

Pronostic cardio-vasculaire de "l'hypertension artérielle masquée" mise en évidence par automesure tensionnelle chez des patients hypertendus âgés traités

Guillaume Bobrie, MD

Gilles Chatellier, MD

Nathalie Genes, MD

Pierre Clerson, MD

Laurent Vaur, MD

Bernard Vaisse, MD

Joël Ménard, MD

Jean-Michel Mallion, MD

La méthode de référence de mesure de la pression artérielle (PA) au cabinet médical est la méthode auscultatoire utilisant le sphygmomanomètre à mercure. Cette méthode a été utilisée pour mettre en évidence la relation entre la pression artérielle et le risque cardio-vasculaire. La méta-analyse des données individuelles de près d'un million d'adultes ayant participé à 61 études prospectives a établi avec précision la valeur pronostique de cette méthode de mesure: pour chaque augmentation de 10 mm Hg de pression artérielle systolique (PAS) ou de 5 mm Hg de pression artérielle diastolique (PAD), le risque de mortalité cérébro-vasculaire augmente de 40 % et le risque de mortalité par cardiopathie ischémique de 30 %.¹ Le sphygmomanomètre à mercure, utilisé au cabinet médical, est également l'outil qui a permis de mettre en évidence le bénéfice du traitement anti-hypertenseur. Dans la première méta-analyse des essais randomisés et contrôlés utilisant le sphygmomanomètre, une diminution de pression diastolique de 5 à 6 mm Hg était associée à une réduction de 42 % du risque d'accident vasculaire cérébral et de 14 % du risque d'événements coronariens.²

Les critiques de la mesure conventionnelle de la pression artérielle sont cependant nombreuses. Il existe une importante variabilité inter- et intra-observateur liée à la difficulté de standardisation des conditions de

Contexte La mesure de la pression artérielle (PA) en consultation à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure est une méthode qui présente de nombreux inconvénients. En comparaison, la mesure de la PA à domicile augmente la précision et la reproductibilité de celle-ci. Il n'existe cependant pas suffisamment de données sur la valeur pronostique de cette deuxième méthode.

Objectif Evaluer la valeur pronostique de la mesure de la PA à domicile avec celle de la mesure de la PA en consultation de médecine générale, dans une population européenne de patients âgés traités pour hypertension artérielle (HTA).

Plan expérimental, cadre et participants Une mesure de la PA en consultation et une mesure de la PA à domicile accompagnées d'une évaluation des facteurs de risque cardiaque, ont été faites initialement au sein d'une cohorte de 4 939 patients hypertendus traités (âge moyen: 70 ans [DS: 6,5 ans]; 48,9 % d'hommes) recrutés et suivis par leur médecin généraliste habituel sans recommandations spécifiques concernant leur prise en charge. La cohorte a été suivie durant une période moyenne de 3,2 ans (DS: 0,5). Les seuils définissant une HTA non contrôlée étaient fixés à 140/90 mm Hg pour la PA en consultation et à 135/85 mm Hg pour la PA à domicile.

Principaux critères de jugement Le critère de jugement principal était la mortalité cardio-vasculaire. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité globale et un critère composite comprenant les événements suivants: décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel, accident ischémique transitoire, hospitalisation pour angor ou insuffisance cardiaque, angioplastie coronaire transluminale percutanée et pontage aorto-coronarien.

Résultats A la fin du suivi, le statut clinique de 99,9 % des patients était connu. 324 patients avaient eu au moins un événement cardio-vasculaire (incidence: 22,2/1 000 patients-année). Pour la PA par automesure à domicile, chaque augmentation de 10 mm Hg de la PA systolique augmentait le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire de 17,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %: 11,0 % - 23,8 %) et chaque augmentation de 5 mm Hg de la PA diastolique augmentait le risque de 11,7 % (IC à 95 %: 5,7 % - 18,1 %). Inversement, pour la mesure de la PA en consultation, pour les mêmes augmentations de PA, aucune augmentation significative du risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire n'a été observée. Dans un modèle multivarié, avec pour référence les patients ayant une HTA contrôlée (PA normale au domicile et en consultation), les risques relatifs d'événement cardio-vasculaire étaient de 1,96 (IC à 95 %: 1,27 - 3,02) chez les patients ayant une PA non contrôlée (PA élevée avec les 2 méthodes de mesure), de 2,06 (IC à 95 %: 1,22 - 3,47) chez les patients ayant une PA normale en consultation et élevée à domicile et de 1,18 (IC à 95 %: 0,67 - 2,10) chez les patients ayant une PA élevée en consultation et normale à domicile.

Conclusions Ces données suggèrent que la mesure de la PA à domicile a une meilleure fiabilité pronostique que la mesure de la PA en consultation. La pression artérielle devrait être systématiquement mesurée à domicile chez les patients recevant un traitement antihypertenseur.

JAMA 2004; 291: 1342-1349.

www.jama.com

Affiliation des auteurs: Service d'Hypertension Artérielle (Dr Bobrie) et Service de Santé Publique et d'Informatique Médicale (Drs Chatellier et Ménard), Hôpital Européen Georges Pompidou, et Laboratoire Aventis (Drs Genès et Vaur), Paris, France; Interphase-Organémie, Wattrelos, France (Dr Clerson); Service de Médecine Interne, Hôpital de la Timone, Marseille, France (Dr Vaisse); et

Service de Cardiologie et d'Hypertension Artérielle, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France (Dr Mallion).

Correspondance: Dr Guillaume Bobrie, Service d'Hypertension Artérielle, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France (guillaume.bobrie@hop.egp.ap-hop-paris.fr).

mesure et à l'insuffisance du nombre de mesures. Il existe une variabilité importante entre chaque examinateur. La subjectivité peut être liée à l'audition, la vue, l'habitude d'arrondir les chiffres lors de la mesure, etc.³ Elle ne permet pas de mettre en évidence « l'hypertension blouse blanche », appelée également « hypertension de consultation ».⁴ Enfin, le sphygmomanomètre à mercure devra probablement être abandonné pour des raisons écologiques (toxicité du mercure).

Le remplacement de la mesure conventionnelle de la pression artérielle par des méthodes de mesure indépendantes du médecin (mesure ambulatoire de la pression artérielle [MAPA] et automesure tensionnelle à domicile) est proposé par plusieurs recommandations. Perloff et al,⁵ ainsi que Verdecchia et al⁶ ont montré la supériorité de la valeur pronostique de la MAPA sur celle de la mesure au cabinet dans une population générale non traitée, et Clément et al⁷ l'ont également montré chez des patients traités pour hypertension. L'automesure à domicile donne une mesure de la PA de très bonne qualité et cette méthode est moins coûteuse et mieux acceptée par les patients que la MAPA.⁸ A ce jour, seule une étude pronostique de morbi-mortalité cardio-vasculaire a suggéré que cette méthode était supérieure à la méthode conventionnelle. Cette étude concernait une population asiatique, normotendue et vivant dans une zone rurale, et a utilisé un protocole d'automesure différent de la pratique habituelle.⁹ Nous avons donc initié une étude de cohorte pour évaluer la valeur pronostique de la pression artérielle mesurée par automesure tensionnelle à domicile par comparaison à celle de la mesure conventionnelle au cabinet médical dans une population européenne de patients hypertendus, traités et suivis par des médecins généralistes.

MÉTHODES

Schéma de l'étude

L'étude SHEAF (*Self-Measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up*) est une étude de cohorte prospective sur 3 ans, conçue pour évaluer en médecine générale si la valeur pronostique de la PA à domicile est supérieure à celle de la PA de consultation.

L'étude comportait 2 phases successives. La première phase était une phase d'évaluation comportant 2 visites distinctes à 2 semaines d'intervalle. La PA de consultation, la PA à domicile et la fréquence cardiaque (moyenne des valeurs de fréquence cardiaque mesurées

à domicile) étaient recueillies, ainsi que la prescription d'un traitement antihypertenseur, les données démographiques et les antécédents médicaux, c'est-à-dire: sexe, âge, obésité (indice de masse corporelle ≥ 30), statut tabagique (actuel, ancien, non-fumeur), la présence d'un diabète, d'une hypercholestérolémie traitée (fibrates ou statines), les antécédents d'événements cardio-vasculaires, ainsi que la clairance de la créatinine (en utilisant la formule de Cockcroft et Gault¹⁰). La deuxième phase consistait en un suivi de 3 ans des patients. Il s'agissait d'une étude observationnelle et, de ce fait, aucune recommandation n'était faite concernant la prise en charge de l'hypertension – fréquence des visites, nature du traitement, objectif tensionnel – et aucune donnée concernant le niveau tensionnel ou le traitement antihypertenseur pendant le suivi n'a été recueillie.

Les investigateurs étaient chargés de rapporter et documenter avec soin tous les événements survenus pendant le suivi et il leur était également demandé chaque année de documenter le statut de morbi-mortalité de leurs patients. En l'absence de réponse, un médecin de l'étude téléphonait aux investigateurs, puis aux patients. Si aucun contact ne pouvait être établi, un questionnaire était envoyé à la mairie de naissance du patient (registre des naissances et des décès) pour déterminer s'il était décédé ou non. Les critères de jugement de l'étude étaient identifiés par un comité de validation des événements.

Approbation, soutien et conduite de l'étude

Le protocole a été approuvé par la Commission Nationale Informatique et Liberté et conduit en accord avec la déclaration d'Helsinki. Tous les participants étaient informés sur l'étude et devaient donner un consentement oral.

Répartition et recrutement des patients

Des patients des deux sexes étaient recrutés par les médecins généralistes et inclus dans l'étude s'ils répondaient aux critères suivants: au moins 60 ans; hypertension artérielle essentielle définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou en l'absence de traitement par des valeurs de PA de consultation supérieures à 140/90 mm Hg, mesurées à deux moments séparés dans l'année précédant l'inclusion; taille de bras permettant l'utilisation d'un brassard standard; capacité à réaliser un nombre suffisant de mesures de PA à domicile avec l'appareil de l'étude; absence de maladie menaçant le pronostic vital et d'événement cardio-vasculaire récent (infarctus

du myocarde, accident vasculaire cérébral [AVC]). Il n'a pas été demandé aux médecins généralistes de recueillir d'information concernant les patients remplissant les critères d'inclusion mais qui n'ont pas été inclus dans l'étude.

Critères de jugement

Le critère principal de jugement était la mortalité cardio-vasculaire. Les critères secondaires de jugement étaient la mortalité totale et un critère associant mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, accident ischémique transitoire, hospitalisation pour angor ou pour insuffisance cardiaque, angioplastie coronaire, pontage aorto-coronarien.

Le Comité de Validation des événements, constitué d'un cardiologue, d'un interniste et d'un neurologue, identifiait tous les événements majeurs en examinant les comptes-rendus de sortie des patients et les dossiers sources. Une documentation complémentaire pouvait être demandée si nécessaire par le comité. Le comité travaillait en aveugle des données de pression artérielle. Les événements cardio-vasculaires ont été validés selon les principes utilisés dans les études randomisées. Les définitions suivantes ont été utilisées:

- Un AVC était défini comme un déficit neurologique avec des symptômes persistant plus de 24 heures ou conduisant au décès sans autre cause apparente qu'une cause vasculaire. Un accident ischémique transitoire était défini par un déficit neurologique durant moins de 24 heures.

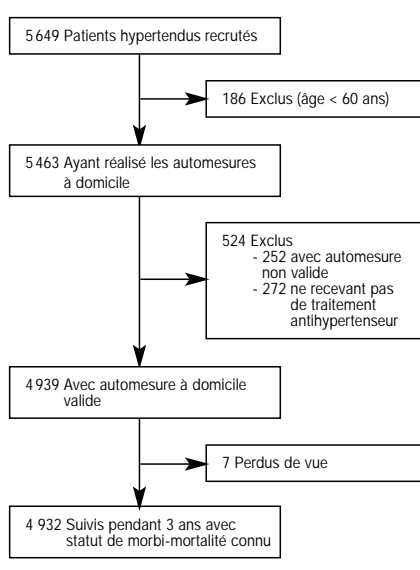
- Un infarctus du myocarde était défini par la présence d'au moins 2 ou plus des éléments suivants: douleur thoracique typique, modifications électrocardiographiques et élévation des enzymes cardiaques. Les infarctus du myocarde silencieux étaient exclus.

- L'insuffisance cardiaque requérait l'hospitalisation et la présence de 2 ou plus des éléments suivants: symptômes, signes cliniques, anomalies radiologiques et tests non invasifs anormaux (échocardiographie, angiographie).

- La mort subite était définie par un décès d'origine inconnue survenant immédiatement ou dans les 24 heures suivant la survenue de symptômes aigus, ou par un décès sans témoin pour lequel aucune cause probable ne pouvait être établie sur la base des antécédents médicaux.

- L'angine de poitrine était définie par une hospitalisation avec douleur thoracique et signes électrocardiographiques d'ischémie

Figure.



coronaire ou par la nécessité de recourir à une procédure de revascularisation coronaire en l'absence d'infarctus du myocarde.

- Un événement était validé lorsque les 3 membres du comité de validation s'accordaient sur le diagnostic.

Mesure de la PA

Mesure de la Pression artérielle en consultation

Pendant la première phase, 3 mesures de PA, à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure, ont été réalisées à chaque visite par le médecin généraliste, sans formation particulière, le patient en position assise, après 5 minutes de repos. Aucune recommandation sur l'heure de la mesure n'était donnée aux médecins; la pression artérielle systolique correspondait à la phase 1 des bruits de Korotkoff et la pression artérielle diastolique à la phase 5. La moyenne des 6 mesures a été prise comme PA basale de consultation pour chaque patient.

Mesure à domicile

La mesure de PA à domicile a été réalisée pendant la première phase de l'étude. Les automesures à domicile étaient planifiées sur une période de 4 jours choisie à la convenance du patient. Chaque jour, une série de 3 mesures consécutives était demandée le matin (8 heures) et répétée le soir (20 heures). Les mesures étaient réalisées en position assise après 5 minutes de repos. L'appareil OMRON 705-CP (OMRON-Corp, Tokyo, Japon) semi-automatique, équipé d'une imprimante et basé sur la méthode oscillométrique, a été utilisé par tous les

participants à l'étude. Cet appareil a été validé en comparaison à un sphygmomanomètre à mercure, selon le protocole révisé de la British Hypertension Society.¹¹ Comme il a été montré que le degré de fiabilité du report par les patients hypertendus des valeurs de PA qu'ils mesurent eux-mêmes est à la fois variable et incertain,¹² il était demandé à chaque patient d'écrire les valeurs des mesures dans un carnet propre à l'étude, de garder les tickets imprimés et de lesagrafer dans le carnet.

Traitement des données de PA à domicile

Pour chaque patient, les valeurs aberrantes ont été éliminées selon les règles prédéfinies suivantes: PAD inférieure à 40 mmHg ou supérieure à 150 mmHg; PAS inférieure à 60 mmHg ou supérieure à 250 mmHg; et pression différentielle inférieure à 10 mmHg. Les mesures réalisées en dehors des plages horaires prédéfinies pour le matin et le soir (4 h-midi ou 16 h-minuit) ont été également éliminées.

Les patients n'étaient inclus dans l'étude que s'ils avaient au moins 15 mesures valides avec au moins 6 mesures le matin et 6 mesures le soir. Pour chaque patient inclus, les moyennes de toutes les mesures à domicile valides ont été utilisées pour définir la valeur de PA à domicile et pour la comparaison avec les mesures faites en consultation.¹³

Analyse des données et statistiques

Effectif et recrutement des patients

Le calcul du nombre de sujets de la cohorte était basé sur un taux de décès cardiovasculaire estimé entre 0,5 % et 1 % par an chez les patients âgés hypertendus en France, donnant ainsi un nombre total estimé sur 3 ans de 15 à 30 décès pour 1 000 patients inclus. Sur la base d'un rapport d'un événement non fatal pour 1 décès, il était prévu 30 à 60 événements pour 1 000 patients inclus. Selon Peduzzi et al,¹⁴ la justesse et la précision des coefficients estimés par la méthode des hasards proportionnels sont faibles si le nombre d'événements par variable est inférieur à 10. Comme un modèle comportant 10 à 15 variables était attendu, 150 événements au moins devaient être observés. Il a donc été décidé d'inclure 5 000 patients afin d'observer un nombre total d'événements de 150 à 300 en 3 ans.

De février 1998 à mars 1999, 1 429 médecins généralistes ont recruté 5 649 patients. Parmi ceux-ci, 186 ont été exclus pour un âge inférieur à 60 ans et 252 pour des mesures de PA à domicile non valides. Ainsi, 5 211 patients (2 565 hommes et 2 646 femmes) d'âge moyen

70 ans (DS: 7 ans) avec des mesures de PA à domicile valides ont été inclus. Un total de 4 939 (95 %) était traité par au moins un antihypertenseur. Les caractéristiques des patients traités et non traités étaient comparables.¹³ Pour des raisons d'homogénéité, les analyses ont été réalisées chez les seuls 4 939 patients traités (Figure).

Seuils de PA

Nous avons formé des sous-groupes de patients hypertendus selon les règles suivantes: pour la mesure conventionnelle, le seuil internationalement admis de 140/90 mm Hg,⁴ et pour l'automesure le seuil internationalement admis de 135/85 mm Hg¹⁵ a été retenu. Les sujets ont été classés en 4 groupes: ceux ayant une hypertension « contrôlée » (c'est-à-dire lorsque la pression artérielle était inférieure au seuil pour chacune des 2 méthodes); ceux ayant une hypertension « non contrôlée » (c'est-à-dire lorsque la pression artérielle était supérieure ou égale au seuil pour chacune des 2 méthodes); ceux dont la pression artérielle était inférieure au seuil de normalité de l'automesure et supérieure ou égale au seuil de normalité de la mesure en consultation et ceux dont la pression artérielle était inférieure au seuil de normalité de la mesure en consultation et supérieure ou égale au seuil de normalité de l'automesure.

Valeur pronostique de la PA à domicile

La valeur pronostique de la PA à domicile a été analysée en tenant compte du moment de survenue du 1^{er} événement du critère composite au cours du suivi. Les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC) ont été estimés à l'aide d'un modèle de Cox après ajustement sur le sexe, l'âge, la fréquence cardiaque (moyennes des valeurs mesurées pendant les séries de mesures de PA à domicile), le statut tabagique (actuel vs ancien vs non fumeur), la présence d'un diabète, d'une obésité et d'une hypercholestérolémie traitée.

Des modèles séparés ont été utilisés pour la pression artérielle relevée en consultation et la pression à domicile, pour la PAS et pour la PAD, après vérification de l'hypothèse du risque proportionnel. Pour l'analyse du pronostic des 4 sous-groupes individualisés par les seuils de PA, les RR ont été calculés dans un modèle multivarié (Cox) prenant pour référence les patients hypertendus contrôlés.

Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyenne (DS) et les données qualitatives en pourcentages. Pour les données

ayant une distribution normale, la comparaison de 2 groupes a été faite par des tests t non appariés et pour plus de 2 groupes par analyse de variance. Le test de χ^2 a été utilisé pour des données catégorielles.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Les caractéristiques générales des 4 939 patients traités pour hypertension sont résumées dans le **Tableau 1**. L'inclusion était limitée aux patients dont les mesures étaient valides afin d'éviter les biais dû à un nombre variable de mesures pouvant influencer la précision des mesures de PA à domicile. Comme prévu par le protocole, la moyenne de 6 mesures définissait la PA de consultation et le nombre moyen de mesures utilisées pour définir la PA à domicile était de 27 (DS: 5). A l'inclusion, seuls 13,9 % des patients avaient leur hypertension contrôlée par les 2 méthodes de mesure, 13,3 % avaient leur PA élevée en consultation mais normale à domicile, 9,4 % avaient leur PA élevée à domicile, mais normale en consultation et 63,4 % avaient une hypertension non contrôlée selon les 2 méthodes de mesure.

Le suivi de l'étude s'est terminé début 2002. Le statut vital est connu pour 4 932 sujets à l'issue d'un suivi moyen de 3,2 ans (DS: 0,5) (93,1 % ont un suivi > 2,5 ans). Concernant la morbi-mortalité cardio-vasculaire, le statut est connu pour 4 928 sujets (99,78 %) à l'issue d'un suivi moyen de 3,0 ans (DS: 0,6) (88,8 % ont un suivi > 2,5 ans).

Il y a eu 205 décès (incidence 13,6/1 000 patients-année) dont 85 d'origine cardio-vasculaire (incidence 5,6/1 000 patients-année). Les causes de décès et leur fréquence respective sont listées dans le **Tableau 2**.

Dans la cohorte, 324 patients ont présenté au moins un événement cardio-vasculaire utilisé pour l'analyse de morbi-mortalité (incidence 22,2/1 000 patients-année). Les causes des événements cardio-vasculaires et leur fréquence respective sont listées dans le **Tableau 3**.

Les facteurs de risque cardio-vasculaires classiques [âge, sexe masculin, tabagisme, diabète, antécédent d'insuffisance cardiaque, antécédent coronarien, insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 60 ml/mn)] apparaissent être prédictifs de la survenue des décès cardio-vasculaires et des événements cardio-vasculaires (**Tableau 4**). Il en est de

même pour la mortalité globale.

Dans un modèle de Cox, après ajustement sur l'âge, le sexe, les antécédents cardio-vasculaires, le statut tabagique, etc., la pression artérielle à domicile était prédictive de la survenue des événements cardio-vasculaires (**Tableau 5**). La valeur des RR ajustés était comparable entre les 2 sexes. Ni la PAS de consultation (hommes, RR: 1,01; IC 95 %: 1,00 - 1,02; femmes, RR: 1,00; IC 95 %: 0,99 - 1,01), ni la PAD de consultation (hommes, RR: 1,00; IC 95 %: 0,98 - 1,02; femmes, RR:

1,01; IC 95 %: 0,99 - 1,03) n'étaient liées au pronostic. La PAS à domicile était liée au pronostic pour les deux sexes (hommes, RR: 1,02; IC 95 %: 1,01 - 1,03; femmes, RR: 1,01, IC 95 %: 1,01 - 1,02). La PAD à domicile était liée au pronostic chez l'homme et le degré de signification était limite chez la femme (hommes, RR: 1,02; IC 95 %: 1,01 - 1,04; femmes, RR: 1,02; IC 95 %: 1,00 - 1,04). En utilisant ce modèle, pour la PA par automesure tensionnelle à domicile, pour chaque augmentation de PAS de 10 mm Hg, le risque

Tableau 1. Caractéristiques de la population (n = 4 939).

Caractéristiques	Nb. (%) de patients*
Hommes (%)	2 413 (48,9)
Age, moyenne (DS) [extrêmes], ans	70,0 (6,5) [60 - 97]
Pression artérielle, moyenne (DS), mm Hg	
Consultation	
systolique	152 (17)
diastolique	85 (9)
différentielle	67 (13)
Domicile	
systolique	146 (19)
diastolique	82 (10)
différentielle	64 (15)
Obésité (indice de masse corporelle ≥ 30)	935 (19)
Fumeurs actuels	379 (7,7)
Diabète	726 (14,7)
Hypercholestérolémie traitée	2 150 (43,7)
Antécédent d'événement coronaire	616 (12,5)
Antécédent insuffisance cardiaque	254 (5,1)
Antécédent d'AVC ou d'AIT	232 (4,7)
Nombre de traitements antihypertenseurs prescrits:	
1	2 224 (45,0)
2	1 696 (34,3)
3	741 (15,0)
> 3	278 (5,6)

* Les données sont exprimées en nombres (%) sauf indication contraire.

Tableau 2. Causes des décès*.

Causes	Nb.	% de la population	% des décès	% des décès cardio-vasculaires
Décès toutes causes	205	4,16	100	NA
Décès de cause cardio-vasculaire	85	1,72	41,46	100
Infarctus du myocarde	13	0,26	6,34	15,29
Insuffisance cardiaque	11	0,22	5,37	12,94
Accident vasculaire cérébral	18	0,36	8,78	21,18
Mort subite	25	0,51	12,20	29,41
Autre origine†	18	0,36	8,78	21,18
Décès de cause non cardio-vasculaire	95	1,92	46,3	NA
Cancer	63	1,28	30,73	NA
Accident	7	0,14	3,41	NA
Autre origine	25	0,51	12,20	NA
Décès de cause inconnue	25	0,51	12,20	NA

Abréviation: NA, non applicable.

* Le statut vital était connu à la fin de suivi pour 4 932 patients (99,86 %).

† Les décès de cause cardio-vasculaire d'autre origine incluent les dissection aortiques et anévrismes aortiques.

de survenue d'événement cardio-vasculaire augmente de 17,2 % [IC 95 % : 11,0-23,8] et pour chaque augmentation de PAD de 5 mm Hg le risque de survenue d'événement cardio-vasculaire augmente de 11,7 % [IC 95 % : 5,7-18,1]. En revanche, après ajustement sur les mêmes facteurs, pour les mêmes augmentations de pression artérielle en mesure conventionnelle, il n'y a pas d'augmentation significative du risque d'événement (respectivement + 5,8 % [IC 95 % : -0,8 à 12,5] et + 1,4 % [IC 95 % : -4,8 à 7,9]). La pression artérielle quelle que soit la méthode de mesure n'est prédictive ni de la mortalité cardio-vasculaire ni de la mortalité totale.

L'incidence des événements cardio-vasculaires des patients ayant une PA élevée au cabinet médical et normale à domicile est

similaire à celle des patients considérés comme ayant une hypertension contrôlée, respectivement 11,1 cas et 12,1 cas/1000 patients-année. Inversement, l'incidence des événements cardio-vasculaires des patients dont la PA est élevée à domicile, mais normale au cabinet médical est élevée et proche de celle de patients hypertendus non contrôlés, respectivement 30,6 et 25,6 cas/1000 patients-année (Tableau 6). Dans un modèle multivarié prenant pour référence les patients ayant une hypertension contrôlée, le risque relatif d'événements cardio-vasculaires est multiplié par 2 pour les hypertendus non contrôlés (RR 1,96; IC 95 % : 1,27 — 3,02) et pour les patients ayant une PA élevée à domicile et normale au cabinet médical (RR 2,06; IC 95 % : 1,22 — 3,47) alors que le risque relatif des patients ayant une PA élevée au

cabinet médical et normale à domicile n'est pas différent (RR 1,18; IC 95 % : 0,67 — 2,10).

DISCUSSION

Dans cette étude de cohorte réalisée en médecine générale chez des sujets hypertendus, âgés de 60 ans ou plus, l'automesure tensionnelle à domicile définit mieux le pronostic en terme de morbi-mortalité cardio-vasculaire que ne le fait la mesure conventionnelle au cabinet médical. Dans cette étude, l'automesure tensionnelle à domicile a permis d'identifier un sous-groupe très particulier de 9 % de sujets ayant à domicile un mauvais contrôle de leur hypertension artérielle alors qu'elle apparaissait contrôlée au cabinet médical. Le profil initial (en terme de facteurs de risque et d'antécédents cardio-vasculaires) des patients ayant une PA élevée à domicile et normale au cabinet médical se rapproche de celui des patients considérés comme hypertendus non contrôlés par les deux méthodes de mesure.¹³ L'étude apporte une information nouvelle en montrant que leur pronostic cardio-vasculaire est comparable. Dans la partie transversale de cette étude, à l'inclusion, le profil des 13 % des patients ayant une PA élevée au cabinet médical et normale à domicile se rapproche de celui des patients considérés comme ayant une HTA contrôlée par les deux méthodes de mesure.¹³ Cette étude confirme que leur pronostic cardio-vasculaire est comparable. Ainsi, l'observation transversale est confirmée

Tableau 3. Premier événement cardio-vasculaire survenu au cours du suivi*.

Événements	Nb.	% de la population	% des événements cardio-vasculaires
Nombre total de patients avec au moins 1 événement cardio-vasculaire	324	6,57	100
Décès d'origine cardio-vasculaire	62	1,26	19,14
Infarctus du myocarde non fatal	33	0,67	10,19
Hospitalisation pour angor	66	1,34	20,37
Angioplastie coronaire	17	0,34	5,25
Pontage aorto-coronarien	9	0,18	2,78
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	44	0,89	13,58
Accident vasculaire cérébral non fatal	58	1,18	17,90
Accident ischémique transitoire	35	0,71	10,80

* Le statut était connu pour 4 928 patients (99,78 %) à la fin du suivi.

Tableau 4. Facteurs de risque de survenue de décès CV, de décès global et d'événements CV fatals et non fatals.

Facteurs de risque	Décès CV			Décès total			Événements CV fatals et non fatals*		
	Oui (n = 85)	Non (n = 4 847)	Valeur de P	Oui (n = 205)	Non (n = 4 727)	Valeur de P	Oui (n = 324)	Non (n = 4 604)	Valeur de P
Age, moyenne (DS), ans	76,1 (8,4)	69,9 (6,4)	< 0,001	74,8 (8,5)	69,8 (6,3)	< 0,001	73,3 (7,5)	69,8 (6,4)	< 0,001
Homme, Nb. (%)	54 (53,6)	2 352 (48,52)	0,006	123 (60,0)	2 283 (48,3)	< 0,001	208 (64,2)	2 197 (47,7)	< 0,001
Fumeurs, Nb. (%)									
Fumeurs actuels	10 (11,8)	369 (7,6)	0,01	22 (10,7)	357 (7,6)	< 0,001	30 (9,3)	349 (7,6)	0,27
Non fumeurs	45 (52,9)	3 306 (68,2)		113 (55,1)	3 238 (68,5)		180 (55,6)	3 167 (68,8)	
Anciens fumeurs	30 (35,3)	1 172 (24,2)		70 (34,2)	1 132 (24,0)		114 (35,2)	1 088 (23,6)	
Diabète, Nb. (%)	21 (24,7)	705 (14,6)	0,009	47 (22,9)	679 (14,4)	< 0,001	72 (22,2)	653 (14,2)	< 0,001
Antécédent d'insuffisance cardiaque, Nb. (%)	25 (29,4)	229 (4,7)	< 0,001	41 (20,0)	213 (4,5)	< 0,001	54 (16,7)	200 (4,3)	< 0,001
Antécédent d'événement coronaire, Nb. (%)	33 (38,8)	581 (12,0)	< 0,001	49 (23,9)	565 (12,0)	< 0,001	110 (33,9)	503 (10,9)	< 0,001
Antécédent d'AVC, Nb. (%)	21 (27,7)	211 (4,7)	< 0,001	29 (14,2)	203 (4,3)	< 0,001	49 (15,1)	183 (4,0)	< 0,001
Clairance créatinine ≤ 60 ml/mn, Nb. (%)†	47 (59,5)	1 659 (37,4)	< 0,001	103 (55,1)	1 603 (37,0)	< 0,001	145 (47,5)	1 559 (37,0)	< 0,001
PA moyenne en consultation, mm Hg	151/83	152/85	0,57/0,03	151/83	152/85	0,34/0,006	154/84	152/85	0,04/0,08
PA moyenne à domicile, mm Hg	151/82	146/82	0,008/0,79	149/82	146/82	0,006/0,74	155/83	145/82	< 0,001/0,01

Abréviation : CV, cardio-vasculaire.

* Pour les patients avec plusieurs événements, seul le premier a été pris en compte.

† Clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft et Gault¹⁴ (données manquantes : n = 413).

par l'étude prospective de cohorte.

Une des forces de l'étude est que ces résultats ont été obtenus sur une population importante de patients par une étude de cohorte prospective avec un recueil exhaustif d'information sur le statut de morbi-mortalité des patients. De plus, l'ensemble des événements survenus a été validé sur des critères précis préalablement définis par un comité indépendant de validation ne connaissant pas les résultats des mesures

tensionnelles conventionnelles et d'automesure. Les médecins généralistes investigateurs ont pu prendre connaissance des résultats de l'automesure tensionnelle réalisée à l'inclusion mais aucune recommandation spécifique de prise en charge de l'HTA ne leur a été donnée, tant en terme d'utilisation des résultats que d'objectifs tensionnels ou de modalités thérapeutiques. Il est donc peu vraisemblable que, sur une durée de 3 ans, ces résultats aient pu modifier le comportement des généralistes,

mais nous ne pouvons le vérifier en l'absence de recueil de données concernant les modifications du traitement anti-hypertenseur au cours du suivi. La même limite est présente dans l'étude de Clément et al⁷ qui a démontré que la mesure ambulatoire de la PA avait une meilleure valeur pronostique que la mesure de la PA en consultation chez des patients traités pour hypertension. Il est peu probable qu'une relation systématique entre le moment de la prise du traitement antihypertenseur et celui

Tableau 5. Risque relatif ajusté de survenue d'événement CV pour une augmentation de PA de 1 mm Hg*.

	Décès CV (n = 85)		Décès totaux (n = 205)		Événements CV fatal ou non fatals (n = 324)†	
	RR (IC 95 %)	valeur de p	RR (IC 95 %)	valeur de p	RR (IC 95 %)	valeur de p
PAS consultation	1,00 (0,98-1,01)	0,43	0,99 (0,99-1,00)	0,13	1,01 (1,00-1,01)	0,09
PAS domicile	1,01 (0,99-1,02)	0,39	1,00 (1,00-1,01)	0,60	1,02 (1,01-1,02)	< 0,001
PAD consultation	0,99 (0,97-1,02)	0,51	0,99 (0,97-1,01)	0,19	1,00 (0,99-1,02)	0,67
PAD domicile	1,02 (0,99-1,04)	0,20	1,01 (0,99-1,02)	0,50	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001
PP consultation	1,00 (0,98-1,01)	0,56	0,99 (0,98-1,01)	0,28	1,01 (1,00-1,02)	0,05
PP domicile	1,00 (0,99-1,02)	0,75	1,00 (0,99-1,01)	0,81	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001

Abbreviations : CV, cardio-vasculaire ; IC, intervalle de confiance ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAS, pression artérielle systolique ; PP, pression différentielle ; RR : risque relatif.
 * Ajusté sur sexe, âge, fréquence cardiaque (moyenne des mesures enregistrées pendant les mesures de PA à domicile), statut tabagique (actuel vs ancien ou non fumeur), antécédent d'événement cardio-vasculaire, présence d'un diabète et présence d'une hypercholestérolémie traitée.
 † Pour les patients avec plusieurs événements, seul le premier a été pris en compte.

Tableau 6. Caractéristiques de la population à l'inclusion et des événements après classification selon les seuils de normalité de chaque méthode*.

	Hypertension contrôlée (n = 685)	PA de consultation élevée PA domicile normale (n = 656)	PA domicile élevée PA de consultation élevée (n = 462)	Hypertension non contrôlée (n = 3125)	Valeur de p
Age, moyenne (DS), ans	68,7 (6,3)	69,5 (6,2)	70,0 (6,5)	70,4 (6,6)	< 0,001
Ancienneté HTA, ans					
moyenne (DS)	10,8 (7,4)	10,8 (7,7)	11,7 (7,3)	11,5 (8,6)	
médiane (IQR)	9,4 (4,9-16,1)	9,5 (4,5-15,3)	10,4 (6,1-16,7)	10,2 (4,3-17,2)	0,54
Hommes	264 (38,5)	242 (36,9)	269 (58,2)	1630 (52,1)	< 0,001
Obésité	112 (16,4)	102 (15,6)	92 (20,1)	629 (20,3)	0,01
Diabète	74 (10,8)	89 (13,6)	65 (14,1)	497 (15,9)	0,005
Dyslipidémie traitée	305 (44,5)	292 (44,5)	202 (43,7)	1 349 (43,2)	0,88
Ancien fumeur	139 (20,3)	117 (17,8)	124 (26,8)	822 (26,3)	< 0,001
Fumeur actuel	52 (7,6)	40 (6,1)	39 (8,4)	248 (7,9)	0,39
Au moins 1 antécédent d'événement coronaire	89 (13,0)	56 (8,5)	61 (13,2)	407 (13,0)	0,01
Insuffisance cardiaque	40 (5,8)	24 (3,7)	25 (5,4)	165 (5,3)	0,28
Artérite des membres inférieurs	25 (3,7)	28 (4,3)	27 (5,8)	217 (6,9)	< 0,001
Antécédent d'AVC	24 (3,5)	21 (3,2)	30 (6,5)	157 (5,0)	0,02
PA, moyenne (DS), mm Hg					
Consultation					
Systolique	130,2 (6,8)	150,5 (10,3)	133,7 (5,0)	159,5 (14,1)	NA
Diastolique	77,0 (5,9)	84,8 (7,3)	78,3 (6,2)	87,3 (8,5)	NA
Domicile					
Systolique	123,0 (7,9)	126,6 (6,7)	143,8 (9,8)	155,4 (15,3)	NA
Diastolique	73,6 (6,3)	74,3 (6,1)	82,5 (7,3)	85,6 (9,4)	NA
FC domicile, moyenne (DS), bpm	69,4 (9,0)	68,3 (9,1)	68,0 (9,5)	68,8 (9,9)	0,07
Événements cardio-vasculaires					
Incidence	23 (3,4)	24 (3,7)	41 (8,9)	236 (7,6)	NA
Taux d'incidence pour 1000 patients-années (IC 95 %)	11,1 (6,5-15,6)	12,1 (7,3-16,9)	30,6 (21,2-39,9)	25,6 (22,4-28,9)	NA

Abbreviations : bpm, battements par minute ; FC, fréquence cardiaque ; IC, intervalle de confiance ; NA, non applicable ; PA, pression artérielle.
 * Les données sont exprimées en N (%) sauf indication contraire.

de la mesure de PA puisse expliquer les meilleures valeurs pronostiques de la PA à domicile par rapport à la PA en consultation, bien que nous n'ayons pas recueilli les données concernant ces 2 paramètres. De la même façon, les mesures de PA à domicile sont la moyenne des mesures de PA à la vallée (matin) et au pic (soir). Comme la mesure de consultation était réalisée pendant les heures habituelles de travail des médecins généralistes, il est probable que chaque moment possible de mesure soit représenté dans notre large effectif.

Un nombre suffisant d'événements morbides et mortels a permis de démontrer la supériorité pronostique de la mesure standardisée de la PA à domicile. Cette supériorité est liée à une moindre variabilité intrapatient par rapport à la mesure conventionnelle au cabinet médical,¹⁶⁻¹⁸ elle-même due à l'augmentation du nombre de mesures. Vingt-sept mesures définissaient la PA à domicile, alors que seulement 6 mesures définissaient la PA en consultation. Ce résultat est aussi dû en partie à la mauvaise pratique de la mesure conventionnelle, les médecins préférant en autres arrondir les chiffres de PA mesurée.³ L'absence de valeur pronostique de l'automesure en terme de mortalité cardio-vasculaire, et de mortalité totale, tient vraisemblablement à la plus faible incidence attendue de la mortalité cardio-vasculaire dans cette population de patients traités pour hypertension et/ou à un suivi de durée inférieure à celui d'autres études épidémiologiques. L'absence de relation entre le niveau tensionnel mesuré par le médecin et l'incidence de la morbi-mortalité cardio-vasculaire contraste avec les données de la plus grande méta-analyse, qui a inclus 958 074 sujets et les a suivis pendant un temps plus long, lui conférant une importante puissance statistique.¹

L'étude japonaise d'Ohkubo et al⁹ est la seule autre étude prospective portant sur l'automesure tensionnelle à domicile. Celle-ci avait suivi 1789 patients pendant 6,6 ans. Comme l'étude SHEAF, les auteurs n'avaient pas retrouvé d'association entre le niveau de pression artérielle mesuré au cabinet médical et l'incidence de la mortalité cardio-vasculaire. Ils avaient montré une association entre le niveau de PAS mesurée à domicile et l'incidence de la mortalité totale d'une part (RR 1.01 ; IC 95 % 1.00-1.03) et de la mortalité cardio-vasculaire d'autre part (RR 1.02 ; IC 95 % 1.00-1.04). Pour une augmentation de PAS de 10 mm Hg, on notait une augmentation de 23 % du risque de

mortalité cardio-vasculaire. En revanche, il n'y avait pas de relation entre la PAD et la mortalité globale ou cardio-vasculaire.

L'étude SHEAF confirme, chez des patients traités pour hypertension, la prévalence et le pronostic favorable de « l'effet blouse blanche » (PA élevée au cabinet médical et normale à domicile) déjà évoqués par des études initialement conduites avec la mesure ambulatoire de la PA chez des patients non traités.^{6, 19, 20} L'élément nouveau concerne « l'hypertension masquée » (PA élevée à domicile et normale en consultation), terme proposé par Pickering et al²¹ de préférence au terme de « reverse white-coat hypertension » ou de « isolated home hypertension ». La reproductibilité de cette classification n'a pas été évaluée, et les mécanismes de ce phénomène ne sont pas connus.^{21, 22} Selon les études disponibles utilisant soit la mesure ambulatoire²³⁻²⁵ soit l'automesure et la mesure ambulatoire²⁶ et incluant soit des hypertendus, soit une population générale, ce phénomène est constaté chez 7 à 45 % des sujets étudiés. Pickering et al suggère que cette fréquence diminue avec l'âge,²¹ ce que corrobore la fréquence plutôt faible constatée dans notre population âgée de 70 ans. Le groupe de Pickering et al a noté, comme nous, que les patients ayant une « hypertension masquée », sont plus souvent des femmes et ont une fréquence élevée des facteurs classiques de risque cardio-vasculaire (âge, obésité, hypercholestérolémie, hyperglycémie).²³ En particulier, ces patients ont une plus grande fréquence d'atteinte des organes cibles [index de masse ventriculaire gauche (IMVG) et présence de plaques carotidiennes].²³ Dans une analyse récente de données de l'étude PAMELA dans laquelle les hypertendus traités étaient exclus, 67 % étaient normotendus, 12 % hypertendus, 12 % avaient une hypertension « blouse blanche » et 9 % une hypertension masquée. Là encore, l'index de masse ventriculaire gauche était plus élevé chez les sujets ayant une hypertension masquée et chez les hypertendus que chez les normotendus.²³ Ces données, concernant des critères de jugement intermédiaire, suggéraient un effet délétère de l'hypertension masquée.^{21, 22} Une étude prospective récente, chez 578 hommes âgés non traités, confirme l'effet défavorable de l'hypertension masquée détectée par mesure ambulatoire de la PA. Dans une analyse multivariée, prenant en compte les taux de cholestérol, le tabagisme et le diabète, l'hypertension ambulatoire isolée (RR, 2,77 ; IC 95 % 1,15 – 6,68), ainsi que l'hypertension soutenue (RR 2,94 ; IC 95 % 1,49 – 5,82) sont

des facteurs prédictifs indépendants de morbidité cardio-vasculaire.²⁷ Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude SHEAF qui montre, chez des patients traités, la gravité liée à une PA élevée à domicile et normale en consultation.

En conclusion, l'automesure tensionnelle à domicile a une meilleure valeur pronostique que la mesure tensionnelle au cabinet médical. Dans cette population âgée, la mesure conventionnelle méconnaît 13 % des patients ayant une pression artérielle élevée en consultation et normale à domicile et 9 % de patients ayant une pression artérielle normale en consultation et élevée à domicile, de mauvais pronostic. La fréquence de cette double erreur, à la fois diagnostique (relative au contrôle de l'hypertension) — et pronostique (relative à l'incidence des événements cardio-vasculaires), suggère que la surveillance des patients traités pour hypertension doit inclure l'automesure tensionnelle à domicile qui est la méthode de mesure préférée par les patients⁸ et dont la faisabilité est excellente.²⁸ Il reste à démontrer que l'adaptation du traitement aux résultats de l'automesure tensionnelle permet une meilleure prévention cardio-vasculaire que l'adaptation faite au cabinet médical. Les modalités de traitement et de suivi des patients dont la PA est élevée à domicile et normale au cabinet médical devront être étudiées.

Contribution des auteurs : le Docteur Bobrie a eu accès à toutes les données de l'étude et assume la responsabilité de la qualité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

Conception et plan de l'étude : G. Bobrie, G. Chatellier, J.-M. Mallion, B. Vaisse, L. Vaur, N. Genès.

Acquisition des données : L. Vaur, N. Genès, P. Clerson.

Analyse et interprétation des données : G. Bobrie, G. Chatellier, J.-M. Mallion, B. Vaisse, L. Vaur, N. Genès, P. Clerson.

Rédaction du manuscrit : G. Bobrie, G. Chatellier, J. Ménard.

Révision critique du manuscrit pour son contenu intellectuel principal : G. Bobrie, G. Chatellier, J. Ménard, J.-M. Mallion, B. Vaisse, L. Vaur, N. Genès.

Obtention du financement : L. Vaur, N. Genès.

Expertise statistique : P. Clerson

Soutien administratif, technique ou matériel : L. Vaur, N. Genès.

Surveillance de l'étude : G. Bobrie, G. Chatellier, J.-M. Mallion, B. Vaisse, L. Vaur, N. Genès.

Organisation de l'étude SHEAF : Comité de direction : G. Bobrie, G. Chatellier, J.-M. Mallion, B. Vaisse. Comité Evénements : J.-P. Rinaldi, A. Simon, F. Woimant. Coordination : P. Clerson, N. Genès, G. Gourtchiglouian, L. Vaur.

Financement/support : l'étude a été soutenue par un financement du Laboratoire Aventis

Rôle du sponsor : le Laboratoire Aventis a été impliqué avec le Comité de Direction dans la conception et le plan de l'étude, dans l'analyse et l'interprétation des données, dans la revue critique et l'approbation du manuscrit et dans la surveillance de l'étude. Le Laboratoire Aventis était responsable du recrutement des médecins généralistes, de l'organisation de l'étude dans son ensemble et du recueil des données. Les membres du Comité de Direction et du Comité Evénements n'avaient pas de relations financières avec Aventis. Ils ont reçu des remboursements pour les réunions de "surveillance de l'étude" (réunions et transports). Le Docteur Clerson, en tant que statisticien indépendant dirigeant d'une CRO (contract research organization) était responsable en association avec le comité scientifique de l'étude de la gestion des données et de l'analyse statistique. En tant qu'employé d'une CRO, le Docteur Clerson était payé par Aventis, mais est resté indépendant dans la conduite des analyses statistiques.

Remerciements : nous remercions les 1 429 médecins généralistes qui ont participé à l'étude.

BIBLIOGRAPHIE

- 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*. 2002; 360 (9349): 1903-1913.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335 (8693): 827-838.
- Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, et al. Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. Self-measurement for the Assessment of the Response to Trandolapril. *Am J Hypertens*. 1996; 9 (7): 644-652.
- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999; 17 (2): 151-183.
- Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens*. 1989 Suppl; 7: S3-S10
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24 (6): 793-801.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407-2415
- Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of acceptability of and preferences for different methods of measuring blood pressure in primary care. *Bmj*. 2002; 325 (7358): 258-259.
- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998; 16 (7): 971-975.
- Cockcroft DW GM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1):31-41.
- O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit*. 1996; 1 (1): 55-61.
- Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1998; 11 (12): 1413-1417.
- Bobrie G, Genes N, Vaur L, et al. Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med*. 2001; 161 (18): 2205-2211.
- Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48 (12): 1503-1510.
- Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med*. 1998; 158 (5): 481-488.
- Chatellier G, Day M, Bobrie G, Menard J. Feasibility study of N-of-1 trials with blood pressure self-monitoring in hypertension. *Hypertension*. 1995; 25 (2): 294-301.
- Denolle T. [Comparison and reproducibility of 4 methods of indirect blood pressure measurement in moderate hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995; 88 (8): 1165-1170.
- Stergiou GS, Efstathiou SP, Argyraki CK, Gantzaru AP, Roussias LG, Mountokalakis TD. Clinic, home and ambulatory pulse pressure: comparison and reproducibility. *J Hypertens*. 2002; 20 (10): 1987-1993.
- Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation*. 1998; 98 (18): 1892-1897.
- Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 1999; 4 (6): 333-341.
- Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002; 40 (6): 795-796.
- Mancia G. Reversed white-coat hypertension: definition, mechanisms and prognostic implications. *J Hypertens*. 2002; 20 (4): 579-581.
- Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*. 1999; 131 (8): 564-572.
- Wing LM, Brown MA, Bellin LJ, Ryan P, Reid CM. "Reverse white-coat hypertension" in older hypertensives. *J Hypertens*. 2002; 20 (4): 639-644.
- Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med*. 2000; 9 (6): 533-540.
- Larkin TK SS, Elnicki DM. Isolated clinic hypertension and normotension: false positives and false negatives in the assessment of hypertension. *Blood Press Monit*. 1998; 3: 247-254.
- Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*. Mar 11 2003; 107 (9): 1297-1302.
- Vaisse B, Genes N, Vaur L, et al. [The feasibility of at-home self-monitoring blood pressure in elderly hypertensive patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000; 93 (8): 963-967.