jul 10] 58: 21–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7353350/>
114. Salman IM, Hildreth CM, Ameer OZ, Phillips JK. Differential contribution of afferent and central pathways to the development of baroreflex dysfunction in

- chronic kidney disease. *Hypertension [Internet]* 2014; [cited 2020 Jul 10] 63: 804–810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379179/>
115. Kawasaki T, Ueno M, Uezono K et al. Differences and similarities among circadian characteristics of plasma renin activity in healthy young women in Japan and the United States. *The American Journal of Medicine [Internet]* 1980; [cited 2020 Jul 10] 68: 91–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7350809/>
116. Kala R, Fyhrquist F, Eisalo A. Diurnal variation of plasma angiotensin II in man. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation [Internet]* 1973; [cited 2020 Jul 10] 31: 363–365. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365517309084318>
117. Isobe S, Ohashi N, Fujikura T et al. Disturbed circadian rhythm of the intrarenal renin-angiotensin system: relevant to nocturnal hypertension and renal damage. *Clinical and Experimental Nephrology [Internet]* 2015; [cited 2020 Jul 10] 19: 231–239. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728489/>
118. Gordon RD, Küchel O, Liddle GW, Island DP. Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. *The Journal of clinical investigation [Internet]* 1967; [cited 2020 Jul 10] 46: 599–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1611111/>
119. Fukuda M, Munemura M, Usami T et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney International* 2004; 65: 621–625.
120. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *Journal of Hypertension*

- [Internet]* 2001; [cited 2020 Jul 15] 19: 1539–1545. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11564972/>
121. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly: Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension [Internet]* 1990; [cited 2020 Jul 11] 16: 692–699. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2246035/>
122. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation [Internet]* 1990; [cited 2020 Jul 11] 81: 528–536. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2137047/>
123. Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N et al. Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension [Internet]* 2012; [cited 2020 Jul 11] 34: 311–315. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21797800/>
124. Kaya MG, Yarlioglu M, Gunebakmaz O et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis [Internet]* 2010; [cited 2020 Jul 11] 209: 278–282. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19782364/>
125. Gönenç A, Hacışevki A, Tavil Y, Çengel A, Torun M. Oxidative stress in patients with essential hypertension: A comparison of dippers and non-dippers. *European Journal of Internal Medicine [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 11] 24: 139–144. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981289/>
126. Gunebakmaz O, Kaya MG, Duran M, Akpek M, Elcik D, Eryol NK. Red blood cell distribution width in “non-dippers” versus “dippers.” *Cardiology*

- (Switzerland) *[Internet]* 2012; [cited 2020 Jul 11] 123: 154–159. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128599/>
127. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Pressure [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 11] 22: 34–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22783816/>
128. Anan F, Takahashi N, Ooie T, Yufu K, Saikawa T, Yoshimatsu H. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients. *Hypertension Research [Internet]* 2003; [cited 2020 Jul 11] 26: 669–676. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14620920/>
129. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: Unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension [Internet]* 2007; [cited 2020 Jul 13] 49: 1235–1241. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087262>
130. Csiky B, Kovács T, Wágner L, Vass T, Nagy J. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]* 1999; [cited 2020 Jul 10] 14: 86–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10052483/>
131. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: A 3-year longitudinal study. *Clinical Nephrology [Internet]* 1995; [cited 2020 Jul 10] 43: 382–387. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7554522/>
132. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate.

- Archives of Internal Medicine *[Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 10] 166: 846–852.
Available from: <https://jamanetwork.com/>
133. Farmer CKT, Goldsmith DJA, Quin JD et al. Progression of diabetic nephropathy - Is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998; 13: 635–639.
 134. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *American Journal of Hypertension [Internet]* 1994; [cited 2020 Jul 11] 7: 23–29. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8136107>
 135. Agarwal R, Kariyanna SS, Light RP. Prognostic value of circadian blood pressure variation in chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 14] 30: 547–553. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19844086/>
 136. Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology [Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 14] 26: 503–510. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17124383/>
 137. Gabbai FB, Rahman M, Hu B et al. Relationship between ambulatory BP and clinical outcomes in patients with hypertensive CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2012; [cited 2020 Jul 14] 7: 1770–1776. Available from: </pmc/articles/PMC3488952/?report=abstract>
 138. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Archives of Internal Medicine [Internet]* 2011; [cited 2020 Jul 14] 171: 1090–1098. Available from: <https://jamanetwork.com/>

139. Di Raimondo D, Musiari G, Pinto A. Nocturnal blood pressure patterns and cardiac damage: there is still much to learn [Internet]. *Hypertension Research* 2020; [cited 2020 Jul 13] 43: 246–248. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0372-x>
140. Amah G, Ouardani R, Pasteur-Rousseau A et al. Extreme-dipper profile, increased aortic stiffness, and impaired subendocardial viability in hypertension. *American Journal of Hypertension [Internet]* 2017; [cited 2020 Jul 13] 30: 417–426. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-abstract/30/4/417/2964696>
141. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *American Journal of Hypertension [Internet]* 1998; [cited 2020 Jul 13] 11: 403–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9607377/>
142. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory blood pressure monitoring: Importance of sampling rate and duration-48 versus 24 hours-on the accurate assessment of cardiovascular risk. *Chronobiology International [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 14] 30: 55–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23077972/>
143. Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiology International [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 15] 30: 159–175. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098134/>
144. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2011; [cited 2020 Jul 15] 22:

- 2313–2321. Available from: [/pmc/articles/PMC3279936/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172931/)
145. Rahman M, Greene T, Phillips RA et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 15] 61: 82–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172931>
146. Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation [Internet]. In: *Transplantation*. Transplantation, 2001 [cited 2020 Jul 15] ; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11585242/>
147. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients [Internet]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; [cited 2020 Jul 15] 26: 1248–1260. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25653099/>
148. Halimi JM, Persu A, Sarafidis PA et al. Optimizing hypertension management in renal transplantation: A call to action [Internet]. *Journal of Hypertension* 2017; [cited 2020 Jul 15] 35: 2335–2338. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095226/>
149. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient [Internet]. *Transplantation Reviews* 2010; [cited 2020 Jul 15] 24: 105–120. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20541387/>
150. Budde K, Waiser J, Fritsche L et al. Hypertension in patients after renal transplantation [Internet]. In: *Transplantation Proceedings*. Transplant Proc, 1997 [cited 2020 Jul 15] ; 209–211 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9122966/>
151. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention [Internet]. *Transplantation* 2006; [cited 2020 Jul 15] 82: 603–611.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16969281/>
152. Lu Y, Golshayan D, Marques-Vidal P et al. PP.11.20. *Journal of Hypertension [Internet]* 2015; [cited 2020 Jul 15] 33: e229–e230. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-201506001-00702>
 153. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; 26: 1248–1260.
 154. Mallamaci F, Tripepi R, Leonardis D et al. Nocturnal Hypertension and Altered Night-Day BP Profile and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Transplantation [Internet]* 2016; [cited 2020 Jul 15] 100: 2211–2218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683511/>
 155. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, Van Der Merwe W. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *Journal of Clinical Hypertension [Internet]* 2015; [cited 2020 Jul 15] 17: 46–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440573/>
 156. Arias-Rodríguez M, Fernández-Fresnedo G, Campistol JM et al. Prevalence and clinical characteristics of renal transplant patients with true resistant hypertension. *Journal of Hypertension [Internet]* 2015; [cited 2020 Jul 15] 33: 1074–1081. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25668343/>
 157. Kendirliyan Demirkol O, Oruc M, Ikitimur B et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Echocardiographic Findings in Renal Transplant Recipients. *Journal of Clinical Hypertension [Internet]* 2016; [cited 2020 Jul 15] 18: 766–771. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689296/>
 158. K.C. W, S. G. Evaluating the utility of ambulatory blood pressure monitoring in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation [Internet]* 2012; [cited

2020 Jul 15] 26: E465–E470. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365874044%0Ahttp://dx.doi.org/10.1111/ctr.12009>

159. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: The predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 15] 87: 1864–1869. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543066/>
160. Kooman JP, Christiaans MHC, Boots JMM, Van der Sande FM, Leunissen KML, Van Hooff JP. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases [Internet]* 2001; [cited 2020 Jul 15] 37: 1170–1176. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11382685/>
161. Stenehjem AE, Gudmundsdottir H, Os I. Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in renal transplant patients. *Blood Pressure Monitoring [Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 15] 11: 125–133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702821/>
162. Haydar AA, Covic A, Jayawardene S et al. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: Diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation [Internet]* 2004; [cited 2020 Jul 15] 77: 849–853. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15077025/>
163. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Mardare N, Buhaescu I, Goldsmith DJA. Dynamics of the circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation [Internet]* 2005; [cited 2020 Jul 15] 80: 1168–1173. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16314781/>

164. Lyson T, Ermel LD, Belshaw PJ, Alberg DG, Schreiber SL, Victor RG. Cyclosporine- and FK506-induced sympathetic activation correlates with calcineurin-mediated inhibition of T-cell signaling. *Circulation Research [Internet]* 1993; [cited 2020 Jul 15] 73: 596–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7688670/>
165. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation [Internet]* 2003; [cited 2020 Jul 15] 17: 212–216. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780670/>
166. Dobrowolski LC, Bemelman FJ, Ten Berge IJM, Van Den Born BJH, Reekers JA, Krediet CTP. Renal denervation of the native kidneys for drug-resistant hypertension after kidney transplantation. *Clinical Kidney Journal [Internet]* 2015; [cited 2020 Sep 30] 8: 79–81. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/8/1/79/437949>
167. Hering D, Mahfoud F, Walton AS et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2012; [cited 2020 Sep 30] 23: 1250–1257. Available from: </pmc/articles/PMC3380649/?report=abstract>
168. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU, Neumayer HH, Schmieder RE. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation [Internet]* 1995; [cited 2020 Jul 16] 59: 1270–1274. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7762060/>
169. Ferreira SRC, Moisés VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: A 1-year sequential study of left ventricular

- morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation [Internet]* 2002; [cited 2020 Jul 16] 74: 1580–1587. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490792/>
170. Sezer S, Uyar EM, Bal Z et al. Non-Dipping Hypertension in Renal Transplant Recipients. *Transplantation [Internet]* 2014; [cited 2020 Jul 16] 98: 515. Available from:
https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2014/07151/Non_Dipping_Hypertension_in_Renal_Transplant.1725.aspx
171. Sezer S, Karakan S, Çolak T, Haberal M. Nocturnal nondipping hypertension is related to dyslipidemia and increased renal resistivity index in renal transplant patients [Internet]. In: *Transplantation Proceedings. Transplant Proc*, 2011 [cited 2020 Jul 16] ; 530–532 Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440752/>
172. Wadei HM, Amer H, Taler SJ et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: Relationship to allograft function, histology, and resistive index. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet]* 2007; [cited 2020 Jul 16] 18: 1607–1615. Available from: www.jasn.org.
173. Kooman JP, Christiaans MHC, Boots JMM, Van der Sande FM, Leunissen KML, Van Hooff JP. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases [Internet]* 2001; [cited 2020 Jul 16] 37: 1170–1176. Available from:
<http://www.ajkd.org/article/S0272638601099152/fulltext>
174. Lingens N, Dobos E, Lemmer B, Scharer K. Nocturnal blood pressure elevation in transplanted pediatric patients [Internet]. In: *Kidney International*,

- Supplement. 1996 [cited 2020 Jul 16] ; Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8743548/>
175. Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Oktay A, Akoglu E. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *Journal of Human Hypertension [Internet]* 2003; [cited 2020 Jul 16] 17: 239–244. Available from: www.nature.com/jhh
 176. Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AEG. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Journal of Hypertension [Internet]* 1993; [cited 2020 Jul 16] 11: 439–442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8390512/>
 177. McGregor DO, Olsson C, Lynn KL. Autonomic dysfunction and ambulatory blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation [Internet]* 2001; [cited 2020 Jul 16] 71: 1277–1281. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11397962/>
 178. Seeman T, Šimková E, Kreisinger J et al. Control of hypertension in children after renal transplantation. *Pediatric Transplantation [Internet]* 2006; [cited 2020 Jul 16] 10: 316–322. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677355/>
 179. Kendirliyan Demirkol O, Oruc M, Ikitimur B et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Echocardiographic Findings in Renal Transplant Recipients. *Journal of Clinical Hypertension [Internet]* 2016; [cited 2020 Jul 16] 18: 766–771. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jch.12755>
 180. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the framingham heart study. *New England Journal of Medicine [Internet]* 1990;

- [cited 2020 Jul 16] 322: 1561–1566. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2139921/>
181. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Annals of Internal Medicine [Internet]* 1986; [cited 2020 Jul 16] 105: 173–178. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2942070/>
 182. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors. *Journal of the American Medical Association [Internet]* 2005; [cited 2020 Jul 16] 293: 1737–1745. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15827312/>
 183. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *Journal of Hypertension [Internet]* 2009; [cited 2020 Jul 21] 27: 2458–2464. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19654559/>
 184. Grandi AM, Broggi R, Jessula A et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *American Journal of Cardiology* 2002; 89: 1193–1196.
 185. Yilmaz BA, Mete T, Dincer I et al. Predictors of left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Renal Failure [Internet]* 2007; [cited 2020 Jul 21] 29: 303–307. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08860220601166529>
 186. Wang C, Zhang J, Liu X et al. Reversed Dipper Blood-Pressure Pattern Is Closely Related to Severe Renal and Cardiovascular Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE [Internet]* 2013; [cited 2020 Jul 21] 8:

- e55419. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0055419>
187. Agarwal R. Longitudinal study of left ventricular mass growth: Comparative study of clinic and ambulatory systolic blood pressure in chronic kidney disease. *Hypertension [Internet]* 2016; [cited 2020 Jul 21] 67: 710–716. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07052>
188. Cha RH, Lee H, Lee JP et al. Changes of blood pressure patterns and target organ damage in patients with chronic kidney disease: Results of the AProDiTe-2 study. *Journal of Hypertension [Internet]* 2017; [cited 2020 Jul 21] 35: 593–601. Available from: <https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/changes-of-blood-pressure-patterns-and-target-organ-damage-in-pat>
189. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 846–852.
190. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: A 3-year longitudinal study. *Clinical Nephrology* 1995; 43: 382–387.
191. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2006; 69: 1175–1180.
192. Wadei HM, Amer H, Griffin MD, Taler SJ, Stegall MD, Textor SC. Abnormal circadian blood pressure pattern 1-year after kidney transplantation is associated with subsequent lower glomerular filtration rate in recipients without rejection. *Journal of the American Society of Hypertension [Internet]* 2011;

[cited 2020 Jun 10] 5: 39–47. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S19331711110002718>

193. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi R et al. Office, standardized and 24-h ambulatory blood pressure and renal function loss in renal transplant patients. *Journal of Hypertension* 2018; 36: 119–125.