



HAL
open science

Automesure de la pression artérielle chez les personnes âgées en population générale : faisabilité et impact évalués à partir de l'étude 3C-HBPM

Cécilia Cacciolati

► **To cite this version:**

Cécilia Cacciolati. Automesure de la pression artérielle chez les personnes âgées en population générale : faisabilité et impact évalués à partir de l'étude 3C-HBPM. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : 2012PAO66156 . tel-00827793

HAL Id: tel-00827793

<https://theses.hal.science/tel-00827793>

Submitted on 29 May 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET
MARIE CURIE**

Spécialité : Epidémiologie

Ecole doctorale 393 : Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Présentée et soutenue publiquement par

Cécilia CACCIOLATI

Le 19 septembre 2012

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Automesure de la pression artérielle chez les personnes âgées en
population générale: faisabilité et impact évalués à partir de l'étude
3C-HBPM

JURY

Mme Claudine BERR

M. Guillaume BOBRIE

M. Pascal ASTAGNEAU

M. Jean-Michel MALLION

M. Jean-Jacques MOURAD

M. Christophe TZOURIO

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Directeur de thèse

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES LIEES A LA THESE

Articles publiés

- Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample. Am J Hypertens. 2011;24:674-680.
- Cacciolati C, Tzourio C, Dufouil C, Alperovitch A, Hanon O. Feasibility of home blood pressure measurement in elderly individuals: cross-sectional analysis of a population-based sample. Am J Hypertens. 2012. Sous presse.

Articles en soumis en révision

- Cacciolati C, Hanon O, Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Increased short-term risk of sustained hypertension in elderly individuals with white-coat or masked hypertension: results from the 3C-HBPM cohort. J of Hypertens. Juillet 2012.
- Cacciolati C, Tzourio C, Hanon O. Blood pressure variability in the elderly: a possible explanation of the unexpected cardiovascular risk observed in white-coat and masked hypertensive. Am J Hypertens. Juillet 2012.

Communications orales

- Cacciolati C, Hanon O, Tzourio C. Variabilité de la pression artérielle chez les personnes âgées : une explication du risque vasculaire inattendu chez les hypertendus blouse blanche et masqués? 31^{es} Journées de l'Hypertension Artérielle. Paris - France - Décembre 15-16 2011.
- Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Apport de l'automesure de la pression artérielle chez les personnes de plus de 75ans. Institut de Recherche en Santé Publique. Paris - France - Février 2 2011.
- Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly. The three city study. 20th European Meeting on Hypertension. Oslo - Norway - June 18-21 2010.

Communications affichées

- Cacciolati C, Hanon O, Tzourio C. Blood pressure variability in the elderly: a possible explanation of the unexpected cardiovascular risk observed in white-coat and masked

hypertensive? 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. London - United Kingdom - April 26-29 2012.

- Cacciolati C, Hanon O, Tzourio C. Origins of white-coat and masked hypertension in the elderly: variability phenomenon and/or threshold effect? 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. London - United Kingdom - April 26-29 2012.
- Cacciolati C, Hanon O, Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Faisabilité de l'automesure de la pression artérielle chez les personnes âgées. 31^{èmes} Journées de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Paris - France - Octobre 4-6 2011.
- Cacciolati C, Hanon O, Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Risk of sustained hypertension in masked and white-coat hypertension: a follow-up study of an elderly community-based cohort. 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Milan - Italy - June 17-20 2011.
- Cacciolati C, Hanon O, Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Feasibility of Home blood pressure measurement in the elderly. 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Milan - Italy - June 17-20 2011.
- Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. L'hypertension masquée chez les personnes âgées. Etude 3C. 30^{es} Journées de l'Hypertension Artérielle. Paris - France - Décembre 16-17 2010.

RESUMES

L'hypertension artérielle constitue un facteur de risque majeur et modifiable des événements cardiovasculaires. La haute variabilité de la pression artérielle rend son évaluation par la méthode classique auscultatoire au sphygmomanomètre inexacte, particulièrement chez les personnes âgées. Ainsi, des méthodes de mesure complémentaires se sont développées, comme l'automesure de la pression artérielle à domicile.

Nous nous sommes intéressés à l'apport de cette méthode, spécialement chez les personnes âgées, à partir des données transversales et longitudinales de l'étude 3C-HBPM portant sur un échantillon de 1814 sujets âgés de 73 à 97 ans. Nous avons tout d'abord montré que la faisabilité de l'automesure tensionnelle à domicile était excellente chez les personnes âgées en population générale. Nous avons également montré que le diagnostic tensionnel basé sur les valeurs mesurées au centre était erroné dans presque 30% des cas, et que l'hypertension artérielle était sous-diagnostiquée chez les personnes âgées. En outre, l'hypertension blanche et masquée étaient associées à un risque accru de développer une hypertension soutenue un an plus tard. Enfin, nos résultats suggèrent que la variabilité tensionnelle pourrait être impliquée dans le sur-risque vasculaire des hypertendus masqués.

Ces résultats sont en faveur de l'utilisation de l'automesure à domicile dans le cadre du suivi tensionnel des personnes âgées, et offrent de nouvelles perspectives de prévention vasculaire.

Mots-clés : épidémiologie, cohorte, automesure, pression artérielle, faisabilité, hypertension blanche, hypertension masquée, hypertension soutenue, variabilité

Home blood pressure measurement in the elderly of the general population: feasibility and impact assessed from the 3C-HBPM Study

Hypertension is one of the main modifiable risk factor of cardiovascular events. Due to the high blood pressure variability, classical assessment of blood pressure using mercury sphygmomanometer method is inaccurate, particularly in the elderly. Therefore, complementary measurement methods have been developed, as home blood pressure measurement.

We addressed the contribution of this method, specifically in the elderly, based on cross-sectional and longitudinal data from the 3C-HBPM Study, performed in a sample of 1,814 individuals aged 73 to 97 years old. First of all, we showed that home blood pressure measurement feasibility was excellent in the elderly of the general population. We also showed that blood pressure diagnosis based on office measures was erroneous in near to 30% of cases, and that hypertension was under-diagnosed in the elderly. Moreover, white-coat and masked hypertension were associated with an increased risk of developing one-year sustained hypertension. Finally, our results suggest that the high blood pressure variability could be involved in the high vascular risk observed in masked hypertensives.

These results are in favor of home blood pressure measurement use within the framework of hypertension management in the elderly, and provide new perspectives of vascular prevention.

Keywords: epidemiology, cohort, home measure, blood pressure, feasibility, white-coat hypertension, masked hypertension, sustained hypertension, variability

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

Mon directeur de thèse, M. Christophe Tzourio, pour son accueil dans l'unité, ce qu'il m'a transmis, ses conseils et l'autonomie formatrice qu'il m'a permis d'acquérir ;

Mme Claudine Berr et M. Guillaume Bobrie, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de mon jury ;

M. Pascal Astagneau, M. Jean-Michel Mallion et M. Jean-Jacques Mourad d'avoir accepté d'être les examinateurs de mon jury ;

Mme Annick Alperovitch pour ses précieux conseils ;

Mesdames Marion Bertrand et Véronique Gourlet, pour toutes les « petites questions », leur soutien, leur disponibilité et leur aide, sans oublier les conversations en tous genres et les luttes partagées contre les Attilas du quotidien ;

L'ensemble des membres et ex-membres de l'unité 708, et plus spécialement : Julien, Frédéric (et son aide informatique presque salvatrice), Alexis Elbaz, Aïcha, Chahinez, Shajahal, Darith, Caroline, Stéphanie, Ophélie, Nicole, Claire, et bien sûr Claudia co-thésarde de choix, pour nos échanges toujours enrichissants et parfois très artistiques ;

L'équipe du LV209 pour son accueil de l'autre côté du « tableau » ;

L'équipe Biobanques pour cette cohabitation haute en couleur : Adama, Anne-Catherine, Karine, Laurence, Maha, Marine et Monika ;

Mes amis, notamment : Aude, Claire, Damien, Hoda, Jojo, Justine, Kazuya, Thomas et Yann ;

Ma famille, avec une pensée particulière pour ses trois grandes Dames ;

Et naturellement, les participants de l'étude 3C-HBPM ;

Je remercie tout particulièrement :

Mes parents, pour leur présence et la pérennité de leur soutien tout terrain ;

Ma sœur, pour son écoute et son implication malgré ses journées plus que remplies ;

Noëlle, Kéfa et Céline pour leurs conseils et leur bienveillance ;

Pour leur amitié bienfaisante :

Thibaut, et ces solos qui nous rendent confortably numb, « c'est clair » ;

Fanny, et nos épopées eckbolsheimiennes, oranges à une seule occasion, si si ;

Hélène, parce que le blues du tragopogon porrifolius ne nous aura pas ;

Myriam, car entre les The situation et le parafilm, notre cœur ne balance pas ;

Et bien sûr, Christina et Sophie, l'union CEF fait la force ;

Enfin, d'une manière plus générale, tous ceux qui m'ont apporté leur soutien.

TABLE DES MATIERES

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES LIEES A LA THESE	2
RESUMES	4
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES ANNEXES	11
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	12
1. INTRODUCTION	13
1.1. Vieillessement de la population française	15
1.2. Pression artérielle (PA)	17
1.2.1. Définition.....	17
1.2.2. Influences et régulations du niveau de PA	17
1.2.2.1. Mécanismes de régulation	18
1.2.2.1.1. Immédiats	18
1.2.2.1.2. A moyen et long terme	19
1.2.2.1.3. Régulation circadienne	20
1.2.2.2. Variables influençant le niveau de PA	21
1.2.2.3. Variables influençant la variabilité de la PA	22
1.2.3. Mesure tensionnelle.....	22
1.2.3.1. Méthode auscultatoire au sphygmomanomètre	22
1.2.3.2. Méthode oscillométrique	23
1.3. Automesure tensionnelle	25
1.3.1. Définition.....	25
1.3.2. Recommandations	25
1.3.2.1. Appareil d'automesure	25
1.3.2.2. Protocole d'automesure	26
1.3.3. Automesure à domicile vs. Mesure auscultatoire au sphygmomanomètre.....	27
1.4. Niveau, variabilité et mesure de la PA : particularités chez les personnes âgées	28
1.5. Hypertension artérielle	30
1.5.1. Une définition en mouvement	30
1.5.2. Tour d'horizon.....	30
1.6. Hypertension blouse blanche et masquée	31
1.6.1. Définitions	31
1.6.2. Etat de la question	32
1.7. Objectifs	33
2. PRESENTATION DE L'ETUDE AUTOMESURE (3C-HBPM)	35
2.1. Etude 3C	36
2.1.1. Description de l'étude.....	36

2.1.2.	Recueil des données	37
2.2.	Etude automesure (3C-HBPM).....	39
2.2.1.	Objectif et constitution de l'échantillon	39
2.2.2.	Choix de l'appareil d'automesure	39
2.2.3.	Formation à l'automesure tensionnelle.....	40
2.2.4.	Acquisition des données tensionnelles	41
3.	FAISABILITE DE L'AUTOMESURE TENSIONNELLE	42
3.1.	Présentation du travail.....	43
3.2.	Article	44
4.	CARACTERISATION DE L'HYPERTENSION BLOUSE BLANCHE ET MASQUEE.....	70
4.1.	Présentation du travail.....	71
4.2.	Article	72
5.	RISQUE D'HYPERTENSION SOUTENUE CHEZ LES HYPERTENDUS BLOUSE BLANCHE ET MASQUES.....	80
5.1.	Présentation du travail.....	81
5.2.	Article	82
6.	VARIABILITE DE LA PA ET STATUT TENSIONNEL.....	110
6.1.	Présentation du travail.....	111
6.2.	Article	113
7.	DISCUSSION GENERALE.....	133
8.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	144
9.	REFERENCES.....	149
10.	ANNEXES	168

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Définition du statut tensionnel	32
Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des sujets selon la concordance des diagnostics au centre et à domicile.....	172
Tableau 3. Différence absolue entre les niveaux de PA mesurés au centre et à domicile selon la concordance des diagnostics au centre et à domicile	173
Tableau 4. Comparaison des indices de variabilité tensionnelle des sujets ayant un diagnostic concordant ou discordant au centre et à domicile	175

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Population française au 1 ^{er} janvier 2012, données INED	16
Figure 2. Récapitulatif des mécanismes de régulation de la PA	20
Figure 3. Fonctionnement de la mesure auscultatoire au sphygmomanomètre et de l'oscillométrie	24
Figure 4. Appareil d'automesure tensionnel OMRON M6.....	40
Figure 5. Répartition des individus selon la concordance des diagnostics ainsi que l'écart entre la PAS mesurée au centre et le seuil d'HTA au centre	174

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Formation à l'automesure	169
Annexe 2 : Paire concordantes vs. Paires discordantes	172

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

3C = Etude des 3 Cités

AAMI = Association for the advancement of medical instrumentation

AFSSAPS = Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AHA = American Heart Association

AVC = Accident vasculaire cérébral

BHS = British hypertension society

CCPPRB = Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

CV = Cardiovasculaire

ESH = European society of hypertension

HAS = Haute autorité de santé

HBB = Hypertension blouse blanche

HBPM = Home blood pressure measurement

HM = Hypertension masquée

HTA = Hypertension artérielle

IMC = Indice de masse corporelle

INED = Institut national des études démographiques

INSEE = Institut national de la statistique et des études économiques

INSERM = Institut national de la santé et de la recherche médicale

MAPA = Mesure ambulatoire de pression artérielle

OMS = Organisation mondiale de la santé

PA = Pression artérielle

PAD = Pression artérielle diastolique

PAM = Pression artérielle moyenne

PAS = Pression artérielle systolique

SNA = Système nerveux autonome

1. INTRODUCTION

Chez les personnes âgées, les maladies cardiovasculaires (CV) représentent la 1^{ère} cause de mortalité, loin devant les tumeurs.¹⁴ Dès les années 1960, les découvertes de l'épidémiologie CV ont mis en évidence la relation positive et continue entre le niveau de pression artérielle (PA) et la morbidité CV. La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA), le principal facteur de risque des pathologies cardiovasculaires et notamment des accidents vasculaires cérébraux (AVC), atteint 74% chez les plus de 80 ans.^{118,172} Par conséquent, le contrôle du niveau tensionnel et de l'HTA représentent un défi majeur pour nos sociétés vieillissantes.

Le point de départ d'une prise en charge tensionnelle adaptée demeure l'obtention de mesures fiables et représentatives du niveau tensionnel. Or, la haute variabilité de la PA rend son évaluation approximative et incertaine. Il est néanmoins possible d'établir des valeurs moyennes caractéristiques d'une période donnée en répétant les mesures de manière standardisée dans le cadre de la vie quotidienne. Ces contraintes, non satisfaisables avec la mesure auscultatoire classique au sphygmomanomètre, ont conduit au développement de méthodes complémentaires, comme l'automesure de la PA. En outre, la mesure de la PA en dehors de tout cadre médical a permis d'établir une classification tensionnelle à quatre groupes : normotension, hypertension soutenue, hypertension blouse blanche (HBB) et hypertension masquée (HM).

Après une introduction restituant la problématique de l'évaluation de la PA dans le contexte du vieillissement de la population, nous présenterons l'étude 3C-HBPM analysée dans le cadre de ce travail. Nous détaillerons ensuite au cours de quatre chapitres les principaux travaux qui font l'objet de cette thèse : faisabilité de l'automesure tensionnelle, prévalence et facteurs associés à l'HBB et à l'HM, risque d'hypertension soutenue chez les hypertendus blouse blanche et masqués, et variabilité de la PA selon le statut tensionnel. Puis, nous poursuivrons par une discussion générale. Enfin, nous conclurons par une synthèse des principaux résultats et de leurs implications.

1.1. Vieillessement de la population française

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le vieillissement comme « *un processus graduel et irréversible de modification des structures et des fonctions de l'organisme, résultant du passage du temps* ». ²²⁸ Il s'agit donc d'un phénomène complexe résultant des effets cumulés de facteurs individuels génétiques et de facteurs environnementaux, comportementaux et sociaux auxquels est soumis l'individu tout au long de sa vie.

La définition d'une personne âgée dépend du contexte historique, social et géographique. L'OMS retient généralement comme critère un âge supérieur ou égal à 65 ans alors qu'une définition plus sociale de la personne âgée considère l'âge de la cessation d'activité professionnelle. ²²⁷ Sur le plan biologique, ces critères d'âge sont artificiels, certains processus du vieillissement étant continus de la naissance au décès de l'individu. ¹⁰⁸

En 2012, la France métropolitaine compte 15,0 millions de personnes âgées de 60 ans ou plus, soit 24% ⁹² de la population contre 16% ³⁴ en 1950. (Figure 1) Ce phénomène de vieillissement résulte de l'effet conjugué de quatre facteurs : baisse de la fécondité et de la mortalité, augmentation de l'espérance de vie à la naissance et arrivée à l'âge de la retraite des générations du baby boom.

D'après les projections démographiques de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), la France métropolitaine comptera 73,6 millions d'habitants en 2060, soit 10,1 millions de plus qu'actuellement. Le nombre de personnes de plus de 60 ans augmentera, à lui seul, de près de 9 millions. En 2060, une personne sur trois aura ainsi plus de 60 ans, une sur 6 plus de 75 ans contre une sur 11 actuellement, l'effectif des plus de 75 ans doublant (de 5,8 à 11,9 millions). ⁹¹

Le vieillissement des populations auquel font face les pays industrialisés comme la France est donc un phénomène dont l'ampleur est appelée à s'accroître, constituant ainsi une problématique majeure de santé publique. Il pose, en particulier, la question de la gestion des conséquences pathologiques du vieillissement pour l'individu, son entourage mais également pour l'ensemble de la société.

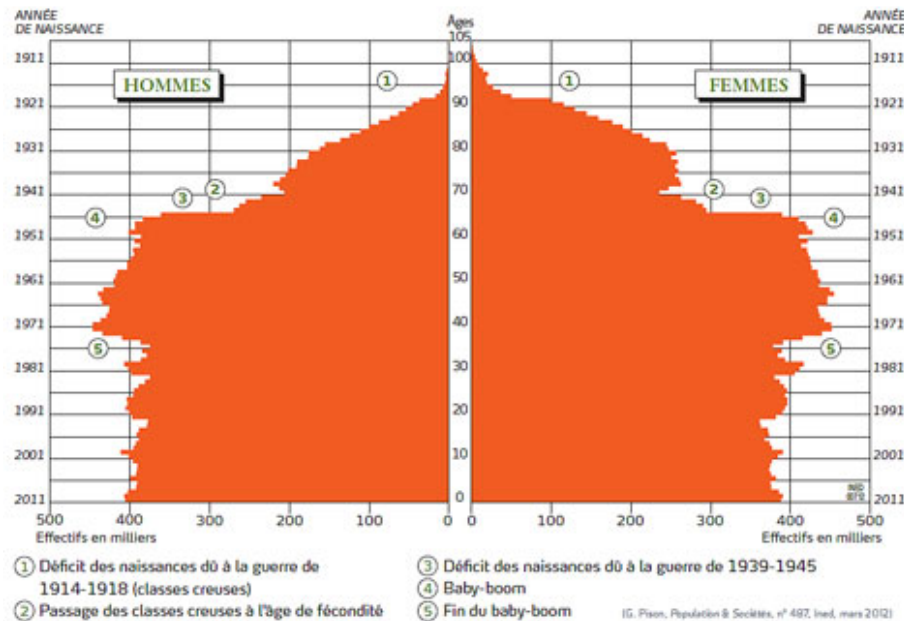


Figure 1. Population française au 1^{er} janvier 2012, données INED¹⁶³

Outre son aspect démographique, le vieillissement s'accompagne d'une altération du système CV, notamment d'une modification anatomique du cœur caractérisée par une augmentation de la masse ventriculaire gauche, et d'une rigidification des vaisseaux sanguins.²⁰³ Le vieillissement de la paroi artérielle se caractérise par des modifications structurelles de l'élastine, la rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle. La diminution de la compliance artérielle en résultant se traduit par l'augmentation des valeurs de PA avec l'âge^{16,56}, entraînant ainsi une augmentation de la fréquence d'HTA. Bien qu'il existe de nombreux traitements antihypertenseurs efficaces qui permettent de diminuer la mortalité ainsi que l'incidence des pathologies CV et rénales liées à l'HTA, plusieurs études

épidémiologiques mettent en avant l'insuffisance du contrôle tensionnel chez les hypertendus, surtout s'ils sont âgés.^{48,76,87,118} Dans ce contexte, l'enjeu en termes de santé publique est considérable et souligne l'importance de mieux identifier et comprendre ce facteur de risque majeur, pourtant modulable voire curable chez certains patients. La recherche sur l'évaluation et le contrôle de la PA pourra ainsi permettre d'identifier des groupes à risque au sein des personnes âgées, et d'élaborer de nouvelles stratégies préventives et curatives profitables à l'ensemble des individus de cette catégorie d'âge.

1.2. Pression artérielle (PA)

1.2.1. Définition

La PA, ou tension artérielle, mesure la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Deux valeurs caractérisent la PA : la pression artérielle systolique (PAS) qui correspond à la pression maximale au moment de la contraction ventriculaire, et la pression artérielle diastolique (PAD) qui correspond à la pression minimale au moment du relâchement ventriculaire et du remplissage des oreillettes. La PA s'exprime en millimètre de mercure (mm Hg), 1 mm Hg équivalant à 133,322 Pascals.

La pression artérielle moyenne (PAM) est définie comme le produit du débit cardiaque et des résistances périphériques, et se calcule habituellement grâce à la formule de Lian :

$$PAM = \frac{2}{3} * PAD + \frac{1}{3} * PAS.$$

1.2.2. Influences et régulations du niveau de PA

La PA est un paramètre physiologique extrêmement variable influencé par de multiples facteurs intrinsèques et extrinsèques. La variabilité de la PA n'est pas qu'un phénomène immédiat : en plus des variations au sein des périodes diurnes et nocturnes, on observe

également des fluctuations jour-nuit, de jour en jour et des changements saisonniers.¹⁸³ On peut distinguer deux types de variabilité : la variabilité permanente ou basale, et la variabilité liée à l'environnement ou extra-basale. Il existe des mécanismes de régulation immédiats, à moyen et long terme.

1.2.2.1. Mécanismes de régulation

1.2.2.1.1. Immédiats

Les mécanismes de régulation à court terme modulent la fréquence cardiaque et la vasomotricité. Ils fonctionnent principalement sous forme d'arc réflexe, c'est-à-dire de structures qui permettent, à partir d'un stimulus, d'obtenir une même réaction automatique.

On distingue trois principaux mécanismes :

- le système nerveux autonome (SNA) : il agit en permanence sur la fréquence cardiaque et la vasomotricité à l'aide de deux branches aux effets antagonistes : sympathique (vasoconstricteur et accélérateur) et parasympathique (vasodilatateur et ralentisseur). Lorsque la PA augmente, le système parasympathique a un effet vasodilatateur et abaisse la fréquence cardiaque afin de diminuer la PA. Au contraire, lorsque la PA diminue, le système sympathique a un effet vasoconstricteur et élève la fréquence cardiaque afin d'augmenter la PA.
- le baroréflexe : il a comme rôle de maintenir la PA à un niveau basal. Les barorécepteurs sont sensibles à la tension de la paroi des artères. Une perturbation du niveau de PA sera ressentie par les barorécepteurs qui vont transmettre via des voies afférentes - nerf de Cyon partant de la crosse aortique et nerf de Hering partant du sinus carotidien - l'information au centre de régulation bulbaire de la PA qui va activer la réponse via les voies efférentes, les nerfs sympathiques et parasympathiques.

- les volorécepteurs : ils répondent à des variations de volume. Il s'agit d'un réflexe semblable à celui des barorécepteurs. Si le volume augmente, les volorécepteurs, sensibles à la dilatation des parois, vont entraîner une diminution de la PA via le centre CV bulbaire.

Il existe également des mécanismes de régulation immédiate n'intervenant qu'en cas d'hypoxie ou d'hypercapnie : le système chémorécepteur, sensible aux concentrations sanguines d'O₂, de CO₂ et d'H⁺, et le système ischémique.

1.2.2.1.2. A moyen et long terme

Les mécanismes d'action à moyen terme agissent principalement sur deux structures :

- l'endothélium vasculaire – la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, directement en contact avec le sang – qui a des récepteurs spécifiques aux substances vasoconstrictrices (catécholamines, endothéline) ou vasodilatatrices (système kinine-kallicréine, prostaglandines). On peut également citer l'adrénaline et la noradrénaline qui, libérées lors d'une stimulation sympathique, ont une durée d'action dix fois plus longue que celle des nerfs sympathiques.
- le système vasoconstricteur rénine-angiotensine qui est un réflexe initié dans le rein par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire. La rénine entraîne via une chaîne de réactions la synthèse d'angiotensine II qui a un effet vasoconstricteur et donc augmente les résistances périphériques. Une diminution de la PA stimule la sécrétion de rénine, alors qu'au contraire, une élévation de la PA l'inhibe.

Les mécanismes d'action à long terme font principalement intervenir la volémie contrôlée par les reins à l'aide de deux grands mécanismes : le système rénine-angiotensine-aldostérone ainsi que l'hormone antidiurétique. La stimulation d'angiotensine II entraîne la synthèse

d'aldostérone qui a pour conséquence la réabsorption de sodium et d'eau, augmentant ainsi la volémie et le niveau de PA. La synthèse de l'hormone antidiurétique, initiée par l'hypothalamus lors d'une chute de la PA, augmente la réabsorption d'eau et donc la volémie.

1.2.2.1.3. Régulation circadienne

La PA présente un cycle de 24h. Cette variabilité circadienne se traduit généralement par une baisse de la PA au cours du sommeil ainsi qu'une élévation brusque au moment du réveil. Le cycle veille-sommeil résulte de l'alternance de systèmes d'activation et de désactivation. Le SNA joue un rôle important dans ce cycle : le système sympathique est dominant durant la période diurne alors que le système parasympathique prédomine durant la période nocturne.^{103,151,156,189}

La Figure 2 présente un résumé des mécanismes de régulation de la PA à court, moyen et long terme.

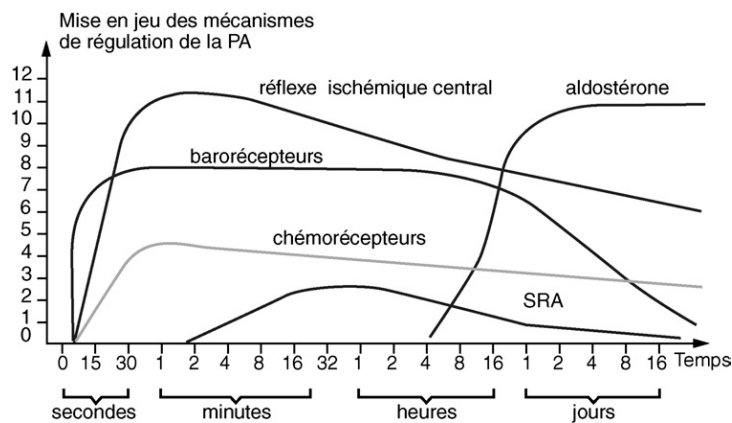


Figure 2. Récapitulatif des mécanismes de régulation de la PA¹⁵ SRA : système rénine-angiotensine

Le cycle circadien de nombreux médiateurs chimiques se retrouve également dans les oscillations de la PA. On peut citer notamment la rénine plasmatique, l'angiotensine II, l'aldostérone, les catécholamines, l'adrénaline et la noradrénaline.⁸⁵

1.2.2.2. Variables influençant le niveau de PA

Indépendamment des mécanismes nerveux et hormonaux de régulation, les facteurs influençant le niveau de la PA sont extrêmement nombreux.

Ils peuvent être liés à l'état de santé, comme le poids^{24,68}, l'Indice de Masse Corporelle (IMC)^{116,126,128,169}, la prise de médicaments, de nombreuses pathologies (maladie rénale chronique⁵², dépression¹¹⁴, démence¹⁹⁸). Les facteurs génétiques^{47,149,201,232}, l'ethnicité⁶⁰ ou encore la santé prénatale^{29,55} conditionnent également le niveau de PA.

L'influence du comportement est elle aussi déterminante. L'activité physique^{68,147}, la consommation d'alcool^{1,150}, de caféine⁷¹ ou encore de tabac^{96,187}, ainsi que les apports nutritionnels^{50,61,66,95,181,182,202,207,223} (particulièrement le cacao^{59,173,204,211} et le sel^{67,74,101}) figurent parmi les composantes comportementales notoires.

Le niveau tensionnel est également sensible à l'environnement, notamment à la température extérieure^{6,86,94,109}, au bruit⁸³ et à la pollution atmosphérique^{3,33}.

Enfin, il a également été démontré que l'état émotionnel^{20,147}, le niveau d'éducation^{49,119} ou encore la position sociale⁶⁰ avaient un impact sur le niveau tensionnel.

Au moment même de la mesure tensionnelle, s'ajoutent, en plus de ces nombreux facteurs, d'autres variables qui peuvent également modifier de manière significative les valeurs observées :

- la position du corps^{135,137} : être assis ou allongé^{69,136,137,158}, avoir les jambes croisées ou non²¹⁴, avoir le dos supporté ou non¹⁵⁸, avoir le bras supporté ou non^{136,154}, la position du bras par rapport au cœur^{137,158}, la position de la main⁶²
- la taille du brassard^{154,158} et son positionnement, au bras gauche ou droit^{112,136}
- l'observateur^{19,231}
- le lieu : environnement médical ou quotidien^{154,158}

1.2.2.3. Variables influençant la variabilité de la PA

La rigidité des artères a une influence majeure sur la variabilité de la PA, au même titre que le type de traitement antihypertenseur.^{88,177,178,225} Plusieurs études ont montré que l'âge, le niveau de PA et l'IMC étaient associés à une variabilité augmentée.^{2,53,88,171} Les facteurs génétiques, le stress, l'exercice physique, la consommation de sodium, d'alcool, de caféine, de théine ou encore de tabac influent également sur la variabilité de la PA.^{97,106}

1.2.3. Mesure tensionnelle

La mesure de la PA est une réelle problématique en soi, l'acquisition de valeurs fiables constituant le prérequis d'une prise en charge adaptée de l'HTA. L'obtention de valeurs moyennes caractéristiques d'une période donnée est possible en répétant les mesures de manière reproductible, c'est-à-dire en observant un protocole.

De multiples méthodes de mesure de la PA existent. Elles peuvent être invasives comme la mesure intra-artérielle ou indirecte comme les méthodes microphonique, oscillométrique ou encore utilisant les ultrasons. Nous détaillerons ici deux techniques : la méthode classique auscultatoire au sphygmomanomètre, qui est la méthode de référence, ainsi que la méthode oscillométrique, qui est utilisée dans l'étude 3C-HBPM.

1.2.3.1. Méthode auscultatoire au sphygmomanomètre

Il s'agit de la méthode utilisée en pratique et considérée comme le gold standard pour la mesure clinique. Elle fut décrite en 1905 par un médecin militaire russe, N. Korotkoff, et repose sur l'écoute de sons classés en 5 phases (phase I à V). Elle s'effectue à l'aide d'un sphygmomanomètre, constitué d'un brassard gonflable relié à une poire et à un manomètre gradué en mm Hg, et d'un stéthoscope servant à détecter le pouls artériel.

Le brassard est gonflé de manière à comprimer l'artère humérale jusqu'à faire disparaître le pouls, puis il est progressivement dégonflé, ainsi le flux sanguin est progressivement rétabli. Ceci s'accompagne de sons détectables par le stéthoscope. La phase I se reconnaît à l'apparition d'un son clair et répétitif coïncidant avec la perception d'un pouls palpable. Lors de la phase II, les sons deviennent doux et prolongés, puis ils sont brefs et renforcés lors de la phase III. La phase IV se caractérise par des sons assourdis et adoucis qui finissent par disparaître complètement lors de la phase V.

La phase I correspond à la PAS et la phase V à la PAD.^{73,158,164,174}

Cette méthode présente plusieurs limites, dues notamment au faible nombre de mesures pouvant être pris et à l'influence du contexte médical sur la fiabilité de ces valeurs. En effet, de grandes différences existent sur les valeurs obtenues en cabinet selon l'observateur (médecin ou infirmier, soignant entraîné ou non).²³¹ Plusieurs études ont montré que les valeurs mesurées par les médecins sont supérieures et plus éloignées de la valeur moyenne mesurée en ambulatoire sur 24h que celles prises par d'autres soignants.¹⁹ En effet, le biais d'observation, inter et intra-observateur, est connu depuis longtemps pour être une des limites majeures de cette méthode.¹⁷⁵

1.2.3.2. Méthode oscillométrique

Elle fut découverte en 1876 par un physiologiste français, EJ Marey.¹²⁵ Par la suite, il a été montré que les oscillations maximales de PA durant le dégonflage progressif du brassard correspondaient à la PAM. En effet, un oscillomètre gonfle et dégonfle automatiquement un brassard tout en mesurant de façon continue la PA. Les oscillations de la PA lors du dégonflage progressif du brassard sont enregistrées ; et, lorsque le brassard est gonflé à la pression égale à la PAM, les pressions de part et d'autre de la paroi artérielle s'équilibrent

permettant une oscillation maximale de la PA. La PAM n'est pas un paramètre utilisé en clinique, il est donc nécessaire d'estimer à partir de cette valeur celles de la PAS et de la PAD. Il n'y a pas d'analogie entre les sons de Korotkoff et les oscillations, elles commencent bien au-dessus de la PAS et finissent en dessous de la PAD. Par conséquent seul un algorithme empirique permet d'estimer la PA. (Figure 2)

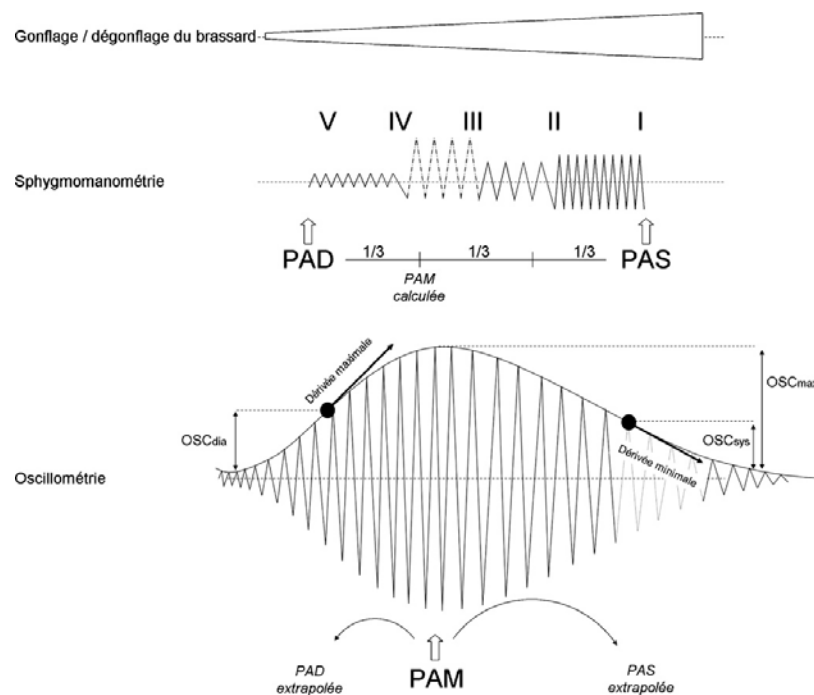


Figure 3. Fonctionnement de la mesure auscultatoire au sphygmomanomètre et de l'oscillométrie⁶⁵

Deux types d'algorithmes de calcul sont décrits : l'un fait appel à la valeur absolue des oscillations, l'autre repose sur la dérivée du signal oscillométrique. Dans le 1^{er} cas, la PA est déterminée lorsque les oscillations atteignent un certain ratio de l'oscillation maximale, ces ratios systolique et diastolique étant variables selon le fabricant ; dans le 2^{ème} cas, la PAS est obtenue au point de dérivée maximale et la PAD au point de dérivée minimale.^{65,158,164} Les algorithmes permettant cette extrapolation, dont dépend en partie la fiabilité des appareils oscillométriques, sont propres à chaque fabricant et laissés au secret de l'industriel. Toutefois,

plusieurs protocoles de validation ont été mis en place afin d'évaluer la fiabilité des appareils oscillométriques.

Parmi les méthodes de mesure utilisant l'oscillométrie, on peut distinguer l'automesure tensionnelle et la mesure ambulatoire de PA sur 24h (MAPA). L'automesure tensionnelle, utilisée dans l'étude 3C-HBPM, est présentée en détail au cours du chapitre suivant.

1.3. Automesure tensionnelle

1.3.1. Définition

La société française d'hypertension artérielle (SFHTA) définit l'automesure comme « *la mesure consciente et volontaire de la PA, par le sujet lui-même* ». Les appareils d'automesure peuvent être semi-automatiques (gonflage manuel du brassard) ou automatiques (gonflage automatique du brassard). Certains appareils mesurent la PA au bras, d'autres au poignet ou encore au doigt.

1.3.2. Recommandations

1.3.2.1. Appareil d'automesure

La première condition à la bonne réalisation de l'automesure est la qualité métrologique des appareils de mesure. Seuls les appareils mesurant la PA au niveau du bras et ayant été approuvés par les protocoles de validation de la British Hypertension Society (BHS) ou de l'Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) sont recommandés par les sociétés savantes d'HTA (l'European society of Hypertension (ESH) et l'American Heart Association (AHA)). Il est préférable que l'appareil soit doté d'une mémoire. Les

appareils n'utilisant pas la méthode oscillométrique et/ou mesurant la PA au poignet ou au doigt sont à proscrire.

Partant des protocoles rigoureux de validation de la BHS et de l'AAMI, l'ESH a publié l'« International Protocol » applicable à la plupart des appareils. Pour les populations particulières, comme les personnes âgées, il est recommandé de refaire une validation indépendante.^{154,155}

Plusieurs sites internet proposent la liste des appareils testés et validés par ces différents protocoles (www.dableducational.org, http://bhsoc.org/Blood_pressure_list.stm). En France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publie une liste régulièrement mise à jour des appareils validés et recommandés.¹¹

1.3.2.2. Protocole d'automesure

Les recommandations concernant le protocole d'automesure ont évolué ces dernières années. En 2008, les protocoles publiés par l'ESH et l'AHA stipulaient que les valeurs devaient être mesurées avec un appareil validé et dans des conditions appropriées. Ils préconisaient de réaliser l'automesure 2 fois le matin et 2 fois le soir pendant au moins 3 jours et préférentiellement 7 jours, soit au moins 12 mesures sur 3 jours et préférentiellement 28 mesures sur 7 jours, en écartant les mesures du premier jour.^{154,159}

A la suite de ces recommandations, plusieurs études ont montré qu'il n'était pas nécessaire d'écartier les valeurs du premier jour, et que la moyenne obtenue sur 7 jours n'était que très peu améliorée en comparaison à celle obtenue sur 4 jours.^{99,196} Plus récemment, les résultats de la Finn-home study ont démontré qu'il était suffisant de réaliser l'automesure 2 fois le matin et 2 fois le soir pendant au moins 3 jours pour obtenir une image complète du niveau tensionnel.¹³⁹

En France, avant la récente annulation des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), cette dernière préconisait quant à elle la règle des 3 : 3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir pendant 3 jours, avec un appareil de mesure huméral.⁸⁴

L'ESH et l'AHA ont également souligné la nécessité de tenir compte de la variabilité considérable de la PA en réalisant les mesures dans des conditions standardisées de manière à minimiser les facteurs de variabilité environnementaux. Le patient doit être en position assise avec le dos et le bras supportés, sans croiser les jambes, dans un endroit calme. La première mesure doit être précédée de 5 minutes de repos. Le patient ne doit pas parler avant et pendant la mesure, ni prendre de caféine ou de tabac durant les 30 minutes précédant la mesure. Le brassard doit être adapté à la circonférence brachiale du patient.^{154,155}

1.3.3. Automesure à domicile vs. Mesure auscultatoire au sphygmomanomètre

Comparée à la mesure auscultatoire classique, l'automesure présente plusieurs avantages majeurs : un plus grand nombre de valeurs peut être pris, et ce, dans l'environnement traditionnel du patient évitant ainsi les réactions émotionnelles liées au contexte médical et permettant d'obtenir une évaluation plus fiable. Ceci se traduit notamment par une reproductibilité meilleure^{105,195}, et des valeurs pronostiques de morbidité^{25,197,224} et de mortalité^{138,185} supérieures à celles obtenues avec la mesure classique. De plus, le niveau de PA mesuré par automesure serait le meilleur indicateur d'artériosclérose carotidienne⁸² comparé au niveau tensionnel mesuré en cabinet ou par MAPA sur 24h. L'utilisation de l'automesure permet également d'obtenir une évaluation de la variabilité de la PA prédictive d'événements CV.¹⁰⁰ L'automesure permet en outre d'éliminer le biais d'observation.¹⁵³⁻¹⁵⁵ De plus, elle demeure la méthode la mieux acceptée¹⁵² et considérée comme la moins contraignante par les patients.^{117,209} Enfin, elle permet une plus grande implication du

patient¹⁵² et une meilleure compliance aux traitements^{12,64,127,190,213,231} – dont le faible niveau est connu pour être la première source d’HTA résistante¹³² – améliorant ainsi le contrôle tensionnel.

A l’inverse, l’automesure présente certaines limites qui ne s’appliquent pas à la méthode auscultatoire : un entraînement du patient est nécessaire à sa bonne réalisation, beaucoup d’appareils respectant les normes européennes mais non validés par les protocoles de la BHS ou de l’AAMI envahissent le marché, et une anxiété peut être potentiellement induite par des mesures excessives de la PA.^{155,221} La principale incertitude liée à cette méthode demeure la fiabilité des valeurs retranscrites par le patient. Cependant, ce problème peut être réglé grâce à la mémoire dont sont dotés presque tous les appareils récents, les plus sophistiqués calculant automatiquement une moyenne sur une période demandée. De plus, plusieurs études ont montré que la fiabilité des mesures retranscrites par les patients était relativement élevée, de l’ordre de 70%.^{32,102,131,140} Une récente étude réalisée chez 106 patients a rapporté une concordance totale entre les valeurs enregistrées dans l’appareil et celles retranscrites par le patient dans 90% des cas.²¹²

1.4. Niveau, variabilité et mesure de la PA : particularités chez les personnes âgées

Le niveau tensionnel évolue au cours du vieillissement : la PAS augmente tandis que la PAD diminue légèrement.^{76,141,144,193} Ces changements sont essentiellement liés à l’augmentation de la rigidité artérielle, elle-même en partie due à un dysfonctionnement endothélial.^{141,144,199}

En plus des modifications du niveau de la PA, on observe chez les personnes âgées une augmentation de la variabilité de la PA^{88,98,104,166,180} indépendamment du niveau tensionnel. Ceci s’explique par l’altération du baroréflexe^{77,133,146,200} et de la fonction vasomotrice du système sympathique¹³. La rigidification des artères^{134,199}, résultant de la

modification structurelle du collagène et de l'élastine¹⁶, est également impliquée dans ce phénomène.

Cette amplification de la variabilité de la PA accentue la complexité de l'évaluation du niveau tensionnel lors de la consultation et augmente le risque de porter à tort le diagnostic d'hypertension (HBB) ou au contraire de l'ignorer (HM). Par ailleurs, il a été montré que l'écart entre la mesure en consultation et l'automesure est augmenté avec l'âge.²¹⁷ Or chez les personnes âgées, une mauvaise évaluation de la PA peut avoir de sévères conséquences. En effet, les patients sur-traités sont exposés à un risque accru de chute, et les patients sous-traités ont un risque de pathologies liées à l'HTA augmenté. Le développement de méthodes de mesure de la PA complémentaires à la méthode auscultatoire classique est donc impératif chez les personnes âgées.

De l'augmentation du niveau et de la variabilité de la PA résulte un accroissement du risque CV. Par conséquent, l'automesure de la PA est particulièrement recommandée chez les personnes âgées afin de disposer d'une évaluation précise du niveau de PA ainsi que de sa variabilité.^{153,154,157,158} Cependant, chez elles, des limitations physiques ou intellectuelles pourraient restreindre son utilisation. Alors que la faisabilité de cette méthode a été démontrée dans des populations plus jeunes^{12,27,170,215}, les études réalisées chez les personnes âgées portent sur des échantillons de patients hypertendus ou sélectionnés^{30,210} et aucune étude n'a démontré la faisabilité de l'automesure chez les personnes âgées en population générale.

1.5. Hypertension artérielle

1.5.1. Une définition en mouvement

L'HTA est définie comme une élévation de la PAS et/ou de la PAD par rapport à une valeur seuil. Depuis la première corrélation démontrée en 1911 par Fischer entre le niveau de PA et la mortalité, la définition de l'HTA n'a cessé d'évoluer. En effet, la PA se répartit dans la population selon une courbe gaussienne et il n'existe pas de seuil déterminant une augmentation brutale du risque CV. Le clivage généré par la mise en place d'un seuil est donc artificiel. La nécessité de disposer d'un seuil ne s'est faite sentir que lors de l'arrivée des premiers traitements, diurétiques et bêtabloquants, dans les années 60. En effet, la relation continue entre niveau de PA et risque ne permettait pas de tracer une frontière claire entre hypertendus et normotendus, mais le besoin d'avoir une limite d'intervention a nécessité l'existence d'une règle et donc la création d'un seuil arbitraire d'HTA. L'évolution de la définition de l'HTA est née des résultats successifs d'essais randomisés depuis 1964 et des démonstrations successives des bénéfices cliniques du traitement. Finalement, le seuil actuel d'HTA fut fixé en 1997¹⁶⁵, par l'ESH, l'AHA et l'OMS, à 140/90 mm Hg pour la PA mesurée en consultation médicale et 135/85 mm Hg pour celle mesurée en automesure, y compris pour les personnes âgées.

1.5.2. Tour d'horizon

En 2000, la prévalence de l'HTA était de 26,4% dans le monde entier, soit près d'un milliard d'hypertendus, et de 37,4% dans les pays développés, soit 333 millions de personnes. Les maladies CV, dont le principal facteur de risque est l'HTA, sont responsables de près d'un décès sur trois dans le monde.^{52,107} On estime que 7 millions de décès par an (soit 13%) ont pour cause des complications liées à l'HTA.²²⁶ Les projections démographiques estiment que

le nombre d'hypertendus augmenterait de 24% dans les pays développés et de 80% dans les pays en voie de développement d'ici 2025.¹⁰⁷

L'étude MONA-LISA rapporte qu'en France la prévalence de l'HTA est élevée : 47% chez les hommes et 35% chez les femmes, et en particulier chez les 65-74 ans : 69,8% chez les hommes et 58,1% chez les femmes.²²⁰ Cette prévalence pouvant atteindre 90% chez les 85 ans ou plus.⁹³ Ces résultats sont confirmés par ceux de l'étude 3C qui rapporte une prévalence de 62% d'hypertendus parmi les plus de 65 ans non-institutionnalisés, ainsi que ceux de l'étude nationale nutrition santé (69,9% chez les hommes et 65,0% chez les femmes parmi les 65-74 ans).^{31,76}

De nombreuses études ont également souligné le manque de contrôle et de connaissance de l'HTA. En effet, la prévalence de sujets n'ayant pas conscience de leur maladie a été estimée entre 27% et 41%^{31,87,130,220}, et moins de la moitié des hypertendus traités sont contrôlés.^{51,87,90,113,220,230}

Chez environ 10% des hypertendus, une cause unique et curable est à l'origine de la maladie (HTA secondaire), mais dans la grande majorité des cas, l'origine de l'HTA est multifactorielle (HTA essentielle). Il existe des facteurs intrinsèques inchangeables comme l'âge, le sexe, le patrimoine génétique et les facteurs materno-fœtaux ; et des facteurs extrinsèques théoriquement modulables ou corrigibles tels l'excès de sédentarité, l'obésité, la consommation sodée, d'alcool ou de tabac, le stress et les facteurs socio-économiques.⁹⁰

1.6. Hypertension blouse blanche et masquée

1.6.1. Définitions

La mesure de la PA en dehors du cadre médical a permis d'établir une classification à quatre groupes. Les patients, dont la PA est normale au centre et à domicile, sont dits normotendus;

ceux, dont la PA dépasse les seuils de normalité au centre et à domicile, sont dits hypertendus soutenus. Les patients pour lesquels la PA est supérieure ou égale à 140/90 mm Hg au centre et inférieure à 135/85 mm Hg au domicile appartiennent au groupe de l’HBB ; et dans le cas contraire, lorsque la PA est inférieure à 140/90 mm Hg au centre et supérieure ou égale à 135/85 mm Hg au domicile, on parle d’HM.¹⁵⁴ L’HBB correspond donc à une élévation de la PA lors de la consultation médicale tandis que l’HM correspond à une PA élevée qui apparaît comme normale lors de la consultation médicale. (Tableau 1)

Tableau 1. Définition du statut tensionnel

Automesure à domicile	PA au centre	<140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg
	<135/85 mm Hg	Normotension	Hypertension Blouse Blanche
≥135/85 mm Hg	Hypertension Masquée	Hypertension Soutenue	

1.6.2. Etat de la question

La prévalence estimée de l’HM varie de 7 à 20% voire 50% selon les populations étudiées et celle de l’HBB de 8 à 33%.^{17,26,54,78,79,81,110,120,143,205,206,216,219,222} Peu d’études ont été réalisées chez les personnes âgées en population générale, la plupart d’entre elles porte sur des populations d’hypertendus. De plus, en dépit des recommandations de l’ESH et de l’AHA¹⁵⁴ qui préconisent d’utiliser le même appareil de mesure au centre et à domicile, afin de limiter cette source de variabilité, la plupart des études précédentes ont utilisé des méthodes de mesure différentes au centre et à domicile, et ont suivi des protocoles de mesure autre que ceux stipulés par l’ESH et l’AHA.^{75,184,229}

L’HM semble plus dangereuse car elle serait associée à un risque CV plus élevé. En effet, les résultats de la SHEAF study réalisée sur 4939 hypertendus traités ont montré que les patients

ayant une HBB n'avaient pas un risque d'événements CV plus élevé que celui des normotendus, alors que le risque CV des patients ayant une HM était doublé par rapport à celui des patients normotendus.²⁵ Ces résultats sont confirmés par d'autres études qui ont rapporté un risque CV multiplié par 2,5 pour l'HM et légèrement augmenté, bien que non significativement différent des normotendus, chez les hypertendus blouse blanche.^{25,70,142,160-162,218}

1.7. Objectifs

Comme nous l'avons vu précédemment, en raison de la variabilité basale de la PA et de sa modulation par de nombreux facteurs externes, l'évaluation du niveau tensionnel est une véritable problématique en soi, particulièrement chez le sujet âgé. Chez les sujets d'âge moyen, les valeurs obtenues par automesure tensionnelle permettent d'établir un diagnostic plus fiable que celles obtenues par la méthode auscultatoire classique. Bien que l'automesure ait été nettement moins étudiée chez les sujets âgés, il a été démontré que sa valeur pronostique était supérieure à celle de la mesure classique dans cette catégorie de la population.²⁵ Cependant, le faible nombre d'études réalisées chez les personnes âgées a pour conséquence une méconnaissance de la faisabilité de l'automesure ainsi que des phénomènes d'HBB et d'HM dans cette tranche d'âge. De plus, si plusieurs études ont mis en avant les facteurs de risque de l'HBB et de l'HM dans des populations d'âge moyen, peu de mécanismes physiopathologiques ont été proposés, et les causes de ces deux types d'hypertension restent encore peu connues.

Le travail qui a fait l'objet de cette thèse s'inscrit dans ce contexte ainsi que dans le cadre de la recherche de l'apport de l'automesure tensionnelle spécifiquement chez les personnes âgées. Cette thématique a été abordée selon quatre principaux aspects, qui seront développés séparément dans les prochains chapitres :

- étude de la faisabilité de l'automesure tensionnelle
- étude de la prévalence et des facteurs associés à l'HBB, et plus particulièrement à l'HM
- étude du risque d'hypertension soutenue chez les hypertendus blouse blanche et masqués
- étude de la variabilité de la PA selon le statut tensionnel

2. PRESENTATION DE L'ETUDE AUTOMESURE (3C-HBPM)

2.1. Etude 3C

2.1.1. Description de l'étude

L'étude 3C (ou des 3 Cités) est une étude de cohorte prospective se déroulant dans trois villes françaises dont le but est d'estimer le risque de démence et d'altération cognitive attribuable aux facteurs de risque vasculaires.⁵

La cohorte 3C est constituée de 9294 personnes âgées de 65 ans et plus, recrutées par tirage au sort à partir des listes électorales de Bordeaux, Dijon et Montpellier. Le recrutement des participants s'est déroulé entre 1999 et 2001.

Le principal facteur de risque vasculaire étant l'HTA, une sous-étude portant spécifiquement sur l'automesure de la PA a été mise en place à Dijon. Comme les analyses présentées dans cette thèse ont été effectuées exclusivement à partir des données collectées à Dijon, nous détaillerons uniquement les étapes de recrutement pour cette ville ; le principe général reste le même pour les deux autres centres. Les critères d'inclusion dans l'étude étaient au nombre de quatre : vivre à Dijon intra-muros, être inscrit sur les listes électorales, avoir 65 ans ou plus en 1999 (année de début de l'inclusion) et ne pas être institutionnalisé.

Le protocole de l'étude a été soumis au CCPPRB de l'hôpital du Kremlin Bicêtre, son promoteur était l'université de Bordeaux. L'investigateur principal était à l'origine Mme le Docteur Annick Alperovitch, maintenant il s'agit de M. le Docteur Christophe Tzourio et M. le Docteur Jean-François Dartigues. Chaque participant devait signer un formulaire de consentement et était libre de refuser une partie spécifique de l'étude (par exemple, les prélèvements biologiques).

Au recensement de 1999, la ville de Dijon comportait 153813 habitants dont environ 15% étaient âgés de 65 ans ou plus. La taille de la cohorte Dijonnaise fut fixée à 5000 personnes. Une lettre était adressée à chaque sujet éligible l'invitant à participer à l'étude. En cas de non

réponse, les sujets étaient contactés par téléphone. Parmi les personnes contactées, le taux de participation a été de 37%. Au total, 4931 sujets, âgés de 65 ans ou plus, ont été inclus dans la cohorte Dijonnaise entre mars 1999 et mars 2001. Les participants de 3C-Dijon ont été suivis pendant six ans avec des examens tous les deux ans (S1, S2, S3 ; S3 ayant consisté en la passation d'un auto-questionnaire envoyé au domicile). Les taux de participation étaient similaires dans les deux autres centres de 3C. A titre indicatif, 2104 sujets ont été inclus à Bordeaux et 2259 à Montpellier.

Après ces six années de suivi, l'étude 3C s'est poursuivie à Dijon. Les participants de la cohorte de 3C-Dijon ont ainsi fait l'objet, 8 ans après leur inclusion, de trois examens de suivi supplémentaires réalisés à deux ans d'intervalle (S4, S5 et S6 récemment finalisé).

2.1.2. Recueil des données

A chaque examen de suivi, un questionnaire standardisé ainsi qu'une batterie de tests permettaient de collecter de nombreuses informations : caractéristiques sociodémographiques, paramètres anthropométriques et biologiques, données médicales – antécédents médicaux – et habitudes de vie ; parmi elles :

- l'état civil
- le niveau d'éducation
- la consommation d'alcool et de tabac
- l'activité physique
- les antécédents médicaux, notamment les antécédents cardiovasculaires (HTA traitée, infarctus du myocarde, angioplastie, dilatation des artères coronariennes, pontage coronarien, artérite des membres inférieurs, AVC)
- la liste des médicaments consommés actuellement ou dans le mois précédent l'entretien avec l'enquêteur. Les médicaments étaient identifiés à partir des boîtes et

des prescriptions médicales, puis codés selon la traduction française de la classification ATC (Anatomical Therapeutical Chemical) de l'OMS.

De plus, à l'inclusion et/ou aux différentes étapes du suivi ont été réalisés:

- des tests neuropsychologiques – choisis parce qu'ils étaient adaptés à la tranche d'âge étudiée – afin d'évaluer les performances cognitives des sujets, dont le Mini-Mental State Examination (MMSE) permettant d'apprécier le fonctionnement cognitif global et la démence
- une estimation de la symptomatologie dépressive, à l'aide du Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D), et de l'anxiété, grâce au mini-international neuropsychiatric interview (MINI)
- une évaluation des incapacités et de la dépendance fonctionnelle à l'aide de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton (IADL)
- deux ou trois mesures de la PA avec le tensiomètre électronique validé OMRON M4
- des mesures anthropométriques: poids, taille, tour de taille, circonférence brachiale
- un prélèvement sanguin avec dosage de différents paramètres biologiques : glycémie, cholestérol total, HDL et LDL cholestérol, triglycérides, créatinine

A l'inclusion et à chaque suivi, les cas prévalents et/ou incidents de démence et d'AVC étaient également identifiés. Le diagnostic et la classification des AVC étaient ensuite validés par un panel d'experts neurologues. Enfin, des informations sur le statut vital de l'ensemble des sujets de la cohorte étaient collectées et une recherche des causes de décès auprès du médecin traitant et des hôpitaux était réalisée. Le codage des décès était fait par des experts selon la classification internationale CIM-10.

2.2. Etude automesure (3C-HBPM)

2.2.1. Objectif et constitution de l'échantillon

L'étude automesure (3C-HBPM) est une étude d'observation et un essai d'intervention préventif randomisé avec groupe contrôle, mené sur deux ans, dont l'objectif principal est de comparer l'efficacité de deux stratégies – avec ou sans automesure tensionnelle – sur le contrôle tensionnel des sujets âgés. Dans chaque bras, la PA était mesurée au centre et à domicile, à l'inclusion ainsi qu'aux suivis à 12 et 24 mois (récemment finalisé). En plus de ces évaluations annuelles, les participants du groupe « avec automesure tensionnelle » réalisaient une automesure à domicile tous les 3 mois. Les résultats des mesures de PA étaient transmis au médecin traitant des participants quelque soit le mode de suivi.

L'étude 3C-HBPM a été proposée aux participants de 3C se rendant au centre d'examen de Dijon pour la fin du 4^{ème} suivi ou le début du 5^{ème} suivi de 3C. Au total, 2078 personnes ont été invitées à participer à l'étude et 1814 ont accepté, soit un taux de participation de 87%.

Les analyses présentées dans cette thèse portent sur l'étude des données recueillies à l'inclusion ainsi qu'au suivi à 12 mois. L'analyse de l'essai en lui-même sera l'objet de prochains travaux.

2.2.2. Choix de l'appareil d'automesure

L'appareil utilisé dans notre étude est l'OMRON M6 (OMRON Healthcare Co., Kyoto, Japan). Il s'agit d'un appareil électronique et automatique utilisant la méthode oscillométrique. Plusieurs arguments justifiaient ce choix. Premièrement, cet appareil est homologué par l'AFSSAPS et validé cliniquement selon l'International Protocol dans la population générale mais également spécifiquement chez les personnes âgées.^{7,8} En outre, il est doté d'une mémoire qui enregistre les valeurs obtenues lors des mesures tensionnelles,

permettant ainsi de contrôler les valeurs retranscrites et donc de disposer de valeurs fiables. Enfin, sa simplicité d'usage le rendait accessible à l'ensemble de la population.

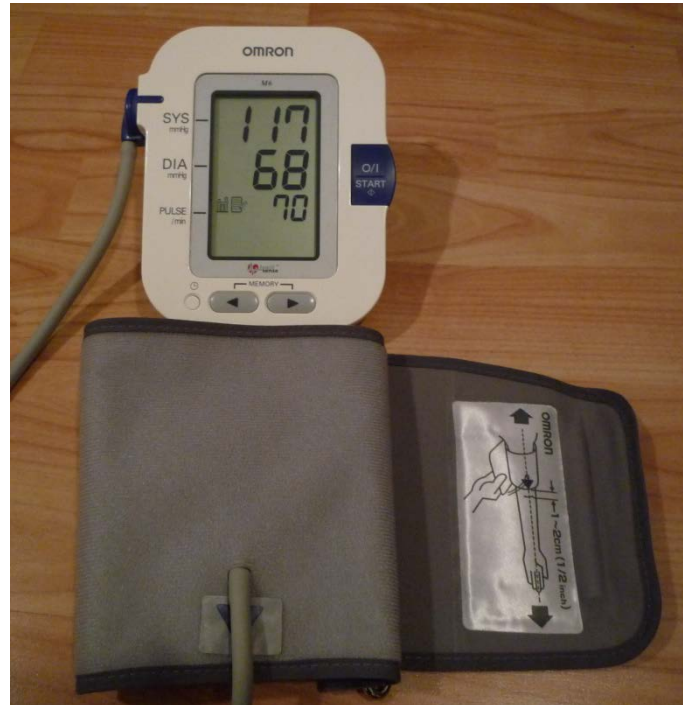


Figure 4. Appareil d'automesure tensionnel OMRON M6

2.2.3. Formation à l'automesure tensionnelle

Lors de la visite d'inclusion au centre, le protocole de mesure ainsi que le fonctionnement de l'appareil d'automesure étaient expliqués aux participants par un enquêteur formé à cette méthode. La formation à l'automesure abordait cinq thématiques :

- la préparation de l'appareil d'automesure
- les conditions de réalisation de l'automesure
- la mise en place du brassard
- la réalisation de l'automesure
- les modalités de réalisation de l'automesure à domicile

Chacune de ces étapes est décrite en détail dans l'Annexe 1.

2.2.4. Acquisition des données tensionnelles

Les mesures ont été réalisées au centre et à domicile avec le même appareil OMRON M6 et selon le protocole décrit précédemment.

Lors des trois visites au centre (inclusion, suivis 12 et 24 mois), trois mesures consécutives de la PA étaient effectuées par l'enquêteur. La retranscription des valeurs mesurées au centre était faite par l'enquêteur. L'information sur la prise de traitement antihypertenseur était recueillie de manière déclarative (« Prenez-vous un traitement antihypertenseur ? » Oui/Non).

Les participants étaient tenus de réaliser l'automesure dans les 15 jours suivants la visite au centre. Ils devaient prendre 3 mesures le matin et 3 le soir pendant 3 jours consécutifs, conformément aux recommandations de la HAS.⁸⁴ Les trois mesures du matin devaient être faites dans l'heure du réveil avant toute prise de médicament antihypertenseur, et les trois mesures du soir au moment du coucher. Les valeurs mesurées étaient ensuite retranscrites, par le patient, sur la feuille de relevé initialement remise par l'enquêteur.

Les participants du groupe « sans automesure tensionnelle » rendaient l'appareil après chaque évaluation annuelle. Les participants du groupe « avec automesure tensionnelle » gardaient l'appareil et recevaient par courrier tous les 3 mois, une feuille de relevé d'automesure à renvoyer complétée dans une enveloppe déjà affranchie.

Enfin, les participants étaient invités à répondre à un auto-questionnaire destiné à évaluer les difficultés liées à la réalisation de l'automesure. Les questions portaient sur le fonctionnement de l'appareil (« Depuis que vous avez l'appareil d'automesure a-t-il bien fonctionné ? »), la facilité à réaliser l'automesure (« La mesure de votre PA a-t-elle été un acte facile ? ») ainsi que la tolérance à cette méthode (« La mesure de votre PA a-t-elle été un acte contraignant ? »).

3. FAISABILITE DE L'AUTOMESURE TENSIONNELLE

3.1. Présentation du travail

L'utilisation de l'automesure tensionnelle est préconisée par l'ESH et l'AHA^{153,154,157,158}, particulièrement chez les personnes âgées, une population à haut risque vasculaire. De nombreux arguments sont mis en avant, notamment la plus grande fiabilité des valeurs recueillies comparée à celle des valeurs obtenues par la mesure auscultatoire classique. Cependant, bien que l'automesure soit fortement recommandée, aucune étude de grande taille en population générale n'a prouvé que son utilisation était possible chez les personnes âgées, chez lesquelles des altérations physiques ou cognitives liées au vieillissement pourraient en restreindre l'utilisation. Si plusieurs études ont rapporté un pourcentage élevé de réussite à l'automesure chez des sujets plus jeunes^{12,27,170}, seules deux études chez des sujets hospitalisés³⁰ ou hypertendus²¹⁰ ont été réalisées chez des personnes âgées.

Dans ce contexte, nous avons en premier lieu étudié la faisabilité de l'automesure tensionnelle chez les participants de l'étude 3C-HBPM, recrutés en population générale. Suivant les recommandations de la HAS, le critère de validité de l'automesure était la réalisation d'au moins 12 mesures sur les 18 exigées. Pour ces analyses, nous avons utilisé les données de l'inclusion. Afin d'évaluer la robustesse de nos résultats, nous avons également évalué la fréquence de réussite à l'automesure au suivi à 12 mois. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide des tests du Chi-2 et de l'analyse de variance. L'analyse des facteurs associés à l'échec a été effectuée à l'aide de modèles de régression logistique. Afin d'améliorer la généralisabilité de nos résultats, nous avons également procédé à ces analyses sur un échantillon redressé sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation par rapport aux données de l'INSEE et de l'Institut National des Etudes Démographiques (INED).

Nos résultats mettent en évidence le taux élevé de réussite à l'automesure (plus de 96%) ainsi que la bonne acceptation de cette méthode chez les sujets âgés. D'après, les récents résultats

de la Finn-home study¹³⁹, l'obtention d'au moins 12 mesures sur trois jours est suffisante pour disposer d'une évaluation correcte du niveau tensionnel. Le critère de validité utilisé dans notre étude ne spécifiait pas que les 12 valeurs minimales devaient se répartir sur les trois jours de mesure. Il est important de préciser que seul un participant a réalisé 12 mesures sur deux jours seulement, et donc que cela n'a pas influencé la fréquence de réussite à l'automesure. Nos résultats démontrent que cette technique associée à une méthode d'apprentissage simple par visualisation directe et unique peut être largement utilisée chez les personnes âgées. Toutefois, une réserve doit être émise pour les individus les plus âgés, dépendants ou ayant un faible niveau d'éducation.

L'ensemble de ce travail est décrit dans un article accepté dans la revue *American Journal of Hypertension*.

3.2. Article

FEASIBILITY OF HOME BLOOD PRESSURE MEASUREMENT IN ELDERLY INDIVIDUALS: CROSS-SECTIONAL ANALYSIS OF A POPULATION-BASED SAMPLE

Cécilia CACCIOLATI^{1,2}, Christophe TZOURIO^{1,5},

Carole DUFOUIL^{1,5}, Annick ALPÉROVITCH^{1,2} and Olivier HANON^{3,4}

¹ INSERM, Neuroepidemiology U708, F-33000, Bordeaux, France

² UPMC Univ Paris 06, F-75005, Paris, France

³ University Paris Descartes, Paris 75006, France

⁴ Department of Geriatrics, Broca Hospital, Paris, France

⁵ Univ. Bordeaux, U708, F-33000 Bordeaux, France

Running head: Home Blood Pressure Measurement Feasibility

Disclosure: Dr. Tzourio has received investigator-initiated research funding from the French National Research Agency (ANR) and the Fondation Plan Alzheimer for the 3C study. He has also received fees from the Fondation Plan Alzheimer for participating in its steering committee. The other authors have nothing to disclose.

Conflicts of interest: None.

Keywords: home blood pressure measurement; elderly; feasibility; opinion

Correspondence to:

Christophe Tzourio

Université Bordeaux Segalen

146 rue Léo Sagnat

Bâtiment ISPED – Case 11

33076 Bordeaux Cédex

France

Phone: +33557571569

Fax : +33142162541

Email: christophe.tzourio@u-bordeaux2.fr

ABSTRACT

BACKGROUND: Home Blood Pressure Measurement (HBPM) is recommended by hypertension guidelines, particularly in the elderly. However, feasibility of HBPM in this age group has not been fully established. Our objective was therefore to assess HBPM feasibility in elderly individuals of the general population.

METHODS: After minimal training, 1814 individuals aged ≥ 73 years were asked to measure their BP at home six times per day (3 in the morning and 3 in the evening) during three days, with the validated device OMRON M6 (exam 1). Measures of BP were self-reported by the participants on a booklet. The same procedure was applied one year later (exam 2). HBPM was considered as successful when at least 12 measures of the 18 were performed. Participants were also asked to complete a questionnaire intended to assess difficulties met performing HBPM.

RESULTS: Rate of success for HBPM was 96% at exam 1 and 97% at exam 2. We analyzed pattern of individuals who failed HBPM examination and found that age >80 , low education level, and non-autonomy were independently associated with an increased risk of HBPM failure. HBPM was considered non-restrictive by 89% of participants and 97% declared that HBPM was simple to perform.

CONCLUSIONS: In this population-based sample of elderly, rate of success of HBPM was high and maintained at 1-year after minimal training. Moreover, HBPM acceptance was excellent. These results suggest that HBPM is feasible and can be largely diffused to the elderly of general population. However, particular care must be given to very old, non-autonomous, and low educated individuals.

Blood pressure (BP) is a variable phenomenon influenced by many factors, and considerable variability occurs in BP from moment to moment which can take to erroneous diagnosis and then inappropriate management. This is particularly true in the elderly in whom BP variability is increased.^{1,2} An inaccurate assessment of BP could lead to severe repercussions. Mistreated elderly patients due to an over or under BP assessment are exposed to an increased risk of fall or an increased risk of hypertension-related diseases.

In this context, home blood pressure measurement (HBPM) has become increasingly important in the diagnostic and management of hypertension, and is recommended by national and international hypertension management guidelines notably in the elderly.³⁻⁶ Indeed, compared to office BP measurement, HBPM presents several advantages: a higher number of measurements can be taken thus improving the estimate of average BP, home BP measures are taken during daily life context thus limiting emotional disturbances, and providing values more accurate and close to reality. However, no study so far has assessed feasibility of HBPM in the elderly in whom physical or cognitive weakening could limit its realization.

We therefore implemented a feasibility study of HBPM within a cohort of elderly individuals of the general population.

METHODS

Study sample

The participants of the present study were included in the Three-City Study, a community-based cohort study evaluating the risk of dementia attributable to vascular factors in the elderly. To summarize, participants were randomly selected from the electoral rolls of three French cities between 1999 and 2000. To be eligible for the study, subjects were required to be 65 years or older and non-institutionalized. The study protocol was approved by the Ethics

Committee of Kremlin-Bicêtre University Hospital, and each participant signed an informed consent form.

During end of the fourth follow-up exam and beginning of the fifth follow-up exam, the 3C population at the Dijon center was asked to take part in the HBPM study and 1,814 aged 73 years or more agreed to participate (participation rate = 87%). The study design and entry criteria for the 3C-HBPM study have been published in detail elsewhere.^{7,8}

Non participants were older (mean difference 1.5 years, $P < 0.0001$), more frequently had low education level ($P = 0.002$), and lower cognitive function assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE) (mean difference 0.6, $P < 0.0001$) (data not shown).

Home BP measurement

HBPM training

During the visit at study center, HBPM study was explained to the participants, and they were given instructions on how to measure their own BP with the validated digital electronic tensiometer OMRON M6 (OMRON Healthcare Co., Kyoto, Japan).⁹ They had one individual supervised demonstration, and they were assigned the same device for use at home. A booklet with simplified instructions and a logbook to record their BP measures were also provided.

HBPM protocol

Measurements had to be taken in accordance with the following protocol: three BP measures separated by two minutes after the subject rested at least five minutes in a seated position, with an adaptable sized cuff placed on the left arm. Cuff used was conceived for arm circumference between 22 and 42 cm. Participants were asked to measure their BP at home six times per day - 3 in the morning and 3 in the evening - for three consecutive days. Morning measures had to be performed less than one hour after awaking and before taking

any drug. Evening measures had to be realized close to bedtime. Patients were asked to keep a record of all BP readings in their logbook.

HBPM was realized twice at two exams (exam 1 and exam 2) at one-year apart. The same procedure was applied for the two exams, and the two examinations were performed on the same sample. Among the 1,814 subjects who performed the first examination, 1,535 took part in exam 2 (29 died and 250 refused).

HBPM validity criterion

As proposed in previous studies, HBPM was deemed successful when at least 12 measures of the 18 were performed.^{10,11} Participants self-reported their BP measures in the logbook given during the visit at the study center. The logbook was composed of three pages, one for each day, with two parts: “Morning Measure 1 to 3” and “Evening Measure 1 to 3”.

Self-questionnaires

Participants were also invited to fill in a self-questionnaire of three questions intended to assess their opinion of HBPM and their difficulties in measuring BP (“Has the BP measuring device functioned well?”, “Were the BP measurements easy to perform?”, and “Was BP measurement restrictive?”). Restrictive meant that HBPM was a procedure challenging to perform. We received 1,719 questionnaires namely a participation rate of 94.7%.

Other data and measurements

Sociodemographic and medical data were collected during the baseline visit by trained interviewers. Age was used as continuous variable and also as a three group variable based on tertiles division (≤ 76 years, 76 to 80 years and > 80 years).

Height, weight, and arm circumference were measured. Body mass index (BMI) was computed as the weight divided by the square of the height. Normal weight was defined as a BMI <25 kg/m², overweight as a BMI contained between 25 and 30 kg/m², and obesity as a BMI ≥30 kg/m².

Two educational levels were defined: High (12 or more years of formal education), and Low (<12 years of formal education).

Cognition level was assessed with the MMSE which is a summed score evaluating various dimensions of cognition (memory, calculation, orientation in space and time, language, and word recognition). Test scores range from 0 to 30; higher scores indicating better cognitive status.^{12,13} MMSE was used as a three group variable: high cognition level (MMSE score ≥28), moderate cognition level (MMSE score]23; 28[), and low cognition level (MMSE score ≤23).

Depression was assessed with the Center for the Epidemiologic Study-Depression (CES-D) scale. This scale, a 20-item self-administered instrument that provides total scores ranging from 0 to 60¹⁴, has been validated for use in studies that include elderly individuals.¹⁵⁻¹⁷ The CES-D rates the frequency of reported depressive symptoms experienced in the past week (i.e. depressed mood, feelings of guilt and worthlessness, feelings of helplessness and hopelessness, and sleep disturbance). The CES-D scores were considered dichotomously (yes/no) using recommended cut-off values. Clinically significant depressive symptoms were defined as CES-D scores of 17 or greater in men and 23 or greater in women.¹⁷

Civil status was defined as living alone or not.

Autonomy was assessed with Lawton scale which is a questionnaire evaluating abilities to carry out instrumental activities of daily living (use the phone, go shopping, use transportation, manage one's medication, manage one's budget, prepare meals, maintain

home, do the washing). Five daily activities are tested in men and eight in women. Subjects are considered as autonomous if they are totally independent for the daily activities.¹⁸

Anxiety was assessed with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) which is a psychiatric brief structured interview comprising several modules. Each module corresponds to a diagnostic category consistent with criteria of the current or lifetime major Axis I psychiatric disorders of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV). MINI test has been previously validated within the general population setting and extensively used in clinical settings and epidemiological studies worldwide.¹⁹

Participants were classified as having a history of cardiovascular events if they had experienced a past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery. All drugs (prescription and over-the-counter drugs) used during the preceding month were recorded. To avoid misreporting, participants were asked to show all their medical prescriptions and drug packages.

Adjusted sample

In order to improve the generalizability of our findings, we weighted the sample with the French characteristics' population. The weighting method consist of calculating the number of failure expected in a sample mimicking the age, sex and education level structure of the French population from the number of failure observed in the original sample. Sensitivity analyzes were performed at exam 1. Data of the French population were extracted from the National Institute of Statistic and Economic Studies (INSEE) and National Institute of Demographics Studies (INED).^{20,21}

Statistical analysis

Frequency of HBPM failure was first estimated in the whole sample at baseline and one-year.

Frequency of failure was also assessed in the adjusted sample.

We then compared baseline characteristics of participants who succeeded in HBPM and those who failed using χ^2 test for categorical variables and analysis of variance for continuous variable.

Baseline frequency of HBPM failure was also compared within strata of age, sex, BMI, education level, cognition level, depressive symptoms, civil status, and autonomy. We estimated association with HBPM failure across these strata using a logistic model adjusted for age and sex.

To identify factors associated with HBPM failure, we used multivariate logistic regression analysis. Variables entered in the model were age, sex, education level, cognition level, depressive symptoms, and autonomy. From this multivariate logistic regression analysis, we derived adjusted probabilities of HBPM failure. We worked out the probabilities of HBPM failure in strata of factors associated with HBPM failure after multivariate adjustments.

We then analyzed participants' opinion of HBPM. We assessed frequency of participants considering HBPM as difficult to realize and frequency of participants reckoning HBPM as restrictive in the whole sample. We also regarded participants' opinion within strata of age, sex, education level, cognition level, depressive symptoms, civil status, autonomy, anxiety, and antihypertensive medication. We determined variable associated to participants' opinion using χ^2 test and age-and-sex adjusted logistic regression.

Statistical analyses were performed using SAS statistical software version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). A *P* value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Success rate and baseline characteristics

At exam 1, HBPM successful rate was 95.9% (n = 1,737), and 94.2% (n = 1,708) of participants properly carried out the 18 measures. At exam 2 at one-year, 97.0% (n = 1,489) of participants succeeded in HBPM and 96.6% (n = 1,483) realized the 18 measures. At exam 1, in the adjusted sample for age, sex and education level, HBPM successful rate was 94.0% using data extracted from INED and 95.8% using data extracted from INSEE.

Mean age was 79.1 (SD = 4.0) years in the overall sample, and 35% of participants were older than 80 years. Women represented 61% of the sample. Of the 1,814 study subjects, 36% had high education level, 42% lived alone, and 12% were non-autonomous.

Table 1 shows characteristics in HBPM successful and failure groups. Participants who failed were older and more frequently women. They displayed higher proportion of individuals living alone and having depressive symptoms. And, they also had lower cognition and education levels. No difference was found between success and failure groups for anxiety, antihypertensive medication, and past history of cardiovascular events. The two groups displayed similar proportion of alcohol and tobacco consumption.

Risk Factors for HBPM Failure

Frequency and age-and-sex adjusted risk

We first analyzed the frequency and the age-and-sex adjusted risk of failure within the variables identified in univariate analysis (Table 2).

While every percentages of failure were under 10%, we found that the risk of failure increased with increasing age (Odds ratio (OR) = 3.4 confidence interval (CI) = 1.7 - 6.2 in participants older than 80 years compared to those younger than 76 years) and was between 2-fold and 3-fold higher in women, those with low MMSE, those with low education level and, those with depressive symptoms or being non-autonomous.

After adjustment for age and sex, civil status was no more associated with the odds of failure.

Anxiety, past history of cardiovascular events, and antihypertensive treatment were not associated with an increased age-and-sex risk of HBPM failure (data not shown).

Multivariate adjusted risk

We then performed multivariate adjusted logistic regression, and found that three variables remained independently associated with a higher risk of HBPM failure: age, low education level, and autonomy (Table 3). The highest risk of failure was observed in older than 80 years.

Female sex, depressive symptoms, and low cognition level were not associated with a significantly increased risk of HBPM failure.

We applied the same analysis at exam 2 and found that one variable remained associated with a higher risk of HBPM failure: age >80 years ($OR_{age>80} = 3.4$; 95% CI = 1.4 - 8.0, $P = 0.007$; $OR_{age \in [76; 80]} = 2.1$; 95% CI = 0.8 - 5.2, $P = 0.12$).

Failure rate at exam 2 was higher in subjects with low education level than in those with high education (3.3% vs. 2.4%, $P = 0.32$) which translated into an increased multivariate adjusted risk of failure (OR= 1.3; 95% CI= 0.6 to 2.5, $P = 0.50$).

A five-year increase of age was associated with a risk of failure increased by 50% at exam 1 (OR = 1.5; 95% CI = 1.1 - 2.0, $P = 0.005$) and at exam 2 (OR = 1.5; 95% CI = 1.1 - 2.2, $P = 0.03$) (data not shown).

Further adjustments on tobacco consumption, alcohol consumption, anxiety, and past history of cardiovascular events did not modify these results (data not shown).

Probability of HBPM failure

Third, using the multivariate model, we generated probability of HBPM failure. These results are presented in the form of tree based on age, education level and autonomy (Figure 1).

Probability of failure was 4.2% in the whole sample. This probability ranged from 0.8% in younger than 76 years, high educated and non-autonomous to 13.3% in older than 80 years, low educated and non-autonomous.

Participants' opinion

In the 1719 responding participants, 97% (n = 1,661) considered that HBPM was easy to carry out, and 89% (n = 1,523) that HBPM was non restrictive. Ninety-eight percent (n = 1,685) of participants reported that BP measurement device well functioned.

Figure 2 displays participants' opinion within strata of age, gender, education level, depressive symptoms, living alone, autonomy, and antihypertensive treatment.

Proportion of individuals declaring that HBPM was difficult to perform was higher in older (4.7%), women (3.8%), those being affecting with depressive symptoms (5.9%), and those living alone (4.6%).

HBPM was considered more frequently restrictive in older subjects (13.5%), women (13%), individuals with high education level (14.2%), and those who did not live alone (8.6%).

No difference was found according to BMI, cognition level, and anxiety (data not shown).

DISCUSSION

In this large sample of elderly individuals 73 years of age and older drawn from the general population, HBPM successful rate was very high (96%). While some studies conducted in smaller sample of younger hypertensive patients found similarly low failure rate^{11,22-27}, our study showed that high success rate in HBPM could be reached in elderly individuals of the general population with a minimal training. Importantly, this high success rate was maintained at the second examination one year later (97%) which proves the reproducibility of our results.

We also found that age, low education level, and non-autonomy according to Lawton scale were independently associated with higher risk of HBPM failure. Although risk of failure increased within these three strata, failure frequency remained low and never exceeded 9%, and the highest failure probability derived from the multivariate logistic regression was equally low (13%). We did not find any association between cognitive level and risk of failure which confirms the simplicity of this measurement method. However, few participants had low cognition level which might lead to a lack of power to highlight this relation. Among participants who failed, only 10 have reported some BP measures. They displayed a non-significant trend of higher BP (147.95 mm Hg) than in the success group (141.85 mm Hg) ($P= 0.16$). Although, the reliability of this comparison is questionable due to the small number (10 subjects), some subjects might stop measuring their HBP since the values were very high. In that regard, home BP level could be involved in HBPM failure.

Although the purpose of the exam 2 was to confirm the high successful rate observed at the first examination, we also reassessed HBPM failure risk factors. Association between age and risk of failure was confirmed. As expected, proportions of low educated and non-autonomous individuals were higher among participants who did not perform the second examination than in those who performed both exams. Therefore, association between HBPM failure and low education level was not significant probably due to power reduction. Among the 42 non-autonomous subjects who performed exam 2, four failed. To perform analyses on 4 subjects would not be statistically relevant, and then association between HBPM failure and autonomy could not be confirmed at the second examination.

Consistent with these good results, nearly 97% of the participants considered that HBPM was easy to carry out, and 89% that HBPM was not restrictive. Previous studies performed in smaller samples of younger, and highly selected subjects also reported a high rate of

satisfaction (80%²³) and have shown that HBPM was less uncomfortable, causes less anxiety and home life disturbance than ambulatory BP measurement.²⁸

This study has several strengths including its large sample size, the community-based setting, and the age range of our participants. We have collected many clinical, biological, and socio-demographic data which permitted the inclusion of numerous potential confounders in the analyses. Moreover, HBPM assessment was performed two times at one-year apart which brought important data on the consistency of our findings. Some limitations have to be considered. The sample of elderly person was not fully representative of the general population. Indeed, compared to the general population of the same age, HBPM study participants were healthier overall and displayed a higher proportion of high educated individuals. Moreover, they were followed in the Three-City Study since several years which increases the participants' selection. This has probably influenced successful rate both at baseline and one-year follow-up. Because of the important proportion of high educated subjects compared to the rest of general population and the association between HBPM failure and low education level, HBPM successful rate may be actually lower in a truly representative sample. However, this limitation is tempered by the fact that in the adjusted sample for age, sex and education level with the French national data, failure rate was close to the one observed in our study (4.2% to 6%). Moreover, even in participants with low education level or low cognitive status, the failure rate was under 10%; and, the probability of failure in the highest risk category (older, low educated and non-autonomous) did not exceed 13%, thus confirming the simplicity of the protocol used. Another limitation of the estimation of the failure rate in the general population is that autonomy is not available in the general census. Therefore, failure frequency would probably be higher in a sample weighted for autonomy.

We used values reported by the participants in their booklets rather than values registered in the device's memory which could lead to unreliable reports. However, study staff compared

the values registered in the device's memory with those reported by the participants in their booklets for half of the sample. The other half kept the BP measure device for several months for another study, and then data from device's memory were not available for half of the sample. It showed that the concordance between HBPM failure status determined by device memory and HBPM failure status determined by log entries was perfect (100% of matching). Moreover, even if self-report has been shown to be partially exact, several studies have shown that reliability of the values retranscribed by patients was very high.²⁹⁻³¹ And a recent study realized in 106 subjects reported total concordance between values registered in the device's memory and those written by subjects in 90% of the patients.³²

In conclusion, with a short training consisting in a simple method of learning with direct visualization, the success rate of HBPM was very high at two exams one-year apart in this cohort of elderly drawn from the general population. Furthermore, participants have considered this measurement method as simple and non restrictive. These findings suggest that feasibility of HBPM is very good, and that HBPM can be largely widespread to the elderly of the general population. However, special care must be given to the very old, non-autonomous, and low educated individuals.

Disclosure: Dr. Tzourio has received investigator-initiated research funding from the French National Research Agency (ANR) and the Fondation Plan Alzheimer for the 3C study. He has also received fees from the Fondation Plan Alzheimer for participating in its steering committee. The other authors have nothing to disclose.

Acknowledgments: The Haute Autorité de Santé (HAS) and the Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) funded the present sub-study on HBPM. The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study.

References

1. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, Di Mascio R, Ballone E, Lapenna D, Cuccurullo F. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2009; 22:842-847.
2. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study. *J Hypertens* 2010; 28:1836-1845.
3. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505-1526.

4. Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. *Lancet* 2009; 373:876-878.
5. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111:697-716.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-1762.
7. Alperovitch A. Vascular factors and risk of dementia: Design of the three-city study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22:316-325.
8. Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample. *Am J Hypertens* 2011; 24:674-680.
9. Altunkan S, Iliman N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in elderly patients. *Blood Press Monit* 2008; 13:117-122.
10. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998; 16:725-731.

11. Ragot S, Genes N, Vaur L, Herpin D. Comparison of three blood pressure measurement methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: feasibility, agreement, and reproducibility of blood pressure response. *Am J Hypertens* 2000; 13:632-639.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
13. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:922-935.
14. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *APM* 1977; 1:385-401.
15. Berkman LF, Berkman CS, Kasl S, Freeman DH, Jr., Leo L, Ostfeld AM, Cornoni-Huntley J, Brody JA. Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *Am J Epidemiol* 1986; 124:372-388.
16. Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord* 1995; 36:65-75.
17. Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetiere P, Hanon O, Ritchie K, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens* 2008; 26:1765-1772.
18. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179-186.
19. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.):

- the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:22-33.
20. http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=fd-rp19682008. Accessed on January, 2012.
 21. http://www.ined.fr/fichier/t_publication/761/publi_pdf1_pop_et_soc_francais_75.pdf. Accessed on January, 2012.
 22. Mallion JM, Genes N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Bobrie G, Chatellier G. Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. *J Hum Hypertens* 2001; 15:841-848.
 23. Bobrie G, Postel-Vinay N, Delonca J, Corvol P. Self-measurement and self-titration in hypertension: a pilot telemedicine study. *Am J Hypertens* 2007; 20:1314-1320.
 24. Bobrie G, Day M, Tugaye A, Chatellier G, Menard J. Self blood pressure measurement at home. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15:1109-1119.
 25. Welin L, Svardsudd K, Tibblin G. Home blood pressure measurements--feasibility and results compared to office measurements. The study of men born in 1913. *Acta Med Scand* 1982; 211:275-279.
 26. Vaur L, Bobrie G, Dutrey-Dupagne C, Dubroca I, Vaisse B, d'Yvoire MB, Elkik F, Chatellier G, Menard J. Short-term effects of withdrawing angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on home self-measured blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998; 11:165-173.
 27. Broege PA, James GD, Pickering TG. Management of hypertension in the elderly using home blood pressures. *Blood Press Monit* 2001; 6:139-144.
 28. 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; 325:258-259.

29. 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; 11:1413-1417.
30. Nordmann A, Frach B, Walker T, Martina B, Battegay E. Reliability of patients measuring blood pressure at home: prospective observational study. *BMJ* 1999; 319:1172.
31. Johnson KA, Partsch DJ, Rippole LL, McVey DM. Reliability of self-reported blood pressure measurements. *Arch Intern Med* 1999; 159:2689-2693.
32. Van der Hoeven NV, van den Born BJ, Cammenga M, van Montfrans GA. Poor adherence to home blood pressure measurement schedule. *J Hypertens* 2009; 27:275-279.

Figure legends

Figure 1. Tree probability of HBPM failure in strata of age, education level and autonomy

Figure 2. HBPM participants' opinion within strata

Table 1. Baseline characteristics in the whole sample and by HBPM success or failure

	All n = 1,814	Success n = 1,737	Failure n = 77	P ^a
Age, years	79.1 (4.0)	79.0 (4.0)	80.5 (3.5)	0.001
Age >80, years, %	34.6	33.9	50.6	<0.001
Women, %	60.7	60.2	74.0	0.01
BMI, kg/m ²	25.4 (3.7)	25.4 (3.7)	25.5 (4.1)	0.79
Obesity, %	11.1	10.9	14.3	0.64
High education level, %	36.4	37.2	18.2	<0.001
MMSE score	27.1 (2.2)	27.1 (2.2)	26.4 (2.9)	0.003
Depressive symptom, %	12.5	12.2	21.3	0.02
Living alone, %	41.6	41.1	54.0	0.03
Non-autonomous, %	12.1	11.5	25.7	<0.001
Anxiety, %	5.6	5.7	4.7	0.74
BP lowering medication, %	60.1	59.8	67.1	0.20
Cardiovascular events, %	4.6	4.7	1.3	0.16
Tobacco consumption, %	3.7	3.5	7.9	0.06
Heavy alcohol consumption, %	14.4	14.7	9.1	0.18

Data are shown as mean (SD); BMI, body mass index; Obesity, BMI \geq 30 kg/m²; High education level, 12 or more years of formal education; MMSE score, Mini Mental State Examination score; Depressive symptom, CESD total \geq 17 for men and \geq 23 for women (CESD= Center for Epidemiological Studies-Depression scale); Non-autonomous, according to Lawton scale; Anxiety, anxiety defined with MINI test (mini-international neuropsychiatric interview); Cardiovascular events, past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery; Heavy alcohol consumption, consumption \geq 24g/day

^a χ^2 test for categorical variables and variance analysis for continuous variables

Table 2. Frequency and age-and-sex adjusted risk of HBPM failure

	Frequency of failure % (n)	Risk of failure ^a		
		OR	CI 95%	P ^a
Age, years				
≤76	1.9 (11)	1	-	
]76; 80]	4.6 (27)	2.5	1.2 - 5.1	0.01
>80	6.2 (39)	3.4	1.7 - 6.2	<0.001
Sex				
Men	2.8 (20)	1	-	
Women	5.2 (57)	1.8	1.1 - 3.0	0.03
BMI, kg/m ²				
Normal <25	4.2 (37)	1	-	
Overweight [25; 30[4.0 (29)	1.1	0.7 - 1.8	0.74
Obesity ≥30	5.5 (11)	1.5	0.8 - 3.1	0.23
Education level				
High	2.1 (14)	1	-	
Low	5.5 (63)	2.6	1.4 - 4.7	0.002
MMSE score				
High	3.3 (30)	1	-	
Moderate	4.6 (35)	1.4	0.8 - 2.3	0.23
Low	8.2 (11)	2.6	1.3 - 5.4	0.009
Depressive symptom				
No	3.7 (59)	1	-	
Yes	7.1 (16)	1.9	1.1 - 3.3	0.03
Living alone				
No	3.3 (35)	1	-	
Yes	5.4 (41)	1.2	0.8 - 2.1	0.41
Non-autonomous				
No	3.6 (55)	1	-	
Yes	9.0 (19)	2.2	1.2 - 3.8	0.007

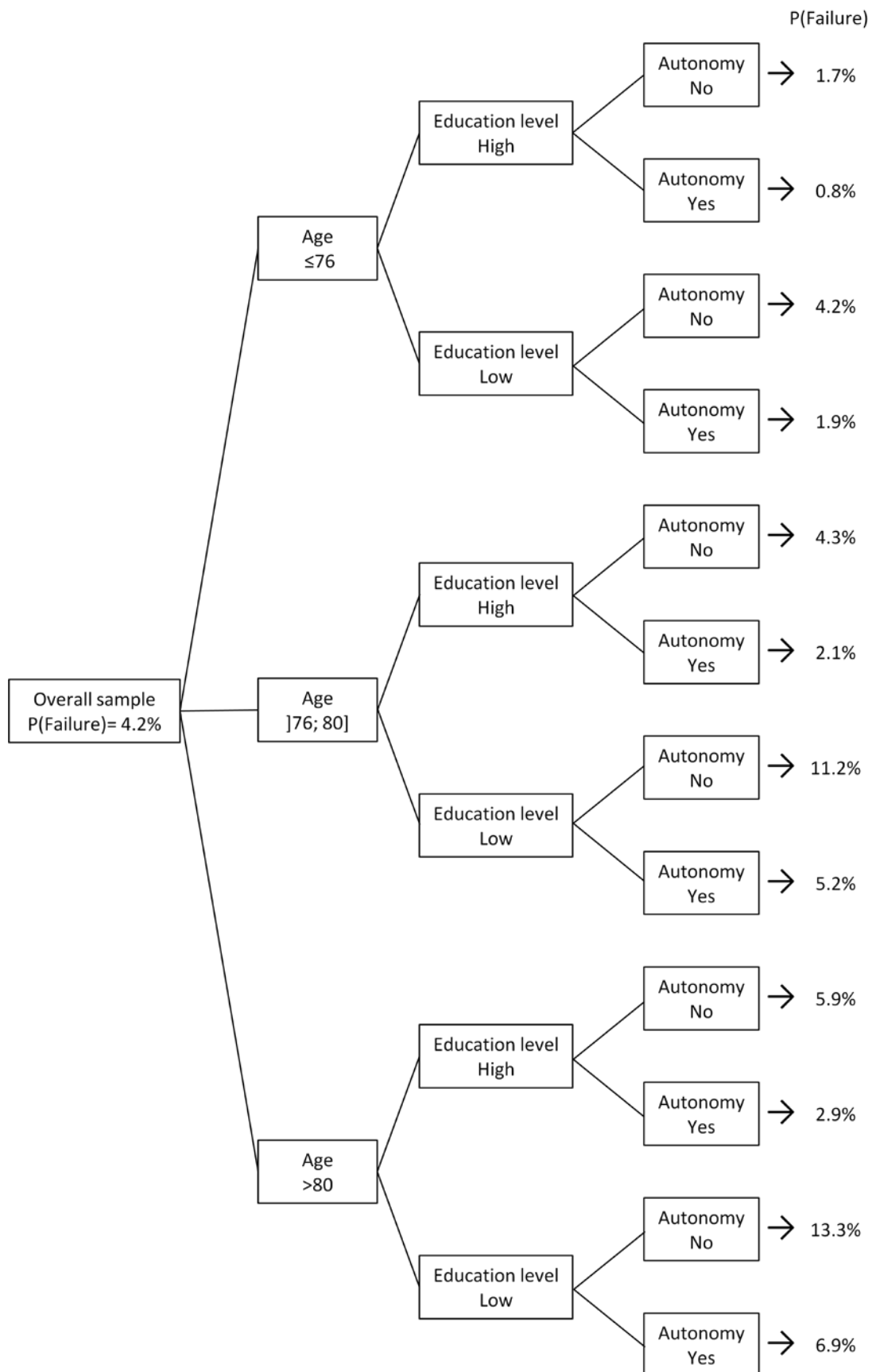
BMI, Body Mass Index; Education level, High 12 or more years of formal education, Low <12 years of formal education; MMSE score, Mini Mental State Examination score, High, ≥28, Moderate=]23; 28[, Low= ≤23; Depressive symptom, CESD total ≥17 for men and ≥23 for women (CESD= Center for Epidemiological Studies-Depression scale); Non-autonomous, according to Lawton scale

^aAge-and-sex adjusted logistic regression model

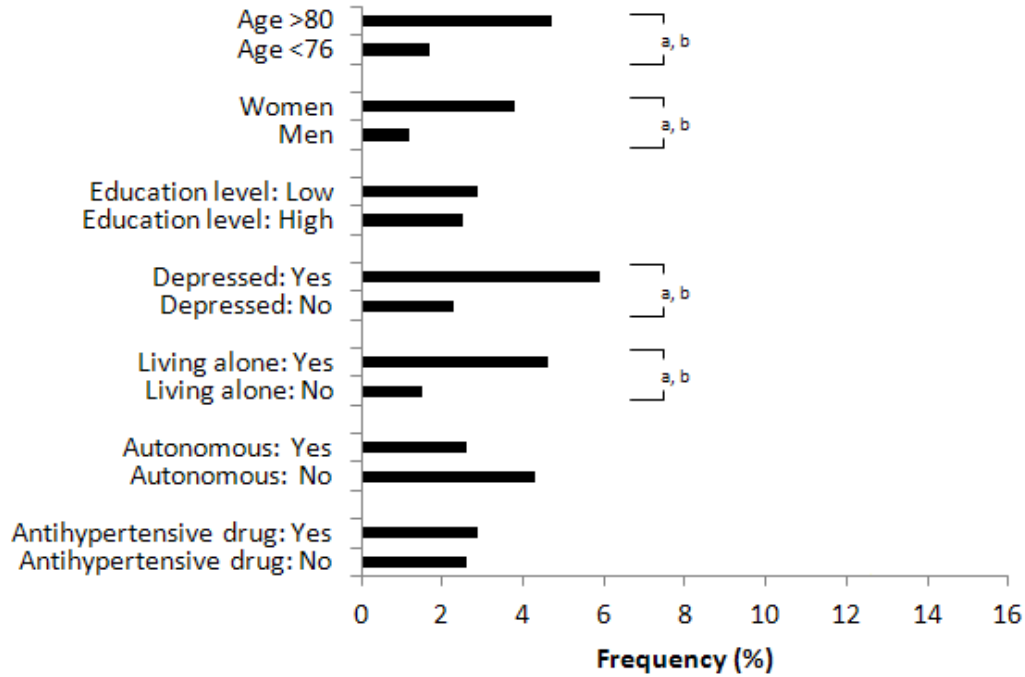
Table 3. Multivariable adjusted risk factors for HBPM failure

	OR	95% CI	<i>P</i> ^a
Age]76; 80] vs ≤76, years	2.7	1.3 - 5.9	0.01
Age >80 vs ≤76, years	3.6	1.7 - 7.7	0.001
Women	1.6	0.9 - 2.7	0.10
Low education level	2.2	1.2 - 4.1	0.01
MMSE score Moderate vs High	1.1	0.6 - 1.8	0.82
MMSE score Low vs High	1.8	0.8 - 3.9	0.14
Depressive symptom	1.4	0.8 - 2.6	0.28
Non-autonomous	1.9	1.1 - 3.4	0.03

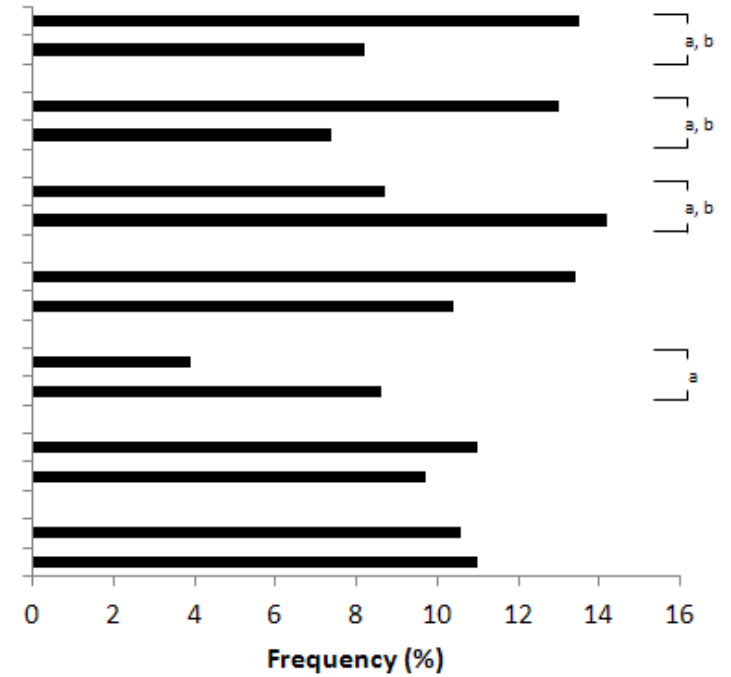
Low education level, less than 12 years of formal education; MMSE score, Mini Mental State Examination score, High: ≥28, Moderate:]23; 28], Low: ≤23; Depressive symptom, CESD total ≥17 for men and ≥23 for women (CESD= Center for Epidemiological Studies-Depression scale); Non-autonomous, according to Lawton scale
^aLogistic regression adjusted for age, sex, cognition level, depressive symptom, education level, and autonomy



Difficult to perform



Challenging



^a χ^2 test P value ≤ 0.01

^b Age-and-sex adjusted logistic regression P value ≤ 0.01

4. CARACTERISATION DE L'HYPERTENSION BLOUSE BLANCHE ET MASQUEE

4.1. Présentation du travail

Si l'HBB et l'HM ont été décrites dans des échantillons de sujets d'âge moyen, elles ont été peu caractérisées chez les personnes âgées. Des études de morbi-mortalité ont rapporté un risque CV sensiblement identique chez les hypertendus masqués et soutenus ; et supérieur mais non significativement différent des normotendus – bien que cela reste controversé – chez les hypertendus blouse blanche.^{25,70,142,160-162,218} L'absence d'études portant sur des échantillons de grande taille de sujets âgés en population générale et le mauvais pronostic démontré de l'HM et probable de l'HBB justifiaient la nécessité de disposer d'une estimation de la prévalence de ces deux types d'hypertension dans cette catégorie de la population. De plus, la caractérisation des facteurs et des profils associés à ces deux types d'hypertension semblait elle aussi essentielle afin de mieux comprendre l'augmentation du risque observée chez les hypertendus blouse et masqués.

Pour ces analyses, nous avons utilisé les tests du Chi-2, de l'analyse de variance ainsi que différents modèles de régression logistique.

Dans notre étude, la prévalence de l'HBB était de 13% dans l'échantillon total et de 22% parmi les sujets étant hypertendus au centre. Plus d'un sujet sur cinq serait donc considéré à tort comme hypertendu. Les analyses multivariées n'ont pas permis de mettre en évidence d'éventuelles associations entre l'HBB et les facteurs étudiés.

Nous avons choisi d'orienter notre publication sur l'HM qui est moins connue et a priori plus problématique que l'HBB en raison du haut risque CV qui lui est associé et du fait qu'elle n'est, par définition, pas dépistée lors des consultations médicales. Les précédentes études réalisées dans des populations plus jeunes ou sélectionnées donnent des résultats assez contrastés : la prévalence estimée de l'HM varierait de 8 à 20% et pourrait atteindre 50% chez les hypertendus traités.²⁶ Dans notre étude, la prévalence de l'HM était de 16% dans

l'échantillon total et de 41% parmi les personnes ayant une PA normale au centre. Sur cinq personnes apparemment normotendues au centre, deux seraient donc en réalité hypertendues. Nous retrouvons les mêmes facteurs associés à l'HM que ceux précédemment rapportés dans la littérature dans des populations plus jeunes. En effet, la prévalence de l'HM était beaucoup plus élevée chez les individus ayant une PA supérieure à 120 mm Hg au centre, les sujets plus âgés, les hommes, les sujets diabétiques et les personnes étant sous traitement antihypertenseur. Les hypertendus masqués correspondaient donc à des profils cumulant les facteurs de risques vasculaires. Par conséquent, nos résultats incitent fortement à évaluer la PA par automesure à domicile chez les personnes âgées.

Cette analyse a fait l'objet d'un article publié dans la revue *American Journal of Hypertension*.

4.2. Article

Masked Hypertension in the Elderly: Cross-Sectional Analysis of a Population-Based Sample

Cécilia Cacciolati^{1,2}, Olivier Hanon^{3,4}, Annick Alperovitch^{1,2}, Carole Dufouil^{1,2} and Christophe Tzourio^{1,2}

BACKGROUND

Masked hypertension (MHT), defined as normal blood pressure (BP) at office associated with high BP at home, has been shown to be associated with an increased risk of vascular events. However, MHT is poorly known in the elderly, although this age segment is at high risk of hypertension-related vascular events. Our objectives were to assess frequency and determinants of MHT in the elderly.

METHODS

We studied MHT in a community-based sample of 1,814 participants aged 75 years or older, whose office BP and home BP measurements (HBPM) were both taken with the same device (Omron M6; Omron Healthcare, Kyoto, Japan).

Hypertension was defined as a systolic BP (SBP) ≥ 140 mm Hg and/or a diastolic BP (DBP) ≥ 90 mm Hg for office BP, and SBP ≥ 135 mm Hg and/or DBP ≥ 85 mm Hg for HBPM.

RESULTS

Frequency of MHT was 16% in the overall sample and 41% in participants with a normal office BP. Multivariable analyses revealed that male subjects, >80 years of age, with diabetes, on antihypertensive medication, and with office SBP >120 mm Hg were independently associated with a higher risk of MHT.

CONCLUSION

MHT is frequent in the elderly and is associated with a high vascular profile. These results should encourage a more widespread use of home BP monitoring in this age segment.

Keywords: blood pressure; elderly; home blood pressure measurement; hypertension; masked hypertension; risk factors

American Journal of Hypertension, advance online publication 17 March 2011; doi:10.1038/ajh.2011.23

Masked hypertension (MHT), defined as a normal clinic or office blood pressure (BP) and an elevated home BP, has been shown to carry a doubling of the risk of vascular events.¹ Indeed, in a large cohort of treated hypertensive patients, those with MHT had a risk of cardiovascular events approaching those with hypertension both at office and home.¹ Moreover, a recent meta-analysis based on data from eight studies gave similar results.²

Several studies have assessed the frequency of MHT^{3–10} in various populations and settings. Yet, few results have been published in elderly persons, a segment of the population especially vulnerable to stroke, and none in a sample of the general population, the best target group to evaluate the actual extent of MHT. Few individuals in other age segments have used the same measuring device both at office and at home, even though doing so, as recommended, would limit this source of variability.¹¹

Our objective was therefore to assess the prevalence of MHT in a large community-based sample of elderly individuals using the same BP device at office and at home. We also analyzed the characteristics of patients with MHT in order to identify the risk factors associated with it.

METHODS

Study sample. The participants of this study were included in the Three-City Study (3C), a cohort study, whose aim is to evaluate the risk of dementia attributable to vascular factors. Study design and entry criteria for the 3C Study have been published in detail elsewhere.¹² To summarize, participants were recruited in three French cities (Bordeaux, Montpellier, and Dijon) between 1999 and 2000. The study population was randomly selected from the electoral rolls of each city. To be eligible for the study, subjects were required to be 65 years or older and noninstitutionalized. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the University Hospital of Kremlin-Bicêtre and each participant signed an informed consent.

The 3C population at the Dijon center was asked to submit to a home BP measurement (HBPM) during the fifth follow-up exam, and 1,814 agreed to participate (participation rate = 87%). Nonparticipants were older (mean difference 1.5 years, $P < 0.0001$), more frequently had a low education level ($P = 0.002$) and lower cognitive function assessed by MMSE (Mini-Mental State Examination) (mean difference 0.6, $P < 0.0001$) (data not shown).

BP measurements

Office BP measurement: BP was measured at the study center by trained lay interviewers, after the subject had at least 5 min of rest in a seated position, with an appropriately sized cuff placed on the left arm, using a validated digital electronic

¹INSERM, U708, Paris, France; ²UPMC University Paris, Paris, France; ³University Paris Descartes, Paris, France; ⁴Department of Geriatrics, Broca Hospital, Paris, France. Correspondence: Christophe Tzourio (christophe.tzourio@inserm.fr)

Received 8 October 2010; first decision 7 November 2010; accepted 20 January 2011

© 2011 American Journal of Hypertension, Ltd.

tensiometer (Omron M6, Omron Healthcare, Kyoto, Japan).¹³ BP was measured three times at 2 min intervals, at the beginning of the interview and before cognitive testing. During this same visit, participants were given instructions on how to measure their own BP. They were given one supervised demonstration and assigned the same device (Omron M6) for use at home. A booklet with simplified instructions and a logbook to record their BP measures were also provided.

Among the 1,814 participants, office BP measure as described above was obtained from 1,499 of them in a seated position and 315 in supine position. We performed sensitivity analyses with and without the 315 patients' data, and as similar results were in both cases, we decided to keep them for all analyses.

Home BP measurement: Following the same protocol and with the same device, participants were asked to measure their home BP six times per day (3× in the morning and 3× in the evening) for three consecutive days within 2 weeks following the visit at the study center. They were instructed to measure their BP in the morning <1 h after awakening and before taking any drug. Evening measures had to be performed close to bedtime. Patients were asked to record all BP readings in their logbook, the study team assessed the reliability of the records of self-measured BP values^{11,14} by comparing the values registered in the device's memory with those reported in the participants' logbooks.

As for previous studies, HBPM was considered successful when at least 12 measures out of the 18 were properly performed, that is, when the values recorded in the device matched those in the logbook.^{15,16} HBPM success rate was 96% ($n = 1,737$), and 94% (1,708) of participants properly carried out all 18 measures. Office BP measurement was missing for five subjects.

Definition of high BP and hypertension. Mean BP was calculated taking into account all values measured. High office BP was defined as a mean systolic BP (SBP) ≥ 140 mm Hg or a mean diastolic BP (DBP) ≥ 90 mm Hg.^{17,18} High home BP was defined as a SBP ≥ 130 –135 mm Hg or a DBP ≥ 85 mm Hg.¹⁸ Subjects were classified hypertensive when both office and home BPs were high. They were classified normotensive when both office BP and home BPs were normal. Subjects with normal office BP and high home BP were defined as having MHT.¹⁸ Among the 1,733 subjects whose home and office BP measurement were both measured, 690 (40%) had a normal office BP (office SBP <140 mm Hg and office DBP <90 mm Hg); most of the analyses were performed on this working sample (Figure 1).

Other data and measurements. Demographic and socioeconomic characteristics, including age, sex, education, occupation, and income level, as well as medical history were

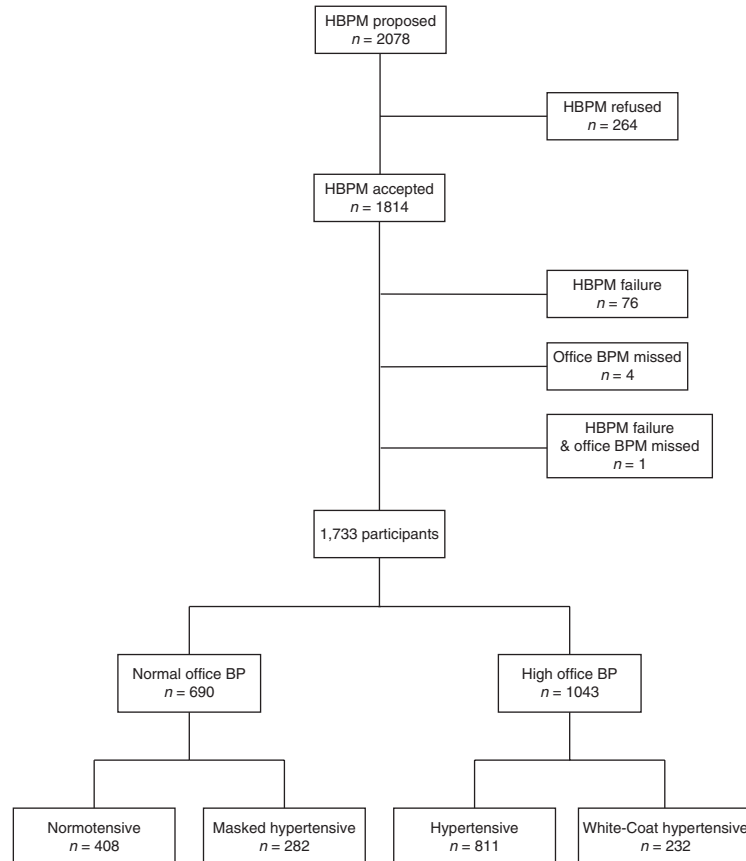


Figure 1 | Study flow diagram. BP, blood pressure; BPM, blood pressure measurement; HBPM, home blood pressure measurement.

recorded. Two educational levels were defined: High (12 or more years of formal education) and Low (<12 years of formal education). All prescribed drugs taken during the preceding month were recorded. To avoid under-reporting, participants were asked to show all their medical prescriptions and drug packages. The trade names of all drugs were recorded. Drug names were coded according to the Anatomic Therapeutic Chemical classification recommended by the World Health Organization.¹⁹ Use of antihypertensive drugs was classified according to the number and the type of antihypertensive drugs taken (diuretics, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, among others).²⁰ The total number of medications and the use of psychotropic drugs were also recorded in this study. Data on past and present tobacco consumption were collected. Participants were classified as nonsmokers if they had never smoked or if they had stopped smoking at least last 6 months prior to study entry. Blood samples were collected and assayed for fasting cholesterol, triglycerides, and glucose levels. Diabetes mellitus was defined as either a current intake of glucose-lowering drugs or a fasting glycemia ≥ 7 mmol/l. Hypercholesterolemia was defined as either a current use of lipid-lowering therapy or a fasting total cholesterol ≥ 6.2 mmol/l.

Participants were classified as having a history of cardiovascular events if they had experienced a past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery.

Height, weight, and arm circumference were measured. Body mass index (BMI) was computed as the weight divided by the square of the height and obesity was defined as a BMI ≥ 30 kg/m².

Physical activity was defined as a summed score evaluating daily activities and usual activities. The test scores ranges from 0 to 49, higher scores indicating higher level of activity. Two groups were defined using the median. Subjects with a lower score than the median were classified as having a “low degree of activity” and those with a higher score than the median were classified as having a “high degree of activity.”

Cognition level was assessed with the MMSE which is a summed score evaluating various dimensions of cognition (memory, calculation, orientation in space and time, language, and word recognition). Test scores range from 0 to 30; higher scores indicating better cognitive status.

Depression was assessed with the Center for the Epidemiologic Study-Depression (CES-D) scale. This scale, a 20-item self-administered instrument that provides total scores ranging from 0 to 60²¹ has been validated for use in studies that include elderly individuals.^{22–24} The CES-D rates the frequency of reported depressive symptoms experienced in the past week. The CES-D scores were considered dichotomously (yes/no) using recommended cutoff values. Clinically significant depressive symptoms were defined as CES-D scores of 17 or greater in men and 23 or greater in women.²⁴

Statistical analysis. Among those with normal office BP, we first compared baseline characteristics of those with a nor-

mal home BP (normotensive) and those with a high home BP (masked hypertensive) using χ^2 test for categorical variables and analysis of variance for continuous variables.

Frequency of MHT was estimated in the whole sample and among those with a normal office BP. These analyses carried out using the two high home BP thresholds defined by the European Society of Hypertension (ESH)¹⁸ (SBP ≥ 135 mm Hg or DBP ≥ 85 mm Hg; and, SBP ≥ 130 mm Hg or DBP ≥ 85 mm Hg).

Frequency of MHT was also estimated and compared in strata of age, sex, office SBP level, diabetes, BMI, and intake of antihypertensive medication. We tested differences of MHT prevalence across these strata, and we estimated the risk of MHT using a logistic regression model adjusted for age and sex. Three age groups were used based on tertiles: ≤ 76 years, 76–80 years, and > 80 years.

For the purpose of determining the factors associated with MHT, we used multivariable logistic regression analysis. Model 1 was a simple age and sex adjusted model. In model 2 we added variables that were found to be associated with the risk of MHT in univariate analyses (age, sex, BMI, office SBP, diabetes, and BP-lowering medication). These analyses were performed in the whole sample.

We also performed multivariable analyses in the participants treated and not treated with antihypertensive medication.

Statistical analyses were performed using SAS statistical software version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC). A *P* value of < 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Frequency of MHT and sample description

Using the usual threshold to define high home BP (SBP ≥ 135 mm Hg and/or DBP ≥ 85 mm Hg), we found that the frequency of MHT was 16% in the overall sample and 41% in participants with a normal office BP (Figure 1). Using the alternative SBP cutoff value suggested by ESH¹⁸ to define high home BP (SBP ≥ 130 mm Hg and/or DBP ≥ 85 mm Hg), the frequency of MHT was 23% (404/1,733) in the entire sample and 59% (404/690) among participants with a normal office BP.

In Table 1, participants with MHT are compared to normotensive participants. Compared to normotensives, participants with MHT were more frequently males, were older, had a higher BMI and a higher office SBP (+3.7 mm Hg). They were more frequently diabetic, and more frequently on antihypertensive drugs (64% vs. 47%) (Table 1). No difference was found between these two groups for cardiovascular events history, smoking status, hypercholesterolemia, education level, and depressive symptoms. Similarly, no difference was found regarding income level, amount of physical activity, and alcohol consumption (data not shown).

Factors associated with a higher frequency of MHT

Table 2 displays the frequency of MHT in different variables, as well as the sex and age-adjusted odds ratios (OR). MHT frequency increased with age and was the highest in partici-

Table 1 | Baseline characteristics of the sample overall and by home BP status

	Normal office BP participants			P ^a
	Total (N = 690)	Normotensive (normal HBP) (N = 408)	Masked HT (high HBP) (N = 282)	
Age, mean (s.d.), years	78.8 (3.9)	78.3 (3.7)	79.6 (4.0)	<0.0001
Age >80 years, % (n)	31.7 (218)	25.6 (104)	40.4 (114)	<0.001
Male, % (n)	35.1 (242)	31.1 (127)	40.8 (115)	0.009
Mean office SBP (s.d.), mm Hg	127.4 (9.2)	125.9 (9.8)	129.6 (8.0)	<0.0001
Mean office DBP (s.d.), mm Hg	69.8 (7.7)	70.0 (7.3)	69.4 (8.2)	0.34
Mean home SBP (s.d.), mm Hg	133.2 (14.1)	123.9 (8.0)	146.6 (9.4)	<0.0001
Mean home DBP (s.d.), mm Hg	70.9 (7.7)	68.0 (6.3)	75.1 (7.8)	<0.0001
<i>Office SBP, mm Hg, % (n)</i>				
<120	19.3 (133)	25.5 (104)	10.3 (29)	<0.0001
120–129	29.9 (206)	29.4 (120)	30.5 (86)	
130–139	50.9 (351)	45.1 (184)	59.2 (167)	
BMI, mean (s.d.), kg/m ²	25.2 (3.7)	24.9 (3.8)	25.6 (3.6)	0.02
Obesity, % (n)	9.7 (67)	9.3 (38)	10.3 (29)	0.02
Cardiovascular events, % (n)	3.9 (27)	3.7 (15)	4.3 (12)	0.71
Diabetes, % (n)	6.1 (41)	3.5 (14)	9.7 (27)	<0.001
Hypercholesterolemia, % (n)	37.4 (257)	35.5 (144)	40.1 (113)	0.19
Depressive symptoms, % (n)	12.7 (87)	11.8 (48)	13.9 (39)	0.42
High education level, % (n)	39.1 (270)	41.2 (168)	36.2 (102)	0.19
BP lowering medication, % (n)	53.6 (369)	46.6 (189)	63.8 (180)	<0.0001
<i>Tobacco consumption, % (n)</i>				
Non smoker	61.8 (425)	61.8 (251)	61.7 (174)	0.96
Past smoker	35.2 (242)	35.0 (142)	35.5 (100)	
Current smoker	3.1 (21)	3.2 (13)	2.8 (8)	
MMSE score, mean (s.d.)	27.2 (2.2)	27.4 (2.3)	27.0 (2.0)	0.04

Obesity, BMI ≥ 30 kg/m²; Cardiovascular events, past history of either stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery; Diabetes, blood sugar ≥ 7 mmol/l or hypoglycemic medication; Hypercholesterolemia, cholesterol ≥ 6.2 mmol/l or hypocholesterolemic medication; Depressive symptom, CES-D total ≥ 17 for men and ≥ 23 for women; High education level, 12 or more years of formal education.

BMI, body mass index; BP, blood pressure; CES-D, Center for Epidemiological Studies-Depression scale; DBP, diastolic blood pressure; HBP, home blood pressure; HT, hypertensive; MMSE score, Mini Mental State Examination score; SBP, systolic blood pressure.

^aP value compares difference between normotensive and masked hypertensive using Pearson test with categorical variables and variance analysis with continuous variables.

pants older than 80 years of age (52%). This translated into a more than doubling of the risk of MHT in this age category (OR = 2.2; 95% confidence interval (CI) = 1.5–3.2). Male sex and a BMI ≥ 25 kg/m² were associated with an increased frequency of MHT. Frequency of MHT increased sharply with the level of office SBP ranging from 22% among those with a SBP <120 mm Hg to 48% among those with a SBP ≥ 130 mm Hg. Related to this observation, there was a tripling of risk of MHT in this last category compared to the first (OR_{SBP ≥ 130} = 3.1; 95%CI = 1.9–4.9). Participants with diabetes and those taking antihypertensive drugs had a doubling of the risk of MHT.

Using multivariable adjusted logistic regression in subjects with normal office BP (model 2), five variables remained independently associated with a higher frequency of MHT: age >80 years, male sex, office SBP ≥ 120 mm Hg, diabetes, and antihypertensive medication (Table 2). Figure 2 shows the level of these independent risk factors of MHT according to antihypertensive

treatment. Overall, there was no significant difference of risk pattern in those treated with antihypertensive drug and in those not treated. In both strata, the variable of age >80 years, male sex, and office SBP ≥ 120 mm Hg were independently associated with an increased risk of MHT. However, these associations appeared stronger in participants not treated for hypertension.

Further adjustments on for tobacco and alcohol consumption, physical activity, and anxiety did not change alter the main results (data not shown).

We performed the same analyses using the second cutoff value to define high home BP (130/85 mm Hg) and found that factors associated with MHT were the same. Renal function was not associated with MHT (data not shown).

DISCUSSION

In this large sample of elderly individuals 75 years of age and older drawn from the general population, we found that 41%

Table 2 | Frequency and factors associated with masked hypertension

Variable	Frequency of MHT	P ^c	Model 1 ^a			Model 2 ^b		
	% (n)		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<i>Age, years</i>								
≤76	33.7 (84)	<0.001	1	—		1	—	
[76; 80]	37.8 (84)		1.2	0.8–1.8	0.31	1.1	0.8–1.7	0.53
>80	52.1 (114)		2.2	1.5–3.2	<0.0001	2.0	1.3–3.0	<0.001
<i>Gender</i>								
Female	37.3 (167)	0.009	1	—		1	—	
Male	47.5 (115)		1.6	1.1–2.1	0.008	1.4	1.0–2.0	0.05
<i>SBP office, mm Hg</i>								
<120	21.8 (29)	<0.0001	1	—		1	—	
[120; 130]	41.7 (86)		2.6	1.6–4.3	<0.001	2.7	1.6–4.5	<0.001
[130; 140]	47.6 (167)		3.1	1.9–4.9	<0.0001	3.1	1.9–5.0	<0.0001
<i>BMI, kg/m²</i>								
Normal <25	36.0 (134)	0.02	1	—		1	—	
Overweight [25; 30]	47.4 (119)		1.5	1.1–2.1	0.02	1.3	0.9–1.9	0.14
Obesity ≥30	43.3 (29)		1.5	0.9–2.5	0.16	1.0	0.6–1.8	0.93
<i>Diabetes</i>								
No	39.7 (252)	<0.001	1	—		1	—	
Yes	65.9 (27)		2.9	1.5–5.7	0.002	2.1	1.1–4.3	0.04
<i>BP lowering medication</i>								
No	32.0 (102)	<0.0001	1	—		1	—	
Yes	48.8 (180)		1.9	1.4–2.6	<0.0001	1.8	1.3–2.5	<0.001

Diabetes, blood sugar ≥7mmol/l or hypoglycemic medication.
 BP, blood pressure; BMI, body mass index; CI, confidence interval; MHT, mask hypertension; OR, odds ratio; SBP, systolic blood pressure.
^aAge and sex adjusted model. ^bMultivariable (age, sex, SBP, BMI, diabetes, BP lowering drug) adjusted model. ^cUnadjusted χ^2 P value.

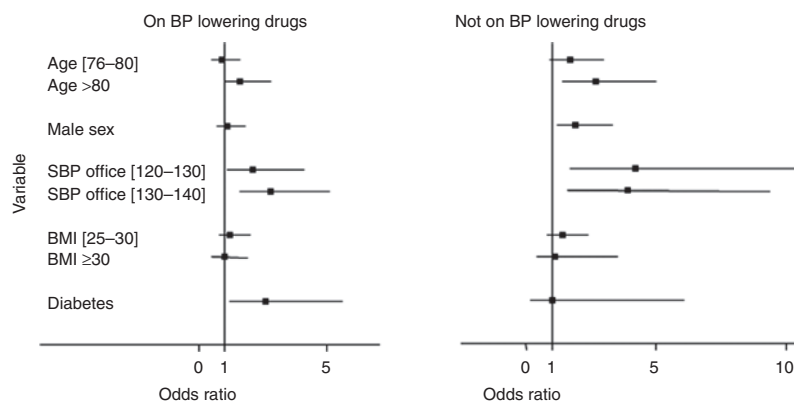


Figure 2 | Factors associated with masked hypertension by antihypertensive medication consumption status. BP, blood pressure; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure.

of individuals with a seemingly normal office BP had indeed a high home BP and were thus classified as MHT.

So far, few studies have estimated the frequency of MHT in elderly individuals and no studies have done so in the general population.²⁵ Two studies, SHEAF¹ and J-HOME²⁶, which were performed in elderly hypertensive patients, also found a high frequency of MHT among patients with normal office BP (40% for the SHEAF study and 55% for the J-HOME study).

In our study, the frequency of MHT in the restricted sample of participants taking antihypertensive treatment was 49%, an estimate that is consistent with these previous studies mentioned. However, even among participants without antihypertensive treatment, roughly one third (32%) had MHT. In another study performed in individuals ≥40 years in the general population, MHT frequency was 17% in the whole sample and 23% among those with a normal office BP.²⁷ These estimates are lower than

in our sample but are nevertheless consistent as we found that age is associated with a higher risk of MHT. Consistent frequencies were also found in a sample of 282 untreated Japanese men (frequency of MHT = 37% among those with a normal office BP)²⁸ and in a group of 602 elderly individuals, also not receiving antihypertensive treatment (frequency of MHT 30% among those with a normal office BP).²⁹

Regarding factors associated with MHT, office SBP was one of the factors most strongly related to the risk of MHT. This was expected, as participants with office SBP values close to the 140 mm Hg threshold are more likely to have a home SBP over surpassing this threshold by the simple play of variability. Overall, the age-related deterioration of the baroreflex and the increased BP variability may partly explain the high frequency of MHT observed in this sample of elderly individuals.³⁰

Apart from a high office SBP, other factors independently associated with MHT were older age, male sex, diabetes, and antihypertensive medication. As these variables are well-known to be associated with an increased risk of vascular events, participants with MHT have therefore a profile of higher vascular risk. Previous studies performed in younger individuals with hypertension also reported an association between MHT and age, male sex, antihypertensive treatment, diabetes, cholesterol level, BMI and waist circumference^{25,26,31–34} although not consistently.³⁵ This pattern could at least partly explain why MHT has been shown to carry a risk of vascular events similar to hypertension.¹

The strengths of our study lie in the large sample size, the community-based setting, and the age range of our participants, variables that have been previously little-examined. We notably used the same automatic electronic device for both office and home measurements, thus limiting the variability induced by the use of different devices.

Some limitations should also be taken into account. Compared with the general population of the same age, the 3C-Dijon-HBPM study participants have higher education and socioeconomic levels, and they are overall healthier. We cannot exclude the fact that our participant selection criteria may have an impact on the frequency of MHT, which may be actually higher in a truly representative sample. Furthermore, HBPMs in the evening were performed close to bedtime, rather than before dinner.³⁶ This timing could have affected evening home BP and resulting MHT frequency. However, they were no major differences observed in MHT frequency based strictly on morning BP measurements (18% in the whole sample, 46% in those with a normal office BP), or based strictly on evening BP measurements (15% and 39%). This suggests that this measurement bias may have a very limited impact, if any. Because of the cross-sectional nature of our study, we cannot infer causality from the associations observed. Cross-sectional analyses are exposed to biases such as temporal bias, as we do not know which came first, diabetes or MHT. Or there may be incidence-prevalence bias, since those with a higher prevalence of MHT might survive better with MHT, not those necessarily a higher incidence of MHT, and this distinction thus limits the interpretation on causality.

Overall, these data suggest that MHT is frequent in elderly individuals in the general population, and that this particular form of hypertension is therefore probably underdiagnosed in elderly individuals during their routine medical exam. Indeed, out of five subjects apparently normotensive during medical consultation, two were actually hypertensive. These results should encourage the widespread use of HBPM among elderly individuals.

Acknowledgments: The Haute Autorité de Santé (HAS) and the Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) funded the present sub-study on HBPM. The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The results of this study were presented orally at the congress of the European Society of Hypertension held on 21 June 2010; Oslo, Norway.

Disclosure: Dr Tzourio serves on the editorial advisory board of *Neuroepidemiology*, *Journal of Hypertension*, and *Journal of Alzheimer's disease*. He has received investigator-initiated research funding from the French National Research Agency (ANR) and the Fondation Plan Alzheimer for the 3C study. He has also received fees from Merck Sharp & Dohme, ABBOTT, Servier, and the Fondation Plan Alzheimer for participating in scientific committees. The other authors have nothing to disclose.

- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342–1349.
- Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24:52–58.
- Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Hashimoto T, Harasawa T, Aono Y, Otani H, Tanaka K, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007; 25:321–327.
- Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Espinosa-García J, Pozuelos-Estrada J, Molina-Martínez LM, Pérez-Castán JF, Ríos-Rivera J, Valiente-Rubio JI, Gómez-de-la-Cámara A, Rodríguez-Pascual N. Level of blood pressure control in a hypertensive population when measurements are performed outside the clinical setting. *Cardiol J* 2009; 16:57–67.
- Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24:2365–2370.
- Mallion JM, Genes N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Bobrie G, Chatellier G. Detection of masked hypertension by home blood pressure measurement: is the number of measurements an important issue? *Blood Press Monit* 2004; 9:301–305.
- Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, Chaplin W, Spruill TM, Albanese GM, Eguchi K, Burg M, Gerin W. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med* 2008; 168:2459–2465.
- Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26:1715–1725.
- Larkin KT, Schauss SL, Elnicki DM, Goodie JL. Detecting white coat and reverse white coat effects in clinic settings using measures of blood pressure habituation in the clinic and patient self-monitoring of blood pressure. *J Hum Hypertens* 2007; 21:516–524.
- Poncelet P, Clerson P, Ribstein J, Bassous M, Scart Gres C. [Is masked hypertension an artefact due to the blood pressure measurement method and threshold effects?]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98:751–756.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505–1526.
- Alperovitch A. Vascular factors and risk of dementia: Design of the three-city study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22:316–325.

13. Altunkan S, Iliman N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in elderly patients. *Blood Press Monit* 2008; 13:117–122.
14. 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; 11:1413–1417.
15. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998; 16:725–731.
16. Ragot S, Genès N, Vaur L, Herpin D. Comparison of three blood pressure measurement methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: feasibility, agreement, and reproducibility of blood pressure response. *Am J Hypertens* 2000; 13:632–639.
17. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, Adiyaman A, Dechering DG, Kuznetsova T, Thien T, de Leeuw P, Imai Y, O'Brien E, Parati G. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit* 2008; 13:352–365.
18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751–1762.
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010, Oslo 2009. <<http://www.whocc.no/filearchive/publications/2010guidelines.pdf>> (2010).
20. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Ducimetière P, Alpeirovitch A, Tzourio C; 3C Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens* 2006; 24:51–58.
21. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977.
22. Berkman LF, Berkman CS, Kasl S, Freeman DH Jr, Leo L, Ostfeld AM, Cornoni-Huntley J, Brody JA. Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *Am J Epidemiol* 1986; 124:372–388.
23. Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord* 1995; 36:65–75.
24. Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetière P, Hanon O, Ritchie K, Dartigues JF, Alpeirovitch A, Tzourio C. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens* 2008; 26:1765–1772.
25. Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Oikawa T, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. *J Hypertens* 2005; 23:1653–1660.
26. Trudel X, Brisson C, Larocque B, Milot A. Masked hypertension: different blood pressure measurement methodology and risk factors in a working population. *J Hypertens* 2009; 27:1560–1567.
27. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:508–515.
28. Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Shimada K, Kario K. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 2007; 20:385–391.
29. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andrén B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107:1297–1302.
30. Viera AJ, Hinderliter AL, Kshirsagar AV, Fine J, Dominik R. Reproducibility of masked hypertension in adults with untreated borderline office blood pressure: comparison of ambulatory and home monitoring. *Am J Hypertens* 2010; 23:1190–1197.
31. Asayama K, Sato A, Ohkubo T, Mimura A, Hayashi K, Kikuya M, Yasui D, Kanno A, Hara A, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. The association between masked hypertension and waist circumference as an obesity-related anthropometric index for metabolic syndrome: the Ohasama study. *Hypertens Res* 2009; 32:438–443.
32. Verberk WJ, Kessels AG, de Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21:969–975.
33. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24:2365–2370.
34. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment. *Am J Hypertens* 2010; 23:941–948.
35. Bombelli M, Sega R, Facchetti R, Corrao G, Polo Friz H, Vertemati AM, Sanvito R, Banfi E, Carugo S, Primitz L, Mancia G. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure (‘reversed white coat’ condition) in a general population. *J Hypertens* 2005; 23:513–520.
36. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waerber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24:779–785.

**5. RISQUE D'HYPERTENSION SOUTENUE
CHEZ LES HYPERTENDUS BLOUSE
BLANCHE ET MASQUES**

5.1. Présentation du travail

Dans l'étude précédente, nous avons montré que les prévalences de l'HBB et de l'HM étaient élevées, respectivement 13% et 16% ; le diagnostic tensionnel basé sur la mesure au centre serait donc erroné dans près de 30% des cas. L'HBB et l'HM, étant définies grâce à la comparaison des valeurs de PA obtenues au sein et en dehors du cabinet médical, peuvent sembler artificielles. Bien que l'anxiété induite par le contexte médical soit communément admise, l'absence de preuves claires attestant de la dangerosité de l'HBB et l'hypothèse débattue selon laquelle l'HM serait la conséquence d'un phénomène statistique lié à la variabilité de la PA conduisant à ne pas détecter l'HTA remettent en cause l'existence réelle de ces deux types d'hypertension.¹²² Les risques liés à ces deux types d'hypertension sont encore mal connus chez les personnes âgées, et notamment le risque de développer une hypertension soutenue. Bien que cela ait été traité chez des sujets jeunes ou d'âge moyen^{123,148,208}, aucune étude de grande trille n'avait précédemment abordé cette question chez les personnes âgées en population générale. Dans ce contexte, il était important d'étudier le devenir des hypertendus blouse blanche et masqués, et plus particulièrement, leur risque d'hypertension soutenue. Nous nous sommes donc intéressés au risque de développer une hypertension soutenue à court-terme parmi des individus âgés souffrant d'HBB ou d'HM. En effet, l'existence d'un risque d'hypertension soutenue plus élevé chez les hypertendus blouse blanche et masqués soulignerait une nouvelle fois la précaution nécessaire dans la prise en charge de ces deux types d'hypertension, et amènerait à reconsidérer l'hypothèse selon laquelle l'HBB et l'HM seraient uniquement des phénomènes aléatoires partiellement liés à la variabilité de la PA.

Le niveau tensionnel a été évalué en utilisant le même appareil et en suivant le même protocole, à l'inclusion et au suivi à un an. Les sujets ayant une hypertension soutenue à l'inclusion ont été exclus de ces analyses. Le groupe de référence était constitué des individus normotendus lors de la première évaluation. Les analyses ont été réalisées dans l'échantillon total puis stratifiées sur la prise de traitement antihypertenseur.

Nos résultats ont montré que près d'un hypertendu blouse blanche sur huit souffrait d'hypertension soutenue un an plus tard. Plus d'un hypertendu masqué sur quatre était hypertendu soutenu à un an. Cela se traduisait par un risque d'être hypertendu soutenu trois fois plus élevé parmi les individus souffrant d'HBB et sept fois plus élevé parmi ceux souffrant d'HM que chez les normotendus. Chez les hypertendus blouse blanche et masqués, le principal facteur prédictif du développement d'une hypertension soutenue à un an était le niveau de PA mesuré à domicile lors de l'examen d'inclusion : plus il était élevé, plus le risque de développer une hypertension soutenue était important.

Nos résultats apportent un nouvel argument en faveur de la gravité de l'HBB et de l'HM. Ils soulignent une nouvelle fois l'importance d'évaluer le niveau tensionnel par automesure à domicile chez les personnes âgées.

L'ensemble de ce travail est décrit dans un article soumis pour révisions dans la revue *Journal of Hypertension*.

5.2. Article

**INCREASED SHORT-TERM RISK OF SUSTAINED HYPERTENSION IN
ELDERLY INDIVIDUALS WITH WHITE-COAT OR MASKED
HYPERTENSION: RESULTS FROM THE 3C-HBPM COHORT**

Cécilia Cacciolati, MSc^{a,b}; Olivier Hanon, MD, PhD^{c,d};

Carole Dufouil, PhD^{a,e}; Annick Alperovitch, MD, PhD^{a,b}; Christophe Tzourio, MD,

PhD^{a,e}

^a INSERM, Neuroepidemiology U708, F-33000, Bordeaux, France

^b UPMC Univ Paris 06, F-75005, Paris, France

^c University Paris Descartes, Paris 75006, France

^d Department of Geriatrics, Broca Hospital, Paris, France

^e Univ. Bordeaux, U708, F-33000 Bordeaux, France

Running head: Risk of Sustained Hypertension in Elderly

Correspondence to:

Pr. Christophe Tzourio

Université Bordeaux Segalen

146 rue Léo Saignat – Case 11

33076 Bordeaux cedex

France

Phone: +33557571569

Fax : +33142162541

Email: christophe.tzourio@u-bordeaux2.fr

INTRODUCTION

The use of home and office blood pressure measurements identified two new categories of hypertension: white-coat hypertension (WCHT) and masked hypertension (MHT).[1] Results from previous studies regarding the risk of end organ damage in subjects with these categories of hypertension compared to normotensives subjects are conflicting.[2-8] A recent meta-analysis reported that individuals with WCHT had an increased, although not statistically significant, risk of cardiovascular events compared with those with normotension[9]; whereas, individuals with MHT had a similar risk of those with sustained hypertension defined as hypertension at office and at home and which is known to have a poor cardiovascular prognosis.[10]

Elderly individuals are particularly exposed to the risk of hypertension-related diseases such as stroke, heart failure, coronary artery disease and renal failure. Therefore, it is important to estimate the risk of sustained hypertension for elderly individuals with WCHT or MHT. Yet, few results have been published in the elderly, a segment of population with high cardiovascular risk.

The main objective of this study was to evaluate the one-year risk of developing sustained hypertension in individuals with white-coat or masked hypertension in a large population-based sample of elderly individuals.

METHODS

Study sample

The participants of the present study were part of the Three-City Study (3C), a population-based cohort in the elderly. To summarize, individuals 65 years or older were randomly selected from the electoral rolls between 1999 and 2000.[11] The study

protocol was approved by the Ethics Committee of Kremlin-Bicêtre University Hospital, and each participant signed an informed consent form.

During the fifth follow-up exam, we performed an ancillary study of home blood pressure measurement (HBPM) in 1,814 participants aged 73 years or more who were reassessed with the same protocol one year later. The study design and entry criteria for the 3C-HBPM Study have been published in detail elsewhere.[11,12]

Among the 1,814 participants, only 175 refused to participate in the second evaluation at one-year, resulting in a 96.5% acceptance rate for follow-up (Figure 1). However, 21 participants died during follow-up and office or home blood pressure values were missing for 81 subjects at baseline and 48 subjects at the one-year examination. Therefore, the working sample of participants with complete evaluation of home and office blood pressure at both baseline and one-year comprised 1,481 individuals, or 81.6% of the initial sample (Figure 1).

Participants who did not have a complete evaluation were older (mean difference = 2.1 years, $P < 0.0001$), more frequently depressed (19% vs. 11%, $P < 0.0001$) and had lower cognitive function assessed with the Mini-Mental State Examination (mean difference = 0.6, $P < 0.0001$) compared to those in the working sample. Home and office blood pressure levels did not differ between these two groups. As described later, sensitivity analyses were performed to estimate the impact of these missing data on the results.

Blood pressure measurements

Office blood pressure measurement

Blood pressure was measured at the study center at baseline and one-year by trained lay interviewers with an adaptable sized cuff placed on the left arm, using a validated

digital electronic tensiometer (OMRON M6 Simple, OMRON Healthcare Co., Kyoto, Japan).[13] After the subject rested at least five minutes in a seated position, blood pressure was measured three times at 2 minute intervals, at the beginning of the interview and before any cognitive testing.

Home blood pressure measurement

HBPM was performed at baseline and one-year, following the same protocol than for office measurement. Participants were given instructions for self-measurement of BP and had one individually supervised demonstration with the same device. They were also given a booklet with simplified instructions and a logbook to record their blood pressure measures. Participants were asked to measure their home blood pressure with the same device (OMRON M6) six times per day (3X in the morning and 3X in the evening) for three consecutive days within two weeks following each visit at the study center. They were asked to measure their blood pressure in the morning less than one hour after awakening and before taking any drugs. Evening measures had to be performed close to bedtime. Patients were asked to record all blood pressure readings in their logbook.

HBPM was considered successful when at least 12 measures out of 18 were performed correctly.[14,15]

Definition of high blood pressure and categories of hypertension

Blood pressure values were estimated as the mean of all values measured whether, at the office or home. Pulse pressure was calculated by subtracting DBP from SBP. Thresholds of high blood pressure were defined according to the European Society of Hypertension recommendations: high blood pressure at the office was defined as a mean

SBP \geq 140 mm Hg and/or a mean DBP \geq 90 mm Hg (normal blood pressure at the office was SBP<140 and DBP<90) and high blood pressure at home was defined as a SBP \geq 135 mm Hg and/or a DBP \geq 85 mm Hg (normal blood pressure at home was SBP<135 and DBP<85).[16,17] Subjects were then classified into four categories: 1) Normotension: normal blood pressure at the office and home; 2) WCHT: high blood pressure at the office and normal blood pressure at home; 3) MHT: normal blood pressure at the office and high blood pressure at home; and 4) Sustained hypertension: high blood pressure at the office and home.[17] Baseline blood pressure status diagnosis were defined using baseline blood pressure measurements, and one-year diagnosis with the values measured at one-year.

Other measurements

Sociodemographic and medical data were collected during the baseline center visit by trained interviewers.[11,18] Age was stratified on tertiles (\leq 76 years, 76 to 80 years, and $>$ 80 years). As part of the workup, participants were asked about their habits and current treatments. All prescribed drugs used during the preceding month were recorded. To avoid misreporting, participants were asked to show all their medical prescriptions and drug packages. The trade names of all drugs were recorded and were coded according to the Anatomic Therapeutic Chemical classification recommended by the World Health Organization.[19]

Fasting blood samples were collected at home and assayed for cholesterol, triglycerides, and glucose levels. Diabetes mellitus was defined as either a fasting glycemia \geq 7 mmol/L or the current use of glucose-lowering drugs. Hypercholesterolemia was defined as either a fasting total cholesterol \geq 6.2 mmol/L or the current use of lipid-

lowering therapy.[20,21] Renal function was estimated by glomerular filtration rate (mL/min).[22,23]

Participants were classified as having a history of cardiovascular events if they had a past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery.

Anthropometric measures included height, weight, and arm circumference. Body mass index (BMI) was computed as the weight divided by the square of the height, and obesity was defined as a BMI ≥ 30 kg/m².

Statistical analysis

Analysis plan

Analyses were performed in individuals with normotension, WCHT or MHT at baseline (N= 791) in the whole sample. As WCHT and MHT were originally defined in untreated individuals, we also performed analyses according blood pressure status by stratifying on antihypertensive treatment intake.[24]

First, baseline characteristics of participants in the three blood pressure status mentioned above were compared using a chi-square statistic for categorical variables and ANOVA for continuous variables.

We then analyzed the occurrence of sustained hypertension and compared characteristics of participants who developed sustained hypertension and those who did not using chi-square statistic for categorical variables and ANOVA for continuous variables.

The one-year risk of developing sustained hypertension in individuals with WCHT or MHT compared to normotension was estimated through two logistic regression models:

a simple model adjusted for age and sex, and a fully adjusted model with the following variables: age, sex, intake of antihypertensive medication, BMI, past history of cardiovascular events, diabetes, hypercholesterolemia, and renal function. The direct comparison of individuals with MHT to individuals with WCHT for the risk of developing sustained hypertension was performed using the same principle of simple and fully adjusted logistic models.

Finally, we studied the factors that were predictive of the risk of sustained hypertension in individuals with WCHT or MHT using fully adjusted regression logistic model. We also compared the sustained hypertension frequency according to office and home SBP levels, defined as four classes of variables separated by 5 mm Hg, using Cochran-Armitage tendency test. There were not enough patients to repeat these analyses in treated/untreated groups.

Statistical analyses were performed using SAS statistical software version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). *P* values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Sensitivity analyses

To estimate the impact of missing subjects in whom blood pressure was measured at baseline but values were missing at one-year follow-up, we performed sensitivity analyses. As described above, 252 participants (14.5% of the baseline sample) had missing blood pressure values at one year: 29 subjects died during follow-up, 175 refused the one-year evaluation, and 48 had missing one-year values for home or office blood pressure (Figure 1). We performed multiple imputation, a statistical technique for handling missing data that produces asymptotically unbiased estimates, for blood

pressure variables (mean home and office SBP and DBP) that were missing at the one-year examination. Multiple imputation is composed of three stages: i) generation of multiple-imputed data sets; ii) analysis of these data sets; and iii) combination of estimates from these multiply-imputed data sets.[25] As usually recommended for continuous variables, the imputation model was based on linear regression. The imputation model includes variables predicting why the variable is missing and variables predictive of the variable itself.[25] Thus, 12 variables were included in the imputation model: age, sex, baseline office SBP and DBP, baseline home SBP and DBP, and antihypertensive medication. With the generation of 10 imputed data sets, as usually recommended[25,26], we achieved a high quality imputation as shown by the high relative efficiency (RE>0.99) for the four imputed variables (home SBP/DBP and office SBP/DBP). We then compared the whole of results obtained without subjects with missing data to those obtained in the entire sample, including subjects with missing data for whom imputed blood pressure values were estimated.

RESULTS

Baseline characteristics

In the whole sample, the mean age was 78.7 (SD = 3.9) years in the overall sample, 30% of participants were older than 80 years, and 65% were women. The mean office blood pressure was 133.3 (13.9) / 71.8 (8.4) mm Hg and mean home blood pressure was 131.7 (12.7) / 70.3 (7.4) mm Hg. About fifty-four percent of the participants used antihypertensive medication. Past history of cardiovascular events, diabetes and hypercholesterolemia were respectively found in 5%, 6% and 38% of participants (data not shown).

Table 1 shows individual characteristics in the entire sample and in both treated/untreated groups by blood pressure pattern categories. At baseline (N= 1,481), 23.7% of participants had normotension, 13.3% WCHT and 16.4% MHT. In the entire sample, compared to normotensives subjects, participants with WCHT or MHT were older and had higher office and home blood pressure levels. The proportion of subjects taking antihypertensive drugs ranged from 45% in normotensives subjects to 63% in masked hypertensive subjects. Compared with normotensives or WCHT, individuals with MHT were more frequently older than 80 years, more frequently diabetics, had higher levels of home SBP and DBP, and had higher pulse pressure. The normotension, WCHT and MHT groups had similar BMIs, hypercholesterolemia and past histories of cardiovascular events. Similar differences between each blood pressure status were observed in both groups with and without antihypertensive treatment.

Characteristics of participants with sustained hypertension at one-year

Of the 791 participants with baseline normotension, WCHT, or MHT, 13.2% (N = 104) developed sustained hypertension at one-year. As shown in Table 2, participants who developed sustained hypertension were older, had higher home blood pressure levels, were more frequently taking antihypertensive medication, and had more frequently diabetes than those who did not develop sustained hypertension. They also displayed a higher frequency of antihypertensive medications use and of diabetes. No significant differences were found regarding gender, office blood pressure levels, and renal function.

Similar differences were observed between participants who developed sustained hypertension and those who did not in treated and untreated groups. In both groups, we found significant differences with home blood pressure level and pulse pressure.

Frequency and risk of developing sustained hypertension at the one-year exam according to baseline blood pressure status

Risk of sustained hypertension in WCHT or MHT compared to normotension

As shown in Table 3, the frequency of sustained hypertension at one-year was significantly higher in baseline white-coat hypertensive (13%) and masked hypertensive (26%) subjects compared with normotensives (5%) ($P < 0.0001$). Similar frequencies were found in subjects under antihypertensive treatment and in those without antihypertensive treatment. In the whole sample, this translated into an approximately 3-fold increased risk of sustained hypertension (fully adjusted OR= 2.8; 95% CI = 1.4 to 5.6; $P = 0.004$) in individuals with WCHT and approximately 7-fold increased risk (fully adjusted OR= 7.0; 95% CI = 3.8 to 13.1; $P < 0.0001$) in those with MHT compared to normotensives subjects. We found a strong effect modification related to antihypertensive treatment as the risks of sustained hypertension were much higher in participants not taking antihypertensive medication, about 4 in individuals with WCHT and about 17 in those with MHT (Table 3).

Sensitivity analyses in the whole sample using multiple imputations, including the 252 participants with an imputed one-year blood pressure value (total sample N = 1,733), showed similar frequencies of sustained hypertension at one-year: 5.1% in normotensives, 12.8% in WCHT and, 26.5% in MHT. Compared to normotensives subjects, the age and sex-adjusted risk of developing sustained hypertension was

increased 2.8-fold (95% CI = 1.4 - 5.4; $P=0.0002$) in WCHT and by 6.6-fold (95% CI = 3.7 - 12.0; $P<0.0001$) in MHT. Sensitivity analyses also showed similar results in both treated and untreated groups.

Risk of sustained hypertension in MHT compared to WCHT

Compared to participants with WCHT, masked hypertensive had a 2.4-fold increased risk of developing sustained hypertension (fully adjusted OR= 2.5; 95% CI = 1.5 to 4.3; $P= 0.001$) in the whole sample. This risk was multiplied by 2.2 (fully adjusted OR= 2.2; 95% CI = 1.1 to 4.3; $P= 0.03$) in treated participants and by 3.9 (fully adjusted OR= 3.9; 95% CI = 1.5 to 10.0; $P= 0.005$) in subjects without antihypertensive treatment.

Risk factors for sustained hypertension in participants with WCHT or MHT

In a multivariate logistic model, we examined the variables associated with the risk of developing sustained hypertension in individuals with baseline WCHT or MHT (Table 4). We found that, for both categories of hypertension, the home SBP level was the only variable which remained independently associated with an increased risk of developing sustained hypertension. In participants with baseline WCHT, this risk was increased 3.3-fold per standard deviation (SD) increase of home SBP and in those with baseline MHT, it was increased 1.4-fold per SD increase. In both WCHT and MHT, age, gender, office SBP, antihypertensive medication, and BMI were not associated with a higher risk of developing sustained hypertension (Table 4). The risk of developing sustained hypertension at one-year was not associated with home and office DBP levels in individuals with baseline WCHT or MHT (data not shown). Sensitivity analyses showed similar results. Further adjustments on lifestyle factors such as tobacco and alcohol consumption didn't modify these results (data not shown).

In Figure 2, we present the incidence of sustained hypertension at one-year according to the home and office blood pressure levels. Among patients with baseline WCHT there was a trend of increasing frequency of one-year sustained hypertension with increasing home SBP levels; whereas, no clear trend was seen for office blood pressure. A similar pattern was seen for subjects with MHT, the risk of one-year sustained hypertension increased from 15% in participants with home SBP between 135 and 140 mm Hg to 37% in those with home SBP values higher than 150 mm Hg. Again, no clear trend emerged with office SBP levels.

DISCUSSION

In this sample of 1,481 elderly individuals from the general population, whose office and home blood pressure measurements were followed for one year using the same protocol and the same device, we found that the risk of developing sustained hypertension at one-year was increased approximately 3-fold in those with WCHT and about 7-fold in those with MHT, compared to normotensives at baseline. These associations were also observed in participants treated with antihypertensive medication, but were much stronger in untreated individuals (4 times higher risk of sustained hypertension in WCHT and 17 times in MHT). For the sake of clarity, we used the same terminology - normotension, WCHT and MHT - in untreated subjects and also in treated individuals. However, it is important to note that interpretation of our results should be different in these two populations. Indeed, in treated population, normotensives were in fact “fully controlled hypertensives”, white-coat hypertensives were “isolated office uncontrolled hypertensives” and masked hypertensives were “isolated home uncontrolled hypertensives”. In this regard, treated subjects with

isolated office or home controlled hypertension had a higher risk of having fully uncontrolled hypertension one-year later, compared with fully controlled normotensives. Therefore, in untreated participants, subjects with WCHT or MHT had a higher risk of developing SH whereas in treated participants, subjects with WCHT or MHT had a higher risk of developing fully uncontrolled hypertension.

To the best of our knowledge, no other study has estimated the short-term risk of sustained hypertension in elderly individuals with WCHT or MHT. Consistent with our findings, in the PAMELA study, subjects with WCHT or MHT were found to have an increased risk of sustained hypertension at the 10-year examination.[1,27] This study was performed in a sample with a large range of age, from 25 to 74 years (mean age = 45.3 years); whereas, the present study focused on a much narrower range of age from 73 to 97 (mean age = 78.9 years). In the OHASAMA study performed in a smaller sample (n= 777) of middle-aged individuals (mean age=56.0 years), white-coat hypertensives were reported to have a higher risk of developing long-term SH.[28] In the HARVEST study, which has been realized in 662 young subjects (mean age=33.6 years) and used ABPM instead of HBPM, individuals with MHT were also found to have an increased risk of SH.[29] Our study adds the important information that in the elderly the risk of sustained hypertension was much higher in participants not taking antihypertensive treatment. This result is of considerable practical importance as these patients would be largely undetected by the health system. This is particularly true for untreated masked hypertensives who have a normal blood pressure at office without treatment but a high blood pressure at home and a high risk of one-year sustained hypertension (OR = 16.8, $P < 0.0001$). It is of note that treated white-coat and masked

hypertensives who developed SH actually switched to another type of uncontrolled hypertension.

A direct comparison determined the risk of developing sustained hypertension was 2-fold higher in participants with MHT compared to those with WCHT, and 4-fold higher in participants without antihypertensive treatment. The higher risk of sustained hypertension among MHT is consistent with conclusions from previous studies that suggested MHT is associated with an increased cardiovascular risk.[6,8,30]

Home SBP level was found to be the unique predictor of sustained hypertension in multivariate models. The higher the SBP level, the higher the risk of sustained hypertension in individuals with WCHT or MHT. Conversely, office blood pressure level was not a predictor for the risk of sustained hypertension. This result underlines again the necessity of blood pressure measurement at home to fully appreciate the risk of sustained hypertension in elderly individuals.

This study has several strengths including its large sample size, the community-based setting, and the age range of our participants which has been rarely studied. We used a similar blood pressure device for both office and home blood pressure measurements and for both the baseline and one-year exams. This strategy is usually recommended for the entire duration of the study to reduce variability.[1] Moreover, we conducted sensitivity analyses to assess the robustness of our results. Some limitations should however be taken into account. Compared with the general population of the same age, the HBPM study participants were overall healthier. However, although the frequency of sustained hypertension would actually be higher in a truly representative sample, it is unlikely that the risk factors for this occurrence would be markedly different.

Participants with missing data may have had different characteristics from those who achieved all blood pressure measurements, but sensitivity analyses using multiple imputations have shown that the results were unchanged. Therefore, although this selection bias inherent in follow-up of cohort is a limitation of this study, it is unlikely to have played a major confounding role.

In conclusion, elderly individuals with WCHT or MHT had an increased risk of sustained hypertension one year later. This risk was higher among subjects with MHT and particularly in those not treated by antihypertensive drugs. Home blood pressure level was a strong predictor for the risk of incident sustained hypertension in subjects with WCHT or MHT. These results confirm the seriousness of WCHT and MHT and the importance of using home blood pressure monitoring in elderly individuals, even those with normal office blood pressure level.

Acknowledgments: The Haute Autorité de Santé (HAS) and the Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) funded the present sub-study on HBPM. The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the planning and initiation of the study.

References

1. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505-1526.
2. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45:203-208.
3. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26:1715-1725.
4. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Borgioni C, Castellani C, Sardone M, Reboldi G. The clinical significance of white-coat and masked hypertension. *Blood Press Monit* 2007; 12:387-389.
5. Obara T, Ohkubo T, Imai Y. Long-term risk in subjects with white-coat hypertension. *Hypertension* 2009; 54:e133.

6. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-1349.
7. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-228.
8. 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* 2006; 47:846-853.
9. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic Value of White-Coat and Masked Hypertension Diagnosed by Ambulatory Monitoring in Initially Untreated Subjects: An Updated Meta Analysis. *Am J Hypertens* 2010; 24:52-58.
10. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193-2198.
11. Alperovitch A. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22:316-325.
12. Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample. *Am J Hypertens* 2011; 24:674-680.
13. Altunkan S, Iliman N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in elderly patients. *Blood Press Monit* 2008; 13:117-122.

14. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998; 16:725-731.
15. Ragot S, Genes N, Vaur L, Herpin D. Comparison of three blood pressure measurement methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: feasibility, agreement, and reproducibility of blood pressure response. *Am J Hypertens* 2000; 13:632-639.
16. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, et al. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit* 2008; 13:352-365.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-1762.
18. Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Ducimetiere P, Tzourio C. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med* 2009; 169:75-80.
19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2010. Oslo 2009. <http://www.whocc.no/filearchive/publications/2010guidelines.pdf>. Accessed on December, 2011.

20. Samieri C, Feart C, Proust-Lima C, Peuchant E, Tzourio C, Stapf C, et al. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: The Three-City Study. *Neurology* 2011; 77:418-425.
21. Dufouil C, Richard F, Fievet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology* 2005; 64:1531-1538.
22. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2852-2859.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-266.
24. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682-1686.
25. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011; 30:377-399.
26. van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18:681-694.
27. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Friz HP, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54:226-232.

28. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1541-1546.
29. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, Mos L, Longo D, Zaetta V, et al. Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage 1 hypertension. *Hypertension* 2004; 44:170-174.
30. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007; 25:1554-1564.

Table 1. Baseline characteristics in the whole sample and in treated/untreated groups by baseline blood pressure status

	Whole sample			Treated			Untreated		
	NT	WCHT	MHT	NT	WCHT	MHT	NT	WCHT	MHT
N	351	198	242	158	113	152	192	83	90
Age, years	78.1 (3.6)	79.0 (4.3) ^a	79.4 (4.0) ^a	78.7 (3.8)	79.3 (4.4)	79.7 (4.1) ^a	77.6 (3.4)	78.4 (4.0)	79.1 (3.9) ^a
Age >80 years, %	24.5	30.3	36.8 ^a	31.0	31.9	40.8	19.3	27.7	30.0 ^a
Female, %	68.1	63.6	60.3 ^a	67.1	62.0	67.1	68.8	65.1	48.9 ^a
SBP office, mm Hg	125.9 (9.8)	151.0 (10.2) ^a	129.5 (7.8) ^a	125.4 (9.9)	152.7 (11.0) ^a	129.4 (8.3) ^a	126.3 (9.7)	148.6 (8.7) ^a	129.8 (7.1) ^a
DBP office, mm Hg	69.9 (7.1)	77.8 (8.7) ^a	69.8 (7.6)	69.1 (6.4)	77.5 (9.1) ^a	69.1 (8.0)	70.5 (7.6)	78.1 (8.2) ^a	70.9 (6.9)
SBP home, mm Hg	123.9 (8.0)	127.9 (6.3) ^a	146.3 (9.3) ^a	124.3 (8.1)	128.4 (6.1) ^a	147.5 (10.0) ^a	123.5 (7.9)	127.3 (6.5) ^a	144.2 (7.5) ^a
DBP home, mm Hg	67.9 (6.2)	68.4 (6.2)	75.1 (7.6) ^a	67.8 (5.8)	67.8 (6.1)	75.0 (8.2) ^a	68.0 (6.5)	69.1 (6.2)	75.4 (6.6) ^a
Pulse Pressure, mm Hg	55.9 (7.4)	59.5 (7.3) ^a	71.1 (10.0) ^a	56.5 (7.8)	60.6 (7.0) ^a	72.5 (10.3) ^a	55.5 (7.1)	58.1 (7.5) ^a	68.9 (9.0) ^a
BP lowering medication, %	45.1	57.7 ^a	62.8 ^a	-	-	-	-	-	-
BMI, kg/m ²	24.8 (3.8)	24.9 (3.4)	25.4 (3.5)	25.6 (3.8)	25.0 (3.4)	25.7 (3.8)	24.2 (3.6)	24.7 (3.5)	24.8 (2.8)
Cardiovascular events, %	3.4	6.1	5.0	5.1	9.7	6.6	2.1	1.2	2.2
Diabetes, %	3.5	6.2	10.0 ^a	6.5	9.1	14.8 ^a	1.1	2.5	2.2
Hypercholesterolemia, %	37.8	34.5	40.3	43.9	38.7	50.7	32.8	28.9	23.3
Renal function, mL/min	73.2 (13.1)	71.6 (13.2)	72.8 (13.1)	71.4 (12.8)	71.2 (13.6)	72.4 (12.7)	74.6 (13.2)	72.4 (12.6)	73.5 (13.7)

Data are shown as mean (SD). NT, normotension; WCHT, white-coat hypertension; MHT, masked hypertension; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index; Cardiovascular events, past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery; Diabetes, blood sugar ≥ 7 mmol/L or hypoglycemic medication; Hypercholesterolemia, cholesterol ≥ 6.2 mmol/L or hypocholesterolemic medication; Renal function, glomerular filtration rate
^aP < 0.05 vs. normotension, Chi-square test for categorical variables, ANOVA for continuous variables

Table 2. Baseline characteristics in participants with sustained hypertension at one-year in the whole sample and in treated/untreated groups

Sustained hypertension at one-year	Whole sample			Treated			Untreated		
	Yes	No	<i>P</i> ^a	Yes	No	<i>P</i> ^a	Yes	No	<i>P</i> ^a
N	104	687		68	355		35	330	
Age, years	79.7 (4.1)	78.6 (3.9)	0.006	80.0 (4.0)	79.0 (4.1)	0.06	79.1 (4.3)	78.0 (3.6)	0.11
Age >80 years, %	38.5	28.4	0.06	42.7	33.2	0.23	31.4	23.0	0.50
Female, %	57.7	65.7	0.11	57.4	67.3	0.11	57.1	63.6	0.45
SBP office, mm Hg	135.6 (12.1)	132.9 (14.2)	0.07	135.1 (13.0)	133.9 (15.3)	0.54	136.2 (10.3)	131.8 (12.8)	0.05
DBP office, mm Hg	71.7 (8.3)	71.8 (8.4)	0.84	70.1 (8.4)	71.6 (8.6)	0.19	74.2 (7.2)	72.1 (8.2)	0.15
SBP home, mm Hg	141.9 (12.9)	130.2 (11.9)	<0.0001	143.1 (13.8)	131.9 (12.5)	<0.0001	139.7 (10.9)	128.4 (10.9)	<0.0001
DBP home, mm Hg	73.4 (8.4)	69.8 (7.1)	<0.0001	73.1 (9.0)	69.9 (7.2)	0.001	73.6 (7.3)	69.7 (7.0)	0.002
Pulse Pressure, mm Hg	68.5 (11.3)	60.4 (10.0)	<0.0001	70.0 (11.1)	62.0 (10.6)	<0.0001	66.1 (11.4)	58.7 (8.9)	<0.0001
BP lowering medication, %	66.0	51.8	0.007	-	-	-	-	-	-
BMI, kg/m ²	25.2 (3.3)	25.0 (3.6)	0.64	25.3 (3.5)	25.5 (3.8)	0.60	25.0 (3.0)	24.4 (3.4)	0.36
Cardiovascular events, %	2.9	4.8	0.39	2.9	7.6	0.16	2.9	1.8	0.51
Diabetes, %	12.9	5.2	0.003	16.7	9.0	0.06	5.9	1.2	0.10
Hypercholesterolemia, %	39.0	37.6	0.78	41.5	45.6	0.55	34.3	29.1	0.52
Renal function, mL/min	72.6 (12.8)	72.7 (13.2)	0.99	73.0 (13.9)	71.5 (12.8)	0.39	72.2 (10.9)	74.0 (13.4)	0.45

Data are shown as mean (SD). SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure, BMI, body mass index; Cardiovascular events, past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery; Diabetes, blood sugar ≥ 7 mmol/L or hypoglycemic medication; Hypercholesterolemia, cholesterol ≥ 6.2 mmol/L or hypocholesterolemic medication;

Renal function, glomerular filtration rate

^aChi-square test for categorical variables, ANOVA for continuous variables

Table 3. Frequency and risk of developing sustained hypertension at one-year in participants with WCHT or MHT at baseline compared with normotensive subjects

	Baseline status	Sustained hypertension at one-year, % (N)	<i>P</i> ^a	OR ^b	95% CI ^b	<i>P</i> ^b	OR ^c	95% CI ^c	<i>P</i> ^c
Whole sample	Normotension	4.6 (16)	<0.0001	1	-		1	-	
	WCHT	12.6 (25)		2.9	1.5 - 5.5	0.002	2.8	1.4 - 5.6	0.004
	MHT	26.0 (63)		6.8	3.8 - 12.2	<0.0001	7.0	3.8 - 13.1	<0.0001
Treated	Normotension	7.0 (11)	<0.0001	1	-		1	-	
	WCHT	15.0 (17)		2.2	1.0 - 5.0	0.05	2.1	0.9 - 5.0	0.08
	MHT	26.3 (40)		4.6	2.2 - 9.4	<0.0001	4.8	2.3 - 10.4	<0.0001
Untreated	Normotension	2.6 (5)	<0.0001	1	-		1	-	
	WCHT	8.4 (7)		3.4	1.0 - 11.0	0.04	4.3	1.2 - 15.4	0.03
	MHT	25.6 (23)		12.5	4.5 - 35.0	<0.0001	16.8	5.3 - 52.8	<0.0001

^aChi-square test

^bAge and sex adjusted model

^cLogistic regression adjusted by age, sex, taking antihypertensive medication, BMI, past history of cardiovascular events, diabetes, hypercholesterolemia, and renal function. Same model without taking antihypertensive medication in treated and untreated groups

Table 4. Risk factors for developing sustained hypertension at one-year in individuals with baseline WCHT or MHT

	WCHT			MHT		
	OR ^a	95% CI ^a	P ^a	OR ^a	95% CI ^a	P ^a
Age	0.98	0.87 - 1.10	0.72	1.07	0.99 - 1.16	0.09
Female	1.84	0.65 - 5.21	0.25	0.64	0.33 - 1.22	0.18
SBP office (per SD)	1.04	0.64 - 1.67	0.88	1.11	0.80 - 1.54	0.52
SBP home (per SD)	3.29	1.35 - 8.06	0.01	1.41	1.05 - 1.91	0.02
BP lowering drug	1.75	0.63 - 4.85	0.28	0.75	0.37 - 1.51	0.42
BMI	0.96	0.84 - 1.10	0.57	1.00	0.91 - 1.10	0.99
Cardiovascular events	0.51	0.06 - 4.73	0.56	0.96	0.18 - 4.94	0.96
Diabetes	0.79	0.09 - 7.29	0.83	2.61	0.96 - 7.10	0.06
Hypercholesterolemia	0.69	0.25 - 1.93	0.48	1.51	0.78 - 2.92	0.22
Renal function	1.00	0.96 - 1.04	0.96	1.00	0.98 - 1.02	0.93

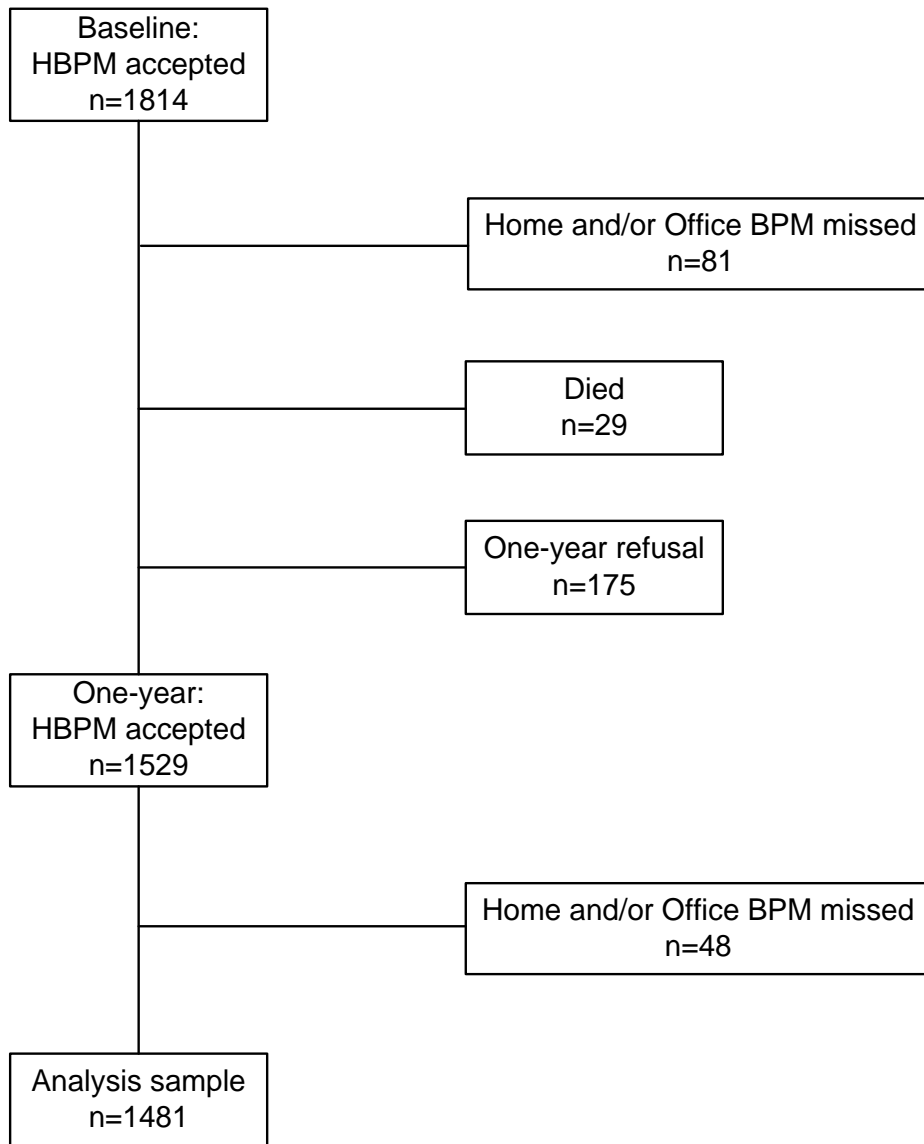
WCHT, white-coat hypertension; MHT, masked hypertension; SBP, systolic blood pressure; BMI, body mass index; Cardiovascular events, past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery; Diabetes, blood sugar ≥ 7 mmol/L or hypoglycemic medication; Hypercholesterolemia, cholesterol ≥ 6.2 mmol/L or hypocholesterolemic medication; Renal function, glomerular filtration rate

^aLogistic regression adjusted by age, sex, office SBP, home SBP, taking antihypertensive medication, BMI, past history of cardiovascular events, diabetes, hypercholesterolemia, and renal function

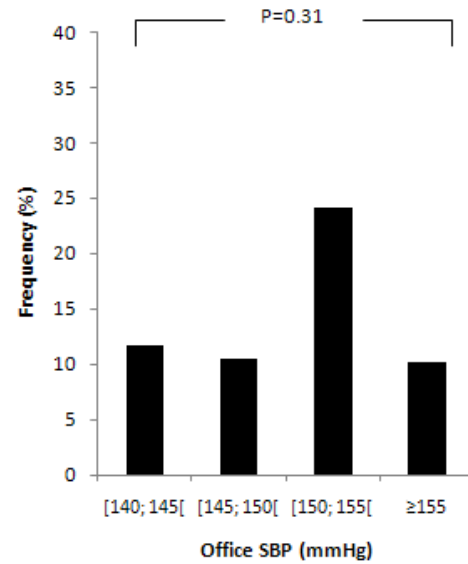
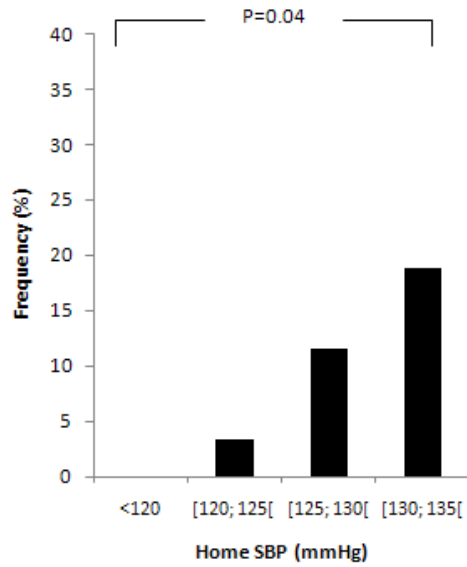
Figure legends.

Figure 1. Study flowchart

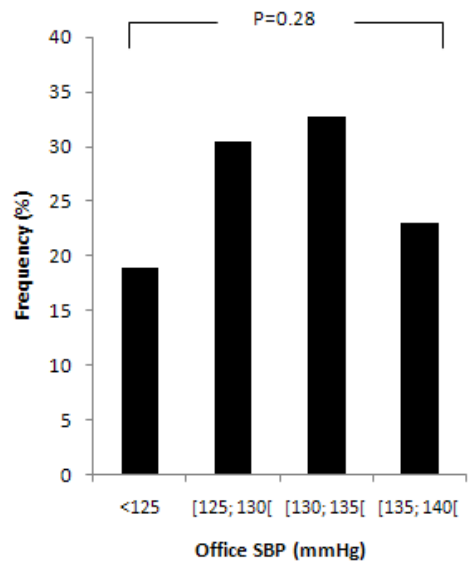
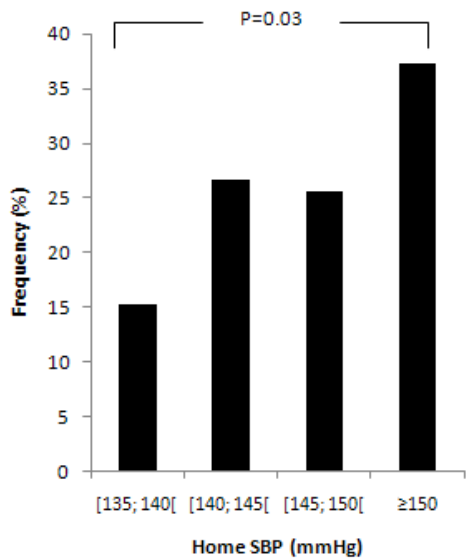
Figure 2. Frequency of sustained hypertension at one-year according to home and office SBP



Participants with baseline White Coat Hypertension



Participants with baseline Masked Hypertension



6. VARIABILITE DE LA PA ET STATUT TENSIONNEL

6.1. Présentation du travail

La littérature rapporte une incidence d'événements CV approximativement deux fois plus élevée pour l'HM que l'HBB.^{70,145} Or de nombreuses études ont mis en avant la relation continue et indépendante entre le niveau de PA mesuré en centre et le risque CV^{52,115}, particulièrement chez les personnes âgées.⁴ Partant de cette relation avérée et de l'association également démontrée entre la PA mesurée en dehors du cadre médical et le risque CV, la différence de risque marquée entre l'HBB et l'HM ne présente pas d'explications claires. La question du risque vasculaire des hypertendus blouse blanche et masqués est d'autant plus importante à traiter chez les personnes âgées, chez lesquelles l'incidence des événements CV est élevée en comparaison au reste de la population.

La variabilité de la PA, phénomène modulé par de multiples facteurs intrinsèques et extrinsèques, pourrait être un paramètre tensionnel associé de manière indépendante au risque vasculaire. Cependant, le peu d'études longitudinales de grande taille et l'absence d'essai démontrant qu'un traitement antihypertenseur qui diminuerait efficacement la variabilité serait associé à une réduction des lésions des organes cibles et de la survenue d'événements CV ne permettaient pas de démontrer la réalité de cette hypothèse. En 2010, les publications du professeur Rothwell analysant la relation entre la variabilité de la PA, le type de traitement antihypertenseur et le risque CV ont remis au goût du jour cette problématique. En effet, sans pour autant remettre en cause l'importance du niveau tensionnel, ces articles ont démontré l'influence de la variabilité de la PA sur le risque CV indépendamment du niveau tensionnel.^{176,177}

Une explication possible des risques inattendus observés dans l'HBB et l'HM pourrait donc être la variabilité de la PA. En effet, une variabilité accrue chez les hypertendus masqués permettrait de mieux comprendre l'augmentation du risque CV observé dans ce type

d'hypertension. Aucune étude de grande taille décrivant ce phénomène n'a été réalisée chez des personnes âgées en population générale. Dans ce contexte, nous avons étudié la variabilité de la PA à court-terme selon le statut tensionnel. Les précédentes études menées sur la variabilité de la PA ont principalement considéré la variabilité à long-terme (écart-type entre les visites au centre) ou celle sur 24h via la MAPA. Nous avons choisi d'étudier la variabilité à domicile à court-terme qui a été peu décrite dans la littérature. Ces analyses apportaient une caractérisation complémentaire de la variabilité de la PA à celle existante dans la littérature. Nous avons inclus dans ces analyses les 1701 sujets ayant réalisé toutes les mesures à domicile et au centre. Afin de caractériser la variabilité de la PA, nous avons défini 7 indices parmi lesquels l'écart-type de l'ensemble des 18 mesures, l'écart-type entre les jours ou encore entre les valeurs mesurées le soir et celles mesurées le matin.

Nos résultats ont montré que la variabilité de la PA était comparable entre les hypertendus blouse blanche et les normotendus ; et, semblable entre les hypertendus masqués et soutenus. La variabilité était approximativement augmentée de 20% chez les hypertendus masqués par rapport aux hypertendus blouse blanche.

Ces résultats suggèrent que le sur-risque vasculaire observé chez les hypertendus masqués pourrait être partiellement expliqué par la haute variabilité de leur PA, similaire à celle des hypertendus soutenus.

Ces résultats sont présentés dans un article soumis pour révisions dans la revue *American Journal of Hypertension*.

Si plusieurs études se sont intéressées aux facteurs associés à l'HBB et à l'HM, peu de travaux se sont penchés sur les causes de ces deux types d'hypertension. Bien qu'elles restent débattues, les principales hypothèses mises en avant sont celles d'un effet seuil et d'un phénomène lié à la variabilité de la PA. Aucune étude de grande taille en population générale n'ayant précédemment vérifié ces hypothèses chez les personnes âgées, nous avons étudié

l'influence du seuil et de la variabilité tensionnelle dans la discordance entre le diagnostic tensionnel obtenu à partir des valeurs mesurées au centre et celui obtenu à partir des valeurs mesurées à domicile.

Nous avons regroupé les sujets pour lesquels le diagnostic tensionnel était le même au centre et à domicile : les paires concordantes (normotendus et hypertendus soutenus) ; et ceux pour lesquels ces diagnostics divergeaient : les paires discordantes (hypertendus blouse blanche et masqués). Ces résultats sont présentés en Annexe 2.

6.2. Article

**BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN THE ELDERLY: A POSSIBLE
EXPLANATION OF THE UNEXPECTED CARDIOVASCULAR RISK OBSERVED
IN WHITE-COAT AND MASKED HYPERTENSIVE**

Cécilia CACCIOLATI^{1,2}, Christophe TZOURIO^{1,5} and Olivier HANON^{3,4}

¹ INSERM, Neuroepidemiology U708, F-33000, Bordeaux, France

² UPMC Univ Paris 06, F-75005, Paris, France

³ University Paris Descartes, Paris 75006, France

⁴ AP-HP, Department of Geriatrics, Broca Hospital, Paris, France

⁵ Univ. Bordeaux, U708, F-33000 Bordeaux, France

Running head: Blood pressure variability in the elderly

Keywords: blood pressure; variability; elderly; home blood pressure measurement

Correspondence to:

Pr. Christophe Tzourio

Université Bordeaux Segalen

146 rue Léo Sagnat

Bâtiment ISPED – Case 11

33076 Bordeaux cedex

France

Phone: +33557571569

Fax : +33142162541

Email:christophe.tzourio@u-bordeaux2.fr

BACKGROUND: Relationship between blood pressure (BP) measured during medical visit and risk of cardiovascular events is well established. Therefore, cardiovascular risk is expected to be higher in white-coat hypertensives - in which office BP is elevated - than in masked hypertensives - in which office BP is normal. Yet, several studies have reported that white-coat hypertension carried a cardiovascular risk similar to normotension, whereas masked and sustained hypertensives had a comparable risk of vascular events. We hypothesized that BP variability (BPV) could be a possible explanation of this unexpected pattern. Our objective was to assess BPV according to BP status in the elderly.

METHODS: The sample consisted of 1701 individuals aged ≥ 73 years drawn from the general population. Office and home BP measurements were obtained with the same device. At home, 18 measures were taken (3 in the morning, 3 in the evening for 3 consecutive days). BP statuses were defined according to European Society of Hypertension recommendations. To assess BPV, seven indexes were defined (e.g. standard deviation of the 18 measures, day-to-day variability, triplet-to-triplet variability, coefficient of variation).

RESULTS: We found that white-coat hypertensives and normotensives had similar BPV, and that variability in masked hypertensives was very close to sustained hypertensives. Overall, BPV was much higher in masked hypertensives than in white-coat hypertensives. These results were observed in both treated and untreated groups.

CONCLUSIONS: In elderly individuals, the high risk of cardiovascular events observed in masked hypertension could be partly explained by its high BPV close to sustained hypertensives.

Numerous studies have demonstrated the relationship between office blood pressure (BP) and risk of cardiovascular events.¹⁻⁴ This relation has been described as continuous, consistent and independent of other risk factors.^{5,6} Office BP is also associated with total and cardiovascular mortality notably in the elderly.⁷ According to these undisputed findings, cardiovascular risk is expected to be higher in white-coat hypertensives - in which office BP is elevated - than in masked hypertensives - in which office BP is normal. Yet, several studies have reported that cardiovascular risk was higher in masked hypertensives - in which cardiovascular risk was similar to sustained hypertensives - than in white-coat hypertensives - in which cardiovascular risk was similar or slightly higher to normotensives.^{2,8-12} Although out-of-office BP level has also been reported to be associated with cardiovascular risk, this difference between WCHT and MHT regarding cardiovascular risk received no clear explanation. One plausible explanation of these unexpected risk in white-coat and masked hypertensives could be the variability of BP. Indeed, recent studies have shown that clinic misjudgment of BP status may stem in part from blood pressure variability (BPV)¹³, and that inter-visit and home BPV are involved in the progression of organ damage and in triggering of vascular events.¹⁴⁻¹⁶ The present study aimed to compare home BPV between BP categories in a large population-based sample of elderly individuals.

METHODS

Study sample

Study design and entry criteria for the 3C-HBPM Study have been published in details elsewhere.^{17,18}

Briefly, the participants of the present study were part of the 3C-Study, a population-based cohort in the elderly evaluating the risk of dementia attributable to vascular factors in the elderly.¹⁷ To summarize, participants were randomly selected from the electoral rolls between

1999 and 2000. To be eligible for the study, subjects were required to be 65 years or older and non-institutionalized. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Kremlin-Bicêtre University Hospital, and each participant signed an informed consent form. During end of the fourth follow-up exam and beginning of the fifth follow-up exam, we performed an ancillary study of home blood pressure measurement (HBPM) in 1,814 participants aged 73 years or more (participation rate = 87%).

BP measurements

Participants were asked to measure their home BP six times per day: 3x in the morning - less than one hour after awakening and before taking any drug - and 3x in the evening - close to bedtime - during three consecutive days. Thus, in all, six triplets (three consecutive measures) of measures were taken, that is 18 measures. BP measurement had to be performed according the following protocol: three measures at 2 minute interval, after at least five minutes of rest in a seated position, with an adaptable sized cuff placed on the left arm, using a validated digital electronic device (OMRON M6, OMRON Healthcare Co., Kyoto, Japan).¹⁹ BP was also measured at the study center by trained examiners at the beginning of the interview using same device and following the same protocol. Three BP measures were performed, each separated by two minutes.

Definition of BP categories

Subjects were classified into four categories according to European Society of Hypertension recommendations: 1) Normotension (NT): Office BP <140/90 mm Hg and home <135/85 mm Hg; 2) White-coat hypertension (WCHT) : Office BP \geq 140/90 mm Hg and home <135/85 mm Hg; 3) Masked hypertension (MHT) : Office BP <140/90 mm Hg and home \geq 135/85 mm Hg; 4) Sustained hypertension (SH) : Office BP \geq 140/90 mm Hg and home \geq 135/85 mm Hg.^{20,21}

Definition of BP variability

To defined BPV, we used home BP standard deviations (SD). Several indexes were defined with both systolic and diastolic measures: i) SD of all the 18 BP measures (SD_{total}); ii) Day-to-Day variability (SD_{day}); iii) Triplet-to-Triplet variability ($SD_{between-triplet}$); iv) Within triplet range variability ($SD_{intra-triplet}$).

We also considered a) coefficient of variation (CV), defined as the SD_{total} divided by BP level; b) BP range, obtained subtracting the lowest BP value from the highest BP value; c) absolute difference between morning and evening BP levels.

Other data and measurements

Sociodemographic and medical data were collected during the baseline visit by trained interviewers. Age was used as a continuous variable and also as a three group variable based on tertiles division (≤ 76 years, 76 to 80 years and >80 years). Height and weight were measured. Body mass index (BMI) was computed as the weight divided by the square of the height. Normal weight was defined as a BMI <25 kg/m², overweight as a BMI contained between 25 and 30 kg/m², and obesity as a BMI ≥ 30 kg/m². Two educational levels were defined: High (12 or more years of formal education), and Low (<12 years of formal education). Cognition level was assessed with the MMSE which is a summed score evaluating various dimensions of cognition (memory, calculation, orientation in space and time, language, and word recognition). Test scores range from 0 to 30; higher scores indicating better cognitive status.^{22,23} MMSE was used as a three group variable: high cognition level (MMSE score ≥ 28), moderate cognition level (MMSE score $]23; 28[$), and low cognition level (MMSE score ≤ 23). Depression was assessed with the Center for the Epidemiologic Study-Depression (CES-D) scale. This scale, a 20-item self-administered instrument that provides total scores ranging from 0 to 60²⁴, has been validated for use in studies that include elderly individuals.²⁵⁻²⁷ The CES-D rates the frequency of reported depressive symptoms experienced in the past week (i.e. depressed mood, feelings of guilt and worthlessness, feelings of

helplessness and hopelessness, and sleep disturbance). The CES-D scores were considered dichotomously (yes/no) using recommended cut-off values. Clinically significant depressive symptoms were defined as CES-D scores of 17 or greater in men and 23 or greater in women.²⁷ Participants were classified as having a history of cardiovascular events if they had experienced a past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery. Blood samples were collected and assayed for fasting cholesterol, triglycerides, and glucose levels. Diabetes mellitus was defined as either a current intake of glucose-lowering drugs or a fasting glycemia ≥ 7 mmol/l. Hypercholesterolemia was defined as either a current use of lipid-lowering therapy or a fasting total cholesterol ≥ 6.2 mmol/l. All drugs (prescription and over-the-counter drugs) used during the preceding month were recorded. To avoid misreporting, participants were asked to show all their medical prescriptions and drug packages.

Statistical analysis

Analyses were performed in the 1,701 participants who had both home and office complete measurements.

BPV indexes were assessed and compared between BP categories using ANOVA adjusted for age, sex and antihypertensive treatment intake, and, ANOVA adjusted for age, sex, BMI, antihypertensive treatment intake, past history of cardiovascular events, diabetes and hypercholesterolemia.

Analyses were also stratified on antihypertensive intake.

Statistical analyses were performed using SAS statistical software version 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). *P* values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Sample description

In the overall sample, mean age was 79.0 (4.0) years, 34% (N = 570) being older than 80 years, and 60% (N = 1,019) were women. Mean home BP was 141.9 (16.7) / 73.4 (8.8) mm Hg. About 60% (N = 1,013) of the participants were using antihypertensive medication. Twenty-four percent (N = 401) were normotensives and 47% (N = 795) were sustained hypertensives. WCHT and MHT were observed in 13% (N = 226) and 16% (N = 279) of the sample.

Table 1 shows participants characteristics by BP status. Compared to normotensives, participants with WCHT, MHT or SH were older and took more frequently antihypertensive treatment. Women gender was less frequent in masked and sustained hypertensives compared to normotensives. BMI was higher in subjects with MHT and SH than in those with NT. No difference was found between these four groups for cardiovascular events history, smoking status, hypercholesterolemia and depressive symptoms.

BP variability

Table 2 shows the home BPV indexes according to BP categories. SD_{total} was 9.9 mm Hg in normotensives, 10.6 mm Hg in white-coat hypertensives, 12.3 mm Hg in masked hypertensives and 12.5 mm Hg in sustained hypertensives. Systolic and diastolic BPV indexes were higher in individuals with SH and MHT than in those with NT and WCHT. Normotensives had the lowest BPV indexes and sustained hypertensives the highest.

Individuals with WCHT displayed slightly higher systolic BPV indexes compared to normotensives. Minority of indexes defined differed significantly between these two categories. Diastolic BPV indexes did not differ between white-coat hypertensives and normotensives, and, between masked and sustained hypertensives. All of the BPV indexes were higher in masked hypertensives than in white-coat hypertensives, and most of them significantly differed between these two BP categories. Participants with MHT had slightly

lower BPV indexes compared to sustained hypertensives, but none of the BPV indexes was statistically different between these two types of hypertension.

As shown in Table 3, results did not change after multiple adjustments. Multi-adjusted SD_{total} was 10.9 mm Hg in normotensives, 11.4 mm Hg in white-coat hypertensives, 13.1 mm Hg in masked hypertensives and 13.3 mm Hg in sustained hypertensives. Multi-adjusted BPV indexes were similar between individuals with NT and WCHT, and masked and sustained hypertensives. Main differences were observed between subjects with WCHT and MHT. Masked hypertensives showed a multi-adjusted SD_{total} increased of 15% compared to white-coat hypertensives.

As shown in Figure, after stratification with antihypertensive treatment, white-coat hypertensives displayed similar SD_{total} systolic index to normotensives, and masked hypertensives to sustained hypertensives, in both treated and untreated strata. In treated and untreated subgroups, this BPV index was strongly higher in individuals with MHT than in those with WCHT. Similar results were observed with other BPV indexes (data not shown).

DISCUSSION

The important issue identified in this study is that, in the elderly, white-coat hypertensives had similar home BPV to normotensives, and masked hypertensives similar to sustained hypertensives. BPV was growing from normotensives and white-coat hypertensives to masked and sustained hypertensives. Then, starting from the demonstrated correlation between BPV and cardiovascular risk¹⁴⁻¹⁶, our results are totally consistent with previous studies which have reported that cardiovascular risk was growing from individuals with NT, WCHT, MHT to subjects with SH.^{2,8-12} In our study, although we did not collect a large enough incident cardiovascular events to perform thorough analyses, we observed that patients with incident stroke had a higher home BPV than those without stroke (SD_{total} in

participants with incident stroke= 16.7 mm Hg, SD_{total} in participants without incident stroke= 11.5 mm Hg, $P < 10^{-4}$). Importantly, BPV indexes did not change after multiple adjustments, and remained higher in MHT and SH than in NT and WCHT. Moreover, BPV remained consistent in treated/untreated subgroups, which confirms robustness of these results.

BPV is correlated to BP level, thus we cannot exclude that the high BPV observed in masked hypertensives is partly due to their high home BP level. However, if BP level was the only explanation of this high variability, their home BP level being lower than sustained hypertensives, they would be expected to consequently have a lower BPV compared to subjects with SH. Yet, they displayed similar BPV to sustained hypertensives which suggests that the high BPV observed in masked hypertensives is not only the simple reflection of their high BP level.

This study has several strengths including its large sample size, the community-based setting, and the age range of our participants which has been few studied. We used replication of multiple sitting BP by the same oscillometric device in both clinic and home environment which limited classification bias. The method used permitted to define several BPV indexes, more than SD_{total} , which describe different kind of variability (e.g. between triplets, between days). This is important to note that all indexes were higher in masked and sustained hypertensives than in normotensives and white-coat hypertensives, except CV. Indeed, CV was not growing from normotensives and white-coat hypertensives to masked and sustained hypertensives. One plausible explanation is that BP categories being defined using BP levels as was CV, this probably generated an over-adjustment which removed any difference regarding CV.

As BP level is associated with BPV, adjustment for BP level should be done when assessing BPV. However, in the particular case of assessment of BPV in BP categories, this adjustment was not appropriate. Indeed, categories were defined using home and office BP levels, to

adjust for BP level would not be relevant because BP levels had been used to stratify and create BP categories. Effect of stratification is exactly to remove bias. An over-adjustment would probably be generated by such adjustment, and then would bias results.

We did not discard the first day of BP measurement which might affected the reliability of the reported BPV due the instability of the instability of these measures. However, results did not change after reassessment of BPV indexes excluding the values obtained the first day measurement.

To conclude, in the elderly of the general population, the unexpectedly elevated risk observed in individuals with MHT could be partly explained by their high blood pressure variability, close to the one of sustained hypertensives.

Disclosure: Dr. Tzourio has received investigator-initiated research funding from the French National Research Agency (ANR) and the Fondation Plan Alzheimer for the 3C study. He has also received fees from the Fondation Plan Alzheimer for participating in its steering committee. The other authors have nothing to disclose.

Acknowledgments: The Haute Autorité de Santé (HAS) and the Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) funded the present sub-study on HBPM. The Three-City Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen–Bordeaux II University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study.

References

1. 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; 360:1903-1913.
2. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-1349.
3. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50:299-305.
4. Turnbull F, Kengne AP, MacMahon S. Blood pressure and cardiovascular disease: tracing the steps from Framingham. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53:39-44.

5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
6. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, Demicco D, Kostis JB, Larosa JC. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) trial. *Eur Heart J* 2010; 31:2897-2908.
7. Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Torri V, Tognoni G. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 1999; 159:1205-1212.
8. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007; 25:1554-1564.
9. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193-2198.
10. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:508-515.
11. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Masked Hypertension: Evaluation, Prognosis, and Treatment. *Am J Hypertens* 2010; 23:941-948.

12. 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* 2006; 47:846-853.
13. Cahan A, Ben Dov IZ, Mekler J, Bursztyn M. The role of blood pressure variability in misdiagnosed clinic hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34:187-192.
14. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the finn-home study. *Hypertension* 2012; 59:212-218.
15. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938-948.
16. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Poulter NR, Sever PS. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:469-480.
17. Alperovitch A. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22:316-325.
18. Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample. *Am J Hypertens* 2011; 24:674-680.
19. Altunkan S, Iliman N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in elderly patients. *Blood Press Monit* 2008; 13:117-122.
20. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, Adiyaman A, Dechering DG, Kuznetsova T, Thien T, de Leeuw P, Imai Y, O'Brien E, Parati G. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit* 2008; 13:352-365.

21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-1762.
22. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
23. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:922-935.
24. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1977.
25. Berkman LF, Berkman CS, Kasl S, Freeman DH, Jr., Leo L, Ostfeld AM, Cornoni-Huntley J, Brody JA. Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *Am J Epidemiol* 1986; 124:372-388.
26. Beekman AT, Deeg DJ, van Tilburg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord* 1995; 36:65-75.
27. Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetiere P, Hanon O, Ritchie K, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens* 2008; 26:1765-1772.

Table 1. Baseline characteristics of participants by BP status

	BP status			
	NT N = 401	WCHT N = 226	MHT N = 279	SH N = 795
N				
Age, years	78.3 (3.7)	79.0 (4.2) ^a	79.6 (4.0) ^a	79.2 (4.0) ^a
Age >80 y, % (n)	25.2 (101)	31.9 (72)	39.8 (111) ^a	36.0 (286) ^a
Female, % (n)	68.8 (276)	64.6 (146)	58.8 (164) ^a	54.5 (433) ^a
SBP office, mm Hg	125.9 (9.8)	150.9 (10.1) ^a	129.5 (8.0) ^a	159.2 (15) ^a
DBP office, mm Hg	70.0 (7.3)	78.0 (8.5) ^a	69.4 (8.2)	79.9 (10.0) ^a
SBP home, mm Hg	123.9 (8.1)	127.9 (6.1) ^a	146.7 (9.4) ^a	153.2 (13) ^a
DBP home, mm Hg	68.0 (6.2)	68.5 (6.2)	75.1 (7.8) ^a	77.0 (8.9) ^a
BMI, kg/m ²	24.9 (3.8)	24.9 (3.5)	25.6 (3.6) ^a	25.8 (3.7) ^a
Obesity, % (n)	9.5 (38)	8.4 (19)	10.4 (29) ^a	13.1 (104) ^a
Cardiovascular events, % (n)	3.8 (15)	6.7 (15)	4.3 (12)	5.0 (40)
Diabetes, % (n)	3.6 (14)	5.4 (12)	9.4 (26) ^a	9.6 (75)
Hypercholesterolemia, % (n)	35.6 (142)	33.9 (76)	39.8 (111)	42.0 (334) ^a
Depressive symptom, % (n)	11.8 (47)	10.0 (22)	13.7 (38)	12.3 (98)
High education level ≥12 y, % (n)	40.9 (164)	32.3 (73) ^a	36.2 (101)	36.7 (292)
BP lowering medication, % (n)	46.4 (185)	59.4 (133) ^a	63.8 (178) ^a	65.0 (517) ^a
Current smoker, % (n)	3.3 (13)	3.1 (7)	2.9 (8)	4.0 (32)
MMSE score	27.4 (2.3)	27.0 (2.2)	27.0 (2.0) ^a	27.1 (2.2) ^a

Continuous variables are shown as mean (SD); NT, normotension; WCHT, white-coat hypertension; MHT, masked hypertension; SH, sustained hypertension; BMI, body mass index; Obesity, BMI≥30 kg/m²; Cardiovascular events, past history of stroke, bypass, angioplasty, myocardial infarction, angina, or heart surgery; Diabetes, blood sugar ≥7mmol/l or hypoglycemic medication; Hypercholesterolemia, cholesterol ≥6.2mmol/l or hypocholesterolemic medication; Depressive symptom, CESD total ≥17 for men and ≥23 for women (CESD= Center for Epidemiological Studies-Depression scale); High education level, 12 or more years of formal education; MMSE score, Mini Mental State Examination score

^a P<0.05, χ^2 test for categorical variables and variance analysis for continuous variables

Table 2. Home BP variability indexes according to BP status

	Blood pressure categories				<i>P</i> value ^a		
	NT	WCHT	MHT	SH	WCHT vs. NT	WCHT vs. MH	MHT vs. SH
SBP							
<i>SD</i> _{total}	9.9 (3.4)	10.6 (3.7)	12.3 (4.7)	12.5 (4.4)	0.04	<0.001	0.36
<i>SD</i> _{day}	4.7 (3.0)	5.4 (3.5)	6.1 (3.8)	6.2 (4.0)	0.04	0.04	0.60
<i>SD</i> _{between-triplet}	8.0 (3.6)	9.0 (4.2)	10.4 (5.4)	10.7 (4.9)	0.01	<0.01	0.22
<i>SD</i> _{intra-triplet}	6.4 (3.5)	6.4 (2.8)	7.0 (3.6)	7.0 (3.5)	0.92	0.02	0.96
CV	0.08 (0.03)	0.08 (0.03)	0.08 (0.03)	0.08 (0.03)	0.32	0.75	0.42
Range	35.4 (12.2)	37.2 (12.1)	43.2 (15.3)	44.0 (14.6)	0.20	<0.001	0.31
Morning - Evening	8.4 (6.7)	9.1 (7.4)	10.7 (9.4)	11.6 (9.0)	0.33	0.05	0.14
DBP							
<i>SD</i> _{total}	5.6 (2.7)	5.8 (2.3)	6.4 (3.2)	6.4 (2.7)	0.67	0.03	0.90
<i>SD</i> _{day}	2.8 (1.7)	2.9 (1.8)	3.0 (1.9)	3.1 (1.9)	0.99	0.60	0.51
<i>SD</i> _{between-triplet}	4.7 (2.2)	5.0 (2.2)	5.3 (2.7)	5.4 (2.5)	0.13	0.21	0.74
<i>SD</i> _{intra-triplet}	4.2 (4.2)	4.0 (3.6)	4.8 (4.8)	4.4 (3.8)	0.25	0.03	0.25
CV	0.08 (0.04)	0.08 (0.03)	0.09 (0.04)	0.08 (0.03)	0.80	0.97	0.36
Range	21.0 (11.3)	21.2 (9.9)	23.7 (12.9)	23.3 (11.1)	0.84	0.02	0.66
Morning - Evening	4.7 (3.8)	5.3 (4.1)	5.6 (4.6)	5.9 (4.5)	0.09	0.57	0.40

Data are shown as crude mean (SD). NT, normotension; WCHT, white-coat hypertension; MHT, masked hypertension; SH, sustained hypertension; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation;

^a*P* value adjusted with age, sex and antihypertensive treatment

Table 3. Multi-adjusted home BP variability indexes according to BP status

	Blood pressure categories				<i>P</i> value ^a		
	NT	WCHT	MHT	SH	WCHT vs. NT	WCHT vs. MH	MHT vs. SH
SBP							
SD _{total}	10.9 (0.4)	11.4 (0.5)	13.1 (0.4)	13.3 (0.4)	0.06	<.0001	0.38
SD _{day}	5.2 (0.4)	5.7 (0.4)	6.4 (0.4)	6.5 (0.4)	0.05	0.07	0.67
SD _{between-triplet}	9.1 (0.5)	9.9 (0.5)	11.2 (0.5)	11.6 (0.4)	0.01	0.005	0.22
SD _{intra-triplet}	6.9 (0.4)	6.8 (0.4)	7.4 (0.4)	7.4 (0.3)	0.89	0.04	0.98
CV	0.09 (0.003)	0.09 (0.003)	0.09 (0.003)	0.09(0.003)	0.39	0.83	0.39
Range	38.5 (1.4)	39.6 (1.5)	45.3 (1.5)	46.4 (1.3)	0.26	<.0001	0.29
Morning - Evening	10.0 (0.9)	10.3 (0.9)	11.8 (0.9)	12.7 (0.8)	0.38	0.05	0.12
DBP							
SD _{total}	6.0 (0.3)	6.1 (0.3)	6.6 (0.3)	6.6 (0.3)	0.81	0.06	0.92
SD _{day}	2.8 (0.2)	2.8 (0.2)	2.9 (0.2)	3.0 (0.2)	0.81	0.94	0.61
SD _{between-triplet}	5 (0.3)	5.2 (0.3)	5.4 (0.3)	5.5 (0.2)	0.18	0.33	0.72
SD _{intra-triplet}	4.8 (0.4)	4.4 (0.5)	5.2 (0.4)	4.9 (0.4)	0.19	0.04	0.27
CV	0.09 (0.004)	0.09 (0.004)	0.09 (0.004)	0.09 (0.003)	0.96	0.85	0.35
Range	22.8 (1.2)	22.4 (1.3)	24.9 (1.2)	24.5 (1.1)	0.63	0.02	0.69
Morning - Evening	5.2 (0.5)	5.6 (0.5)	5.7 (0.5)	6.0 (0.4)	0.17	0.62	0.36

Data are shown as adjusted mean (SD) for age, sex, antihypertensive treatment, body mass index, Past history of cardiovascular events, Diabetes, Hypercholesterolemia. NT, normotension; WCHT, white-coat hypertension; MHT, masked hypertension; SH, sustained hypertension; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation;

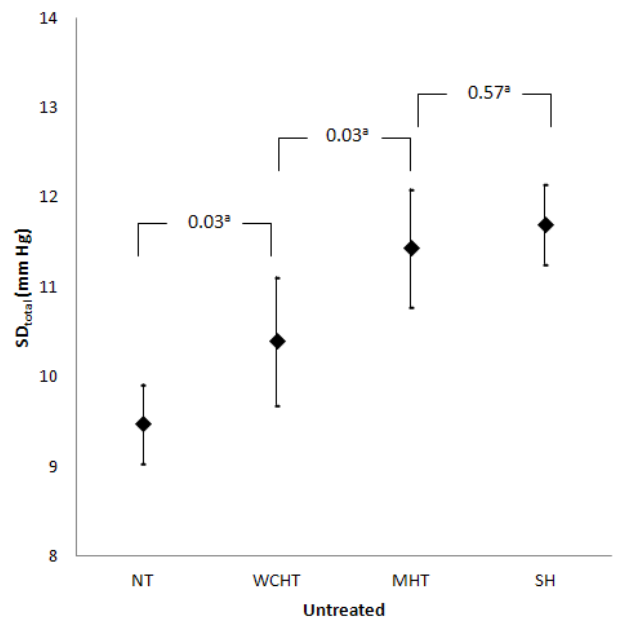
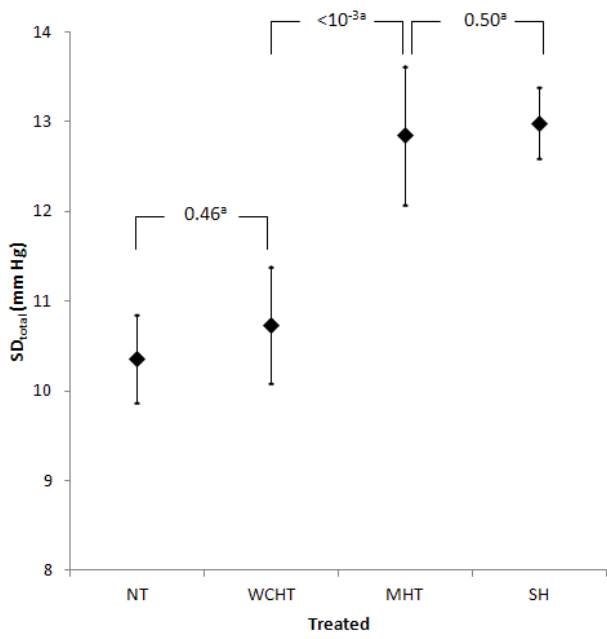
^a*P* value adjusted with age, sex, antihypertensive treatment, body mass index, Past history of cardiovascular events, Diabetes, Hypercholesterolemia

Figure legend

Figure. SD_{total} systolic according to BP status in strata of antihypertensive treatment

Mean \pm 95% CI; NT, normotension; WCHT, white-coat hypertension; MHT, masked hypertension; SH, sustained hypertension

^a*P* value adjusted for age,sex BMI, past history of cardiovascular events, diabetes and hypercholesterolemia



7. DISCUSSION GENERALE

Ce travail, qui repose sur les données collectées dans le centre de Dijon de la cohorte 3C, nous a permis d'étudier l'apport de l'automesure tensionnelle chez des sujets volontaires, non institutionnalisés, âgés de 73 à 97 ans. La contribution de notre étude réside dans une meilleure connaissance de la faisabilité de l'automesure ainsi que des phénomènes d'HBB et d'HM chez les personnes âgées, sujets qui ont été très peu abordés dans cette catégorie de la population.

Nous avons, en premier lieu, étudié la faisabilité de l'automesure tensionnelle chez les personnes âgées. L'originalité de notre travail repose d'une part sur la méthodologie utilisée et d'autre part sur la population étudiée. Lorsque nous nous sommes intéressés à cette question, bien que quelques études réalisées sur des échantillons sélectionnés de sujets âgés aient rapporté un pourcentage de réalisation de l'automesure satisfaisant, aucune étude de grande taille en population générale n'avait étudié en détail cette problématique. Nos résultats montrent qu'avec une brève formation consistant en un simple apprentissage par visualisation directe et unique, l'automesure de la PA est une méthode utilisable chez les personnes âgées en population générale. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication acceptée dans la revue *American Journal of hypertension*⁴⁴, d'une communication affichée au *21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular prevention*³⁸ (Milan, 2011), et d'une communication affichée aux *31^{èmes} Journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie*⁴³ (Paris, 2011). L'intérêt de ces résultats est multiple : d'une part, une diffusion plus large de l'automesure tensionnelle chez les personnes âgées pourrait permettre d'optimiser la prise en charge tensionnelle et ainsi limiter les conséquences associées à l'HTA dans cette catégorie d'âge à haut risque vasculaire ; d'autre part, l'utilisation de l'automesure permet de dépister l'HBB et l'HM, deux catégories tensionnelles délétères.^{26,70,72,80,111,123,124,145,160,167,186,188,218}

Notre étude de la faisabilité de l'automesure tensionnelle présente plusieurs limites. Tout d'abord, les sujets inclus dans notre étude étaient caractérisés par un état de santé globalement meilleur et un niveau socio-économique plus élevé que la population du même âge. Il reste donc à confirmer que ces résultats soient retrouvés parmi une population de sujets en moins bonne santé et ayant un niveau d'éducation moins élevé. Cependant, nos analyses de sensibilité laissent supposer que le taux de réussite à l'automesure resterait élevé en population générale.

Ensuite, la fiabilité des mesures retranscrites par les patients n'a pas pu être évaluée pour tous les participants ; et, le respect du protocole de mesure par les participants, ne pouvant être apprécié, ne peut pas être garanti. Toutefois, une vérification des valeurs retranscrites a été effectuée pour la moitié des participants (le groupe « sans automesure tensionnelle trimestrielle »), soit 862 patients. Peu d'études ont précédemment procédé à une vérification des valeurs transmises par les participants. D'après ces vérifications, la concordance entre le statut échec/réussite à l'automesure défini par les relevés des participants et par les valeurs enregistrées dans la mémoire des appareils était totale. Cette bonne fiabilité dans la retranscription des valeurs mesurées a également été observée dans d'autres études.^{102,131,140,212} Les deux groupes constitués par randomisation ne différant sur aucun des paramètres évalués, il est légitime de supposer que la fiabilité du report des participants du groupe « avec automesure tensionnelle trimestrielle » se rapproche de celle du groupe « sans automesure tensionnelle trimestrielle ». La non-évaluation du respect du protocole de mesure n'est pas une limite spécifique à notre étude, mais plutôt une difficulté structurelle existante dans la plupart des études utilisant l'automesure à domicile. Les principaux risques se situent entre autres dans l'adoption d'une mauvaise position de mesure ou encore dans un placement erroné du brassard. Cependant, grâce à la formation complète sur l'utilisation de l'appareil et la réalisation de l'automesure reçue par les participants, bien que ce risque ne puisse être

exclu, il reste probablement limité et atténué comparé à celui existant dans les études dont le protocole n'incluait pas une formation aussi complète que la nôtre. D'autre part, bien qu'il ne soit pas possible de garantir le respect total du protocole, il semble légitime de supposer que ces biais de mesure sont moindres que ceux existants avec la méthode auscultatoire au sphygmomanomètre, avec notamment la disparition du biais d'observateur²³¹ qui a des répercussions importantes sur les valeurs mesurées. En outre, comme le souligne une étude réalisée en 2004 et 2009 chez 500 médecins généralistes français, le respect du protocole de mesure n'est pas systématique parmi les médecins : seul 3% des médecins interrogés déclaraient respecter le protocole recommandé par l'ESH et 33% d'entre eux celui de la HAS.²⁸ Cette même étude rapporte que seul 71% des médecins ont déclaré n'utiliser qu'occasionnellement l'automesure dans le cadre du suivi tensionnel de leurs patients, soulignant ainsi une nouvelle fois l'intérêt de notre étude.

Nous avons également étudié la prévalence et les facteurs associés à l'HBB, et plus particulièrement à l'HM. Nos résultats montrent que, chez les personnes âgées, l'évaluation du niveau tensionnel basée sur la mesure en centre conduirait à un mauvais diagnostic de l'HTA – porté à tort ou au contraire ignoré – dans près de 30% des cas. Ce chiffre est très élevé. Les hypertendus blouse blanche, dont la prévalence parmi les sujets classés hypertendus au centre était de 22%, soit plus d'un individu sur cinq, sont potentiellement exposés à un risque de chute lié au sur-traitement. Par ailleurs, la récente mise en évidence de l'existence d'une courbe de risque en J chez les personnes âgées a mis à mal le slogan « lower is better », et apporte un nouvel argument en faveur de la dangerosité du sur-traitement chez les hypertendus blouse blanche âgés puisqu'il serait associé à une augmentation significative du risque d'événements CV.^{18,58,132} Cependant, d'autres auteurs rappellent, à juste titre, qu'il est important de ne pas arrêter de traiter les hypertendus blouse blanche tant qu'un essai n'en

a pas prouvé le bénéfice.¹⁹¹ Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs de risque particuliers pour l'HBB ; en revanche, les hypertendus masqués correspondaient à des profils cumulant les facteurs de risque vasculaires et se rapprochant de celui des hypertendus soutenus. La prévalence de l'HM parmi les personnes ayant une PA normale au centre était de 41%. Cela signifie que, sur cinq personnes apparemment normotendues au centre, deux seraient en réalité hypertendues. Si ce chiffre était transposable à la pratique médicale courante, cela voudrait dire que l'HTA chez les personnes âgées serait largement sous-diagnostiquée par les médecins généralistes. L'ampleur de ce phénomène est d'autant plus alarmante compte-tenu du profil à haut risque vasculaire retrouvé chez les hypertendus masqués. Cela a également été rapporté chez des sujets plus jeunes.^{26,79} Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans la revue *American Journal of Hypertension*³⁷, d'une communication affichée aux 30^{es} Journées de l'Hypertension Artérielle³⁵ (Paris, 2010) ainsi que d'une communication orale lors du 20th European Meeting on Hypertension³⁶ (Oslo, 2010). Nos résultats incitent donc fortement à évaluer le niveau tensionnel par automesure à domicile, particulièrement chez les individus à risque d'HM. Si plusieurs études ont mis en avant un risque CV significativement augmenté pour l'HM, les résultats concernant l'HBB sont moins nets et sujets à débat. Pour autant, de nombreuses études ont montré que les individus souffrant d'HM mais aussi d'HBB avaient une mortalité augmentée par rapport aux normotendus¹²⁴, et présentaient une atteinte des organes cibles (reins, cerveau, cœur et vaisseaux); notamment une rigidité artérielle accentuée⁵⁷ ou encore des anomalies métaboliques²³. Or, les différents symptômes d'atteinte des organes cibles ont une valeur pronostique indépendante et permettent de quantifier le risque CV, l'HBB ne serait donc pas inoffensive, particulièrement chez les sujets âgés.^{9,168} Ces résultats confirment ainsi la nécessité de dépister aussi bien les hypertendus masqués que blouse blanche.

Bien que certains auteurs doutent de l'existence réelle de l'HBB et de l'HM, la haute reproductibilité ces deux types d'hypertension a été démontrée par plusieurs études, confirmant qu'il s'agit de réels phénomènes et non pas d'artéfacts uniquement liés à la variabilité.^{21,219} Corroborant ces résultats, une étude a rapporté que l'HM était détectable avec une haute spécificité grâce à un nombre relativement limité de mesures.¹²¹

Les définitions de l'HBB et de l'HM étant dépendantes de celles des seuils de normalité de PA, un changement des valeurs normatives au centre et/ou à domicile entraînerait a fortiori une modification des prévalences de l'HBB et de l'HM. Une nouvelle évolution des seuils de normalité ne paraît pas invraisemblable car certaines études ont montré chez certains patients, notamment diabétiques ou ayant des antécédents d'accidents vasculaires, qu'un abaissement du seuil à 125/75 mm Hg voire jusqu'à 120 mm Hg serait associé à une diminution du risque de certaines pathologies, micro-albuminurie ou protéinurie, ainsi qu'à une réduction de l'incidence des récurrences d'accidents vasculaires. Cependant, face à ces résultats, d'autres données montrent l'existence d'une courbe de risque en J indiquant qu'un abaissement trop important de la PA pourrait entraîner une recrudescence du risque d'événements délétères.¹⁶⁵ Toutefois, si le changement des seuils de normalité se répercuterait sur les prévalences de l'HBB et de l'HM, rien ne laisse supposer que les facteurs de risque qui leur sont associés seraient impactés de manière significative par une évolution des définitions. En effet, les facteurs de risque mis en avant par la PAMELA study – dans laquelle les seuils utilisés étaient différents de ceux recommandés par les sociétés savantes – sont semblables à ceux rapportés dans la littérature.¹²⁴

Par ailleurs, les prévalences d'HBB et d'HM retrouvées dans notre étude ont probablement été influencées par notre choix concernant les mesures de PA à conserver et celles à exclure. Face à l'absence de consensus, nous avons choisi de garder toutes les valeurs mesurées alors

que d'autres auteurs ont exclu les valeurs du 1^{er} jour de mesure et/ou la 1^{ère} valeur de chaque mesure. Différents arguments ont motivé ce choix : exclure spécifiquement certaines valeurs pourrait introduire un biais, et disposer d'un nombre maximal de mesures permettait de mieux représenter le niveau tensionnel moyen. Confirmant la justesse de ce choix, de récentes études ont montré que garder l'ensemble des valeurs mesurées serait probablement la meilleure option.^{89,99}

Nous avons également montré que, comparé aux normotendus, le risque de développer une hypertension soutenue à un an était trois fois plus élevé chez les hypertendus blouse blanche et sept fois plus élevé chez les hypertendus masqués. Ces résultats s'observaient tant chez les sujets prenant un traitement antihypertenseur que chez ceux n'en prenant pas. Lorsque nous nous sommes intéressés à cette question, seules trois études, réalisées dans des populations beaucoup plus jeunes, avaient précédemment étudié le risque d'hypertension soutenue chez les hypertendus blouse blanche et masqués. Notre étude est donc la première à mettre en évidence ce phénomène chez des sujets âgés. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication soumise pour révision dans la revue *Journal of hypertension*⁴⁰ et d'une communication affichée au 21st *European Meeting on Hypertension and Cardiovascular prevention*³⁹ (Milan, 2011).

La PAMELA study, réalisée en population générale chez des sujets âgés 25 à 74 ans (en moyenne 46,3 ans), a rapporté un risque d'hypertension soutenue à 10 ans multiplié par 2,51 chez les hypertendus blouse blanche et 1,58 chez les hypertendus masqués comparé aux normotendus.¹²³ D'après nos résultats ce risque serait plus élevé chez les hypertendus masqués que blouse blanche ce qui est plus cohérent avec les risques CV observés dans ces deux types d'hypertension. Les résultats publiés par la OHASAMA study²⁰⁸ – réalisée exclusivement chez des hypertendus blouse blanche – et la HARVEST study¹⁴⁸ – conduite

spécifiquement chez des hypertendus masqués – mettent également en avant ce phénomène à long terme dans des populations jeunes. Notre étude apporte des données nouvelles par rapport à ces travaux. D'une part, notre étude est la première réalisée sur un large échantillon de personnes âgées. Ensuite, nous avons utilisé le même appareil de mesure tensionnel au centre et à domicile, limitant ainsi le biais de classement. Enfin, la proportion des perdus de vue était plus faible dans notre étude et nos analyses de sensibilité ont montré que nos résultats n'avaient pas été influencés par ces derniers.

Ces résultats sont en accord avec de précédentes études qui rapportent que l'issue des hypertendus blouse blanche est incertaine.^{10,218} En contradiction avec ces résultats, une récente étude issue de la base de données internationale IDACO a rapporté un risque CV similaire entre les normotendus et les hypertendus blouse blanche après stratification sur le traitement.⁷²

Toutefois, l'existence d'un faisceau de preuves dans différentes catégories de la population concernant l'atteinte des organes cibles amène à penser que l'HBB ne devrait pas être considérée comme un phénomène anodin et inoffensif, particulièrement chez les sujets âgés.

Nous avons enfin étudié la variabilité de la PA en fonction du statut tensionnel. Nos analyses ont permis de montrer que les hypertendus blouse blanche avaient un niveau de variabilité similaire à celui des normotendus tandis que la variabilité de la PA chez les hypertendus masqués était équivalente à celle observée chez les hypertendus soutenus. Ces résultats font l'objet d'une publication soumise pour révision dans la revue *American Journal of Hypertension*⁴⁶, ils ont également fait l'objet d'une présentation orale aux 31^{es} Journées de l'Hypertension Artérielle⁴⁵ (Paris, 2011), et d'une communication affichée au 22nd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection⁴¹ (London, 2012). Nos résultats suggèrent que le sur-risque CV observé chez les hypertendus masqués pourrait être expliqué

par la haute variabilité de leur PA, similaire à celle des hypertendus soutenus. Ce sur-risque pourrait être le simple reflet du niveau tensionnel en dehors du cadre médical. Plusieurs éléments entrent en contradiction avec cette hypothèse. D'une part, bien que l'évaluation du niveau tensionnel en cabinet soit plus inexacte et moins prédictive d'événements morbides que l'automesure ou la MAPA, elle n'en demeure pas moins associée de manière indépendante et continue à la morbidité ainsi qu'à la mortalité vasculaire.¹¹⁵ D'autre part, le niveau de PA à domicile est clairement supérieur chez les hypertendus blouse blanche comparé aux normotendus, et chez les hypertendus soutenus par rapport aux hypertendus masqués ; ainsi, considérant uniquement le niveau tensionnel à domicile, le risque CV devrait être significativement croissant des normotendus aux hypertendus blouse blanche, et des hypertendus masqués aux hypertendus soutenus, ce qui ne correspond pas aux risques rapportés dans la littérature.^{70,72,80,145} En revanche, le niveau de variabilité s'accorde mieux aux courbes de risque connues puisque l'on distingue deux groupes : normotension/HBB, et HM/hypertension soutenue. Bien que l'influence du niveau tensionnel ne puisse être écartée dans l'explication du sur-risque vasculaire observé dans l'HM, la variabilité de la PA a très probablement elle aussi une influence partielle. Notre hypothèse est appuyée par une récente étude qui a démontré que la variabilité mesurée par automesure à domicile était un facteur prédictif indépendant d'événements CV.¹⁰⁰

La variabilité du niveau tensionnel pourrait être un marqueur de risque important à évaluer dans la mesure où plusieurs études ont démontré sa relation avec le risque CV, notamment chez les personnes âgées chez lesquelles le risque d'AVC serait fortement accru lorsque la variabilité tensionnelle augmente.¹⁶⁶ L'automesure tensionnelle à domicile permettrait donc, grâce à l'estimation de la variabilité de la PA, d'améliorer la quantification du risque CV. Si, comme cela a été démontré dans des populations plus jeunes¹⁰⁰, la variabilité tensionnelle obtenue par automesure s'avérait être prédictive d'événements CV chez les personnes âgées,

cela serait un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation de l'automesure. En effet, cette méthode de mesure pourrait permettre une évaluation rapide et réalisable en pratique courante de la variabilité, contrairement à la variabilité inter-visite qui, obtenue sur plusieurs années, n'est par conséquent peu voire pas exploitable dans le cadre d'un suivi tensionnel.¹⁹⁴

Les mécanismes physiopathologiques de l'HBB et de l'HM n'ayant pas été expliqués et peu d'hypothèses explorées, nous avons regroupé les sujets en paires concordantes (normotension, hypertension soutenue) et discordantes (HBB, HM) afin de mesurer l'influence du seuil et de la variabilité de la PA sur la différence de diagnostic entre la mesure au centre et celle à domicile. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de niveau de variabilité tensionnelle entre ces deux groupes. Contrairement à la répartition indépendante du seuil observée dans le groupe « paires concordantes », celle des individus du groupe « paires discordantes » était croissante à mesure que la proximité du seuil d'HTA au centre était augmentée. Dans le groupe « paires discordantes », la différence entre les niveaux de PA mesurés au centre et à domicile était deux fois supérieure à celle observée dans le groupe « paires concordantes ». Ainsi, l'effet seuil est, comme attendu, impliqué dans les phénomènes d'HBB et d'HM, mais ces deux types d'hypertension ne sont pas réductibles à ce seul effet seuil.

Une étude a démontré chez 238 individus hypertendus âgés en moyenne de 52 ans que l'HBB était une réponse conditionnée.¹⁴³ D'autres études sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse chez les hypertendus blouse blanche âgés ainsi que chez les hypertendus masqués. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication affichée au 22nd *European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection*⁴².

L'originalité et la force de l'étude 3C-HBPM reposent entre autres sur la taille de notre échantillon ainsi que sur l'âge de nos participants. Aucune étude de grande taille sur

l'automesure de la PA n'avait été réalisée sur des sujets aussi âgés que les nôtres en population générale. D'autre part, de nombreuses données cliniques, biologiques et sociodémographiques ont été recueillies dans le cadre de l'étude 3C, nous permettant ainsi d'étudier l'association entre faisabilité, HBB et HM avec de nombreux facteurs de risque potentiels (diabète, cholestérol, IMC, sexe, niveau cognitif, symptômes dépressifs...). Enfin, contrairement à la majorité des précédentes études, nous avons utilisé le même appareil de mesure de PA pour les mesures au centre et à domicile, ce qui limite le biais de classement. De cette manière la répartition des statuts tensionnels n'est pas biaisée par des différences résultant uniquement de l'utilisation d'appareils de mesure de PA différents.

Une des limites à souligner quant à la généralisabilité de nos résultats est que la population sur laquelle repose ce travail est constituée de participants volontaires, non-institutionnalisés, et globalement en meilleure santé que la population du même âge. Une des conséquences de ce phénomène est que la survenue d'événements péjoratifs – au cours des différents suivis de l'étude 3C – a été faible (décès, événements CV, AVC, démences). Ainsi, malgré deux années de suivi, nous n'avons pas recueilli suffisamment d'événements CV pour pouvoir étudier l'influence de l'automesure et du statut tensionnel sur le risque CV chez les personnes âgées. Cependant, la disponibilité prochaine du 6^{ème} suivi de l'étude 3C pourrait permettre de recueillir un nombre d'événements suffisants pour la réalisation de ces analyses.

8. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le vieillissement de la population va représenter un défi majeur pour nos sociétés dans les prochaines décennies, tant sur le plan social que sur le plan médical. Face au vieillissement de la population ainsi qu'aux conséquences chez le sujet âgé de la dégradation du système CV – se traduisant entre autres par l'élévation du niveau et de la variabilité de la PA – en termes d'événements morbides et de mortalité, il est important de mettre en place des méthodes visant à mieux évaluer et contrôler le niveau tensionnel. Ainsi, dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'apport de l'automesure tensionnelle chez les personnes âgées. Nos résultats apportent plusieurs arguments en faveur d'une utilisation courante de l'automesure tensionnelle chez les personnes âgées en population générale. Ils mettent également en avant le problème de l'inexactitude du diagnostic tensionnel lors des consultations médicales classiques, et apportent de nouvelles preuves de la sévérité de l'HBB et l'HM chez les personnes âgées, soulignant ainsi l'importance de réaliser l'évaluation de la PA par automesure à domicile spécifiquement dans cette catégorie de la population. Nos travaux participent à une meilleure compréhension de ces phénomènes complexes et multifactoriels. L'automesure tensionnelle est un outil permettant de détecter les groupes de sujets à haut risque CV – hypertendus masqués, sujets à forte variabilité tensionnelle – qui pourraient ainsi faire l'objet d'actions renforcées de prévention.

Même si, à grande échelle, l'éducation et la formation des patients à l'automesure restent des challenges, au même titre que la lutte contre l'utilisation massive d'appareils d'automesure non homologués par les sociétés savantes d'HTA²²¹, ce travail s'inscrit dans le cadre d'une meilleure prévention CV chez les personnes âgées. En effet, malgré les remarquables progrès effectués dans les thérapies antihypertensives, permettant d'abaisser la PA chez presque toutes les personnes souffrant d'HTA, cette dernière continue d'être un problème majeur de santé publique. Sa prévalence est en augmentation dans le monde et le nombre de personnes souffrant d'HTA non contrôlée est également en hausse. Les facteurs comportementaux (par

exemple excès de consommation sodée et diminution de l'exercice physique) semblent être déterminants dans cette progression.⁵¹ Il est donc possible de limiter ce développement en modulant ces facteurs comportementaux ; or, l'utilisation de l'automesure tensionnelle s'inscrit dans le cadre d'une plus grande implication du patient dans sa prise en charge tensionnelle et pourrait ainsi contribuer à une modification comportementale.^{63,179}

Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent différentes perspectives. Nous projetons d'analyser très prochainement les résultats de l'essai 3C-HBPM, afin d'étudier si l'utilisation de l'automesure pourrait représenter un outil supplémentaire significatif dans le contrôle de l'HTA chez les personnes âgées, comme cela a été démontré chez des sujets plus jeunes.¹²⁹ L'essai 3C-HBPM sera la première étude sur le plan international à évaluer l'apport de l'automesure sur le contrôle tensionnel des sujets âgés de plus de 73 ans. Cette information est très importante en termes de santé publique. En effet, une diminution de 5 mm Hg de la PAS dans le groupe « avec automesure trimestrielle » correspondrait ainsi à une baisse d'environ 20% du risque d'AVC et de 10% de la mortalité cardio-vasculaire.^{115,192} Des résultats positifs seraient alors de nouveaux arguments en faveur d'une large diffusion de cette technique dans le cadre de la prévention du risque CV. Nos résultats ont déjà permis de démontrer l'intérêt de l'automesure à l'étape du diagnostic de l'HTA, si, en plus, ils permettaient de démontrer son intérêt dans le cadre du suivi des patients, les retombées en termes de santé publique pourraient être majeures.

En outre, une des raisons du mauvais contrôle tensionnel chez les hypertendus âgés est la réticence des médecins à renforcer un traitement déjà existant pour atteindre un objectif inférieur à 140/90 mm Hg de PA en raison du risque iatrogène d'hypotension épisodique, particulièrement dangereux dans cette catégorie d'âge. L'utilisation de l'automesure pourrait permettre de contribuer à une prescription plus sécurisante des médicaments

antihypertenseurs en identifiant clairement les hypertensions résistantes aux traitements et les sujets à risque d'hypotension. En ce sens, l'automesure tensionnelle pourrait améliorer la qualité des prescriptions en luttant contre les sous et sur-prescriptions.

L'HTA étant un facteur de risque majeur d'événements CV et particulièrement d'AVC, une perspective intéressante de notre travail serait d'examiner si la morbi-mortalité CV, qui pourrait être étudiée dans l'étude 3C-HBPM, grâce à la disponibilité très prochaine des données du 6^{ème} suivi, est réduite chez les individus pratiquant régulièrement l'automesure tensionnelle dans le cadre leur suivi tensionnel. Nous projetons également d'étudier le risque CV selon le statut tensionnel. La reproductibilité de la variabilité de la PA ainsi que son association avec le risque CV pourront elles aussi être étudiées grâce à la disponibilité prochaine du suivi 24 mois.

Certains auteurs rappellent que la prise en charge tensionnelle ne doit pas se concentrer exclusivement sur les valeurs de PA mais que ces dernières doivent être intégrées dans un regard plus global incluant l'homéostasie du patient et son état de santé général ; l'idée étant de clarifier ce qui se cache sous les nombres et de tenir compte des valeurs tensionnelles comme de signes d'un équilibre (ou d'un déséquilibre) physiologique et homéostasique.²² Suivant cette conception, une évolution possible pourrait être la création de seuils spécifiques à chaque groupe de risque, et non pas d'un seuil universel ; même si la question de l'arbitraire demeurerait, le point d'équilibre de la balance bénéfice/risque serait probablement plus facilement évaluable dans chaque groupe de risque que dans la population totale. La meilleure définition de l'HTA serait alors le niveau tensionnel pour lequel le bénéfice thérapeutique dépasserait le risque et le coût.¹⁵

Une autre perspective envisageable pourrait être l'association de l'automesure et de l'autotitration du traitement antihypertenseur. En effet, une étude réalisée chez des hypertendus traités non contrôlés d'âge moyen a rapporté que cette prise en charge

tensionnelle serait faisable, sans danger, et bien acceptée tant par les patients que par les médecins.²⁷ Bien que ces résultats demandent à être confirmés chez des sujets plus âgés, l'autotitration associée à l'automesure s'inscrirait elle aussi dans le cadre d'une meilleure implication des hypertendus dans la prise en charge de leur pathologie et d'une meilleure connaissance de leur maladie.

9. REFERENCES

1. Abramson JL, Lewis C, Murrah NV. Relationship of self-reported alcohol consumption to ambulatory blood pressure in a sample of healthy adults. *Am J Hypertens* 2010; 23:994-999.
2. Abramson JL, Lewis C, Murrah NV. Body mass index, leptin, and ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Atherosclerosis* 2011; 214:456-461.
3. Adamopoulos D, Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, Argacha JF, Cokkinos D, Stefanadis C, van de BP. Environmental determinants of blood pressure, arterial stiffness, and central hemodynamics. *J Hypertens* 2010; 28:903-909.
4. Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Torri V, Tognoni G. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 1999; 159:1205-1212.
5. Alperovitch A. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22:316-325.
6. Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Ducimetiere P, Tzourio C. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med* 2009; 169:75-80.
7. Altunkan S, Iliman N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in elderly patients. *Blood Press Monit* 2008; 13:117-122.
8. Altunkan S, Iman N, Kayaturk N, Altunkan E. Validation of the Omron M6 (HEM-7001-E) upper-arm blood pressure measuring device according to the International Protocol in adults and obese adults. *Blood Press Monit* 2007; 12:219-225.
9. Andrikou I, Tsioufis C, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Valenti P, Almiroudi M, Lioni L, Tousoulis D, Stefanadis C. Similar levels of low-grade inflammation and arterial stiffness in masked and white-coat hypertension: comparisons with sustained hypertension and normotension. *Blood Press Monit* 2011; 16:218-223.
10. Angeli F, Verdecchia P, Gattobigio R, Sardone M, Reboldi G. White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit* 2005; 10:301-305.
11. ANSM. Appareils d'automesure tensionnelle. [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Appareils-d-automesure-tensionnelle/Appareils-electroniques-d-automesure-tensionnelle/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Appareils-d-automesure-tensionnelle/Appareils-electroniques-d-automesure-tensionnelle/(offset)/0). Accédé le 15/06/2012.
12. Antony I, Asmar R, Carette B, Demolis P, Vaisse B. The REVEIL study: feasibility study of blood pressure self-monitoring. Preliminary results and patient opinions. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94:897-900.

13. Aono T, Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T. Power spectral analysis of spontaneous blood pressure and heart rate variability in elderly hypertensives. *Hypertens Res* 1996; 19:9-16.
14. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Mortality data in France: the main causes of death in 2008 and trends since 2000. *BEH* 2011; 22:249-255.
15. Asmar R. Blood pressure. Regulation and epidemiology. Standard measures and values. *Nephrol Ther* 2007; 3:163-184.
16. Astrand H, Stalhand J, Karlsson J, Karlsson M, Sonesson B, Lanne T. In vivo estimation of the contribution of elastin and collagen to the mechanical properties in the human abdominal aorta: effect of age and sex. *J Appl Physiol* 2011; 110:176-187.
17. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodriguez-Artalejo F, de la SA, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sarria A, Ruilope LM. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007; 49:62-68.
18. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, Demicco D, Kostis JB, Larosa JC. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) trial. *Eur Heart J* 2010; 31:2897-2908.
19. Batide-Alanore A, Chatellier G, Bobrie G, Fofol I, Plouin PF. Comparison of nurse- and physician-determined clinic blood pressure levels in patients referred to a hypertension clinic: implications for subsequent management. *J Hypertens* 2000; 18:391-398.
20. Beda A, Jandre FC, Phillips DI, Giannella-Neto A, Simpson DM. Heart-rate and blood-pressure variability during psychophysiological tasks involving speech: influence of respiration. *Psychophysiology* 2007; 44:767-778.
21. Ben Dov IZ, Ben Arie L, Mekler J, Bursztyn M. Reproducibility of white-coat and masked hypertension in ambulatory BP monitoring. *Int J Cardiol* 2007; 117:355-359.
22. Benetos A, Salvi P, Lacolley P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the 'hypertension era'? *J Hypertens* 2011; 29:646-652.
23. Bjorklund K, Lind L, Vessby B, Andren B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men. *Circulation* 2002; 106:63-68.
24. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010; 170:126-135.
25. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291:1342-1349.
26. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26:1715-1725.

27. Bobrie G, Postel-Vinay N, Delonca J, Corvol P. Self-measurement and self-titration in hypertension: a pilot telemedicine study. *Am J Hypertens* 2007; 20:1314-1320.
28. Boivin JM, Tsou-Gaillet TJ, Fay R, Dobre D, Rossignol P, Zannad F. Influence of the recommendations on the implementation of home blood pressure measurement by French general practitioners: a 2004-2009 longitudinal survey. *J Hypertens* 2011; 29:2105-2115.
29. Bonamy AK, Norman M, Kaijser M. Being born too small, too early, or both: does it matter for risk of hypertension in the elderly? *Am J Hypertens* 2008; 21:1107-1110.
30. Bortolotto LA, Henry O, Hanon O, Sikias P, Girerd X. Feasibility and importance of self-monitoring in patients over 75 years old. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92:1159-1162.
31. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Ducimetiere P, Alperovitch A, Tzourio C. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens* 2006; 24:51-58.
32. Brody S, Veit R, Rau H. Four-year test-retest reliability of self-measured blood pressure. *Arch Intern Med* 1999; 159:1007-1008.
33. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3:332-350.
34. Brutel C. La population de la France métropolitaine en 2050: un vieillissement inéluctable. *Economie et Statistique* 2002; 355-356:57-71.
35. Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. L'hypertension masquée chez les personnes âgées. Etude 3C. 30^{es} Journées de l'Hypertension Artérielle Paris - France - Décembre 16-17 2010.
36. Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly. The 3C study. 20th European Meeting on Hypertension Oslo - Norway - June 18-21 2010.
37. Cacciolati C, Hanon O, Alperovitch A, Dufouil C, Tzourio C. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample. *Am J Hypertens* 2011; 24:674-680.
38. Cacciolati C, Hanon O, Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Feasibility of home blood pressure measurement in the elderly. 21st European Meeting on Hypertension Milan - Italy - June 17-20 2011.
39. Cacciolati C, Hanon O, Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Risk of sustained hypertension in masked and white-coat hypertension: a follow-up study of an elderly community-based cohort. 21st European Meeting on Hypertension Milan - Italy - June 17-20 2011.
40. Cacciolati C, Hanon O, Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C. Increased short-term risk of sustained hypertension in elderly individuals with white-coat or masked hypertension: Results from the 3C-HBPM cohort. 2012.

41. Cacciolati C, Hanon O, Tzourio C. Blood pressure variability in the elderly: a possible explanation of the unexpected cardiovascular risk observed in white-coat and masked hypertensive? 22nd European Meeting on Hypertension London - United Kingdom - April 26-29 2012.
42. Cacciolati C, Hanon O, Tzourio C. Origins of white-coat and masked hypertension in the elderly: variability phenomenon and/or threshold effect? 22nd European Meeting on Hypertension London - United Kingdom - April 26-29 2012.
43. Cacciolati C, Tzourio C, Dufouil C, Alperovitch A, Hanon O. Faisabilité de l'automesure de la pression artérielle chez les personnes âgées. 31^{èmes} Journées annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie Paris - France - Octobre 4-6 2011.
44. Cacciolati C, Tzourio C, Dufouil C, Alperovitch A, Hanon O. Feasibility of home blood pressure measurement in elderly individuals: cross-sectional analysis of a population-based sample. *Am J Hypertens* In press 2012.
45. Cacciolati C, Tzourio C, Hanon O. Variabilité de la pression artérielle chez les personnes âgées: une explication du risque vasculaire inattendu chez les hypertendus blouse blanche et masqués? 31^{es} Journées de la Société Française d'Hypertension Artérielle Paris - France - Décembre 15-16 2011.
46. Cacciolati C, Tzourio C, Hanon O. Blood pressure variability in the elderly: a possible explanation of the unexpected cardiovascular risk observed in white-coat and masked hypertensive. 2012.
47. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, Rynkiewicz A, Limon J, Caffi S, Guglielmi F, Martini B, Basso G, Winnicki M, Pessina AC, Somers VK. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study. *J Hypertens* 2005; 23:1991-1996.
48. Casiglia E, Tikhonoff V, Pessina AC. Hypertension in the elderly and the very old. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:659-665.
49. Chaix B, Bean K, Leal C, Thomas F, Havard S, Evans D, Jago B, Pannier B. Individual/neighborhood social factors and blood pressure in the RECORD Cohort Study: which risk factors explain the associations? *Hypertension* 2010; 55:769-775.
50. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, Loria C, Lin PH, Champagne CM, Elmer PJ, Ard JD, Batch BC, Anderson CA, Appel LJ. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. *Circulation* 2010; 121:2398-2406.
51. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox--more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:878-887.
52. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.

53. Cicconetti P, Cacciafesta M, Migliori M, Di Gioacchino CF, Vetta F, Chiarotti F, Marigliano V, V. Influence of sex and age on blood pressure variability. *Arch Gerontol Geriatr* 2000; 30:225-236.
54. Cohen DL, Townsend RR. Masked hypertension: an increasingly common but often unrecognized issue in hypertension management. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12:522-523.
55. Cole TJ. Can partial least squares regression separate the effects of body size and growth on later blood pressure?: Partial least squares regression. *Epidemiology* 2010; 21:449-451.
56. Corpus de gériatrie. Le vieillissement humain. <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/E-SENIOR/COURS/College/01-Vieillissement.pdf>. Chap 1, 9-18. Accédé le 15/06/2012.
57. de Simone G, Schillaci G, Chinali M, Angeli F, Reboldi GP, Verdecchia P. Estimate of white-coat effect and arterial stiffness. *J Hypertens* 2007; 25:827-831.
58. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010; 123:719-726.
59. Desch S, Schmidt J, Kobler D, Sonnabend M, Eitel I, Sareban M, Rahimi K, Schuler G, Thiele H. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23:97-103.
60. Diez Roux AV, Chambless L, Merkin SS, Arnett D, Eigenbrodt M, Nieto FJ, Szklo M, Sorlie P. Socioeconomic disadvantage and change in blood pressure associated with aging. *Circulation* 2002; 106:703-710.
61. Dolinsky VW, Morton JS, Oka T, Robillard-Frayne I, Bagdan M, Lopaschuk GD, Des RC, Walsh K, Davidge ST, Dyck JR. Calorie restriction prevents hypertension and cardiac hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 2010; 56:412-421.
62. Dourmap C, Girerd X, Marquand A, Fourcade J, Hottelard C, Begasse F, Babici D, Dimitrov Y, Hanon O. Systolic blood pressure is depending on the arm position when home blood pressure is measured with a wrist or an arm validated monitor. *Blood Press Monit* 2010; 15:181-183.
63. Drawz PE, Abdalla M, Rahman M. Blood Pressure Measurement: Clinic, Home, Ambulatory, and Beyond. *Am J Kidney Dis* 2012; dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.01.026.
64. Edmonds D, Foerster E, Groth H, Greminger P, Siegenthaler W, Vetter W. Does self-measurement of blood pressure improve patient compliance in hypertension? *J Hypertens Suppl* 1985; 3:S31-S34.
65. Ehrmann S, Lakha K, Boulain T. Non invasive blood pressure measurement: Principles and application in the emergency department and intensive care. *Réanimation* 2009; 18:267-273.

66. Elias MF, Goodell AL. Diet and exercise: blood pressure and cognition: to protect and serve. *Hypertension* 2010; 55:1296-1298.
67. Elliott P, Walker LL, Little MP, Blair-West JR, Shade RE, Lee DR, Rouquet P, Leroy E, Jeunemaitre X, Ardaillou R, Paillard F, Meneton P, Denton DA. Change in salt intake affects blood pressure of chimpanzees: implications for human populations. *Circulation* 2007; 116:1563-1568.
68. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:485-495.
69. Eser I, Khorshid L, Gunes UY, Demir Y. The effect of different body positions on blood pressure. *J Clin Nurs* 2007; 16:137-140.
70. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193-2198.
71. Farag NH, Whitsett TL, McKey BS, Wilson MF, Vincent AS, Everson-Rose SA, Lovallo WR. Caffeine and blood pressure response: sex, age, and hormonal status. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19:1171-1176.
72. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Significance of White-Coat Hypertension in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension: A Meta-Analysis Using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Population. *Hypertension* 2012; 59:564-571.
73. Garcia D. Pression artérielle et sons cardiaques. <http://www.biomecardio.com/pageshtm/download/lecture/GBM6107-chp7.pdf>. Accédé le 15/06/2012.
74. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:35-41.
75. Giantin V, Franchin A, Toffanello ED, Simonato M, Baccaglini K, Grosso G, Maselli M, Enzi G, Manzato E. Masked and white-coat hypertension in two cohorts of elderly subjects, ambulatory and hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49 Suppl 1:125-128.
76. Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, Castetbon K. Mean blood pressure level and prevalence of hypertension in 18 to 74 year-old adults, ENNS Survey 2006-2007. *BEH* 2008; 49-50:478-483.
77. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29:424-431.

78. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Comparison of home and ambulatory blood pressure measurement in the diagnosis of masked hypertension. *J Hypertens* 2010; 28:709-714.
79. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Mattila AK, Jula AM. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2011; 29:1880-1888.
80. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007; 25:1554-1564.
81. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Hashimoto T, Harasawa T, Aono Y, Otani H, Tanaka K, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007; 25:321-327.
82. Hara A, Tanaka K, Ohkubo T, Kondo T, Kikuya M, Metoki H, Hashimoto T, Satoh M, Inoue R, Asayama K, Obara T, Hirose T, Izumi S, Satoh H, Imai Y. Ambulatory versus home versus clinic blood pressure: the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama Study. *Hypertension* 2012; 59:22-28.
83. Haralabidis AS, Dimakopoulou K, Velonaki V, Barbaglia G, Mussin M, Giampaolo M, Selander J, Pershagen G, Dudley ML, Babisch W, Swart W, Katsouyanni K, Jarup L. Can exposure to noise affect the 24 h blood pressure profile? Results from the HYENA study. *J Epidemiol Community Health* 2010; 65:535-541.
84. HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Service des recommandations professionnelles 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/hta_2005_-_recommandations.pdf. Accédé le 15/06/2012.
85. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59:904-922.
86. Hozawa A, Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori-Matsuda K, Tsuji I. Seasonal variation in home blood pressure measurements and relation to outside temperature in Japan. *Clin Exp Hypertens* 2011; 33:153-158.
87. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345:479-486.
88. Imai Y, Aihara A, Ohkubo T, Nagai K, Tsuji I, Minami N, Satoh H, Hisamichi S. Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 1997; 10:1281-1289.
89. Imai Y, Obara T, Ohkubo T. How many times should we ask subjects to measure blood pressure at home on each occasion? *J Hypertens* 2007; 25:1987-1991.

90. Inamo JF, Ozier-Lafontaine N, Lang T. Epidémiologie de l'hypertension artérielle en France. *La revue du praticien* 2010; 60:624-628.
91. Insee. Projection de population par grand groupe d'âge en 2060. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF02164. Accédé le 15/06/2012.
92. Insee. Pyramide des âges au 1er janvier 2012. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=ccc. Accédé le 15/06/2012.
93. INSERM. Hypertension artérielle. <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hypertension-arterielle>. Accédé le 15/06/2012.
94. Iwabu A, Konishi K, Tokutake H, Yamane S, Ohnishi H, Tominaga Y, Kusachi S. Inverse correlation between seasonal changes in home blood pressure and atmospheric temperature in treated-hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32:221-226.
95. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1543-1549.
96. Jennings G, Parati G. Blood pressure up in a puff of smoke. *J Hypertens* 2010; 28:1806-1808.
97. Jira M, Zavodna E, Honzikova N, Novakova Z, Vasku A, Izakovicova HL, Fiser B. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man. *Physiol Res* 2011; 60:193-197.
98. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study. *J Hypertens* 2010; 28:1836-1845.
99. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Optimal schedule for home blood pressure monitoring based on a clinical approach. *J Hypertens* 2010; 28:259-264.
100. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the finn-home study. *Hypertension* 2012; 59:212-218.
101. Johnson AG, Nguyen TV, Davis D. Blood pressure is linked to salt intake and modulated by the angiotensinogen gene in normotensive and hypertensive elderly subjects. *J Hypertens* 2001; 19:1053-1060.
102. Johnson KA, Partsch DJ, Rippole LL, McVey DM. Reliability of self-reported blood pressure measurements. *Arch Intern Med* 1999; 159:2689-2693.
103. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications. *Hypertension* 2010; 56:10-16.
104. Kato T, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Hara A, Obara T, Metoki H, Asayama K, Hirose T, Inoue R, Kanno A, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Factors Associated

- With Day-By-Day Variability of Self-Measured Blood Pressure at Home: The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 2010; 23:980-986.
105. Kawabe H, Saito I. Which measurement of home blood pressure should be used for clinical evaluation when multiple measurements are made? *J Hypertens* 2007; 25:1369-1374.
 106. Kawano Y. Diurnal blood pressure variation and related behavioral factors. *Hypertens Res* 2011; 34:281-285.
 107. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223.
 108. Kelly DP. Cell biology: Ageing theories unified. *Nature* 2011; 470:342-343.
 109. Kimura T, Senda S, Masugata H, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, Hirao T, Fukunaga M, Okada H, Goda F. Seasonal blood pressure variation and its relationship to environmental temperature in healthy elderly Japanese studied by home measurements. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32:8-12.
 110. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, Papamichael C, Lekakis J, Germanidis G, Hatzitolios A, Rizos Z, Sion M, Zakopoulos N. Target organ damage in "white coat hypertension" and "masked hypertension". *Am J Hypertens* 2008; 21:393-399.
 111. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, Kuramoto K. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension* 1993; 22:826-831.
 112. Lane D, Beevers M, Barnes N, Bourne J, John A, Malins S, Beevers DG. Inter-arm differences in blood pressure: when are they clinically significant? *J Hypertens* 2002; 20:1089-1095.
 113. Lang T, de Gaudemaris R, Chatellier G, Hamici L, Diene E. Prevalence and therapeutic control of hypertension in 30,000 subjects in the workplace. *Hypertension* 2001; 38:449-454.
 114. Lenoir H, Lacombe JM, Dufouil C, Ducimetiere P, Hanon O, Ritchie K, Dartigues JF, Alperovitch A, Tzourio C. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertens* 2008; 26:1765-1772.
 115. 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; 360:1903-1913.
 116. Li Y, Wang JG, Gao PJ, Wang GL, Qian YS, Zhu DL, Staessen JA. Interaction between body mass index and alcohol intake in relation to blood pressure in HAN and SHE Chinese. *Am J Hypertens* 2006; 19:448-453.
 117. 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; 325:258-259.

118. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294:466-472.
119. Malhotra R, Chan A, Malhotra C, Ostbye T. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the elderly population of Singapore. *Hypertens Res* 2010; 33:1223-1231.
120. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24:2365-2370.
121. Mallion JM, Genes N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Bobrie G, Chatellier G. Detection of masked hypertension by home blood pressure measurement: is the number of measurements an important issue? *Blood Press Monit* 2004; 9:301-305.
122. Mallion JM, Ormezzano O, Barone-Rochette G, Neuder Y, Salvat M, Baguet JP. Masked hypertension: myth or reality?. *Presse Med* 2008; 37:1034-1037.
123. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Friz HP, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54:226-232.
124. 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* 2006; 47:846-853.
125. Marey E. Pression et vitesse du sang. Paris: Pratique des hautes etudes de M Marey. *Physiologie Experimentale* 1876.
126. Markus MR, Stritzke J, Siewert U, Lieb W, Luchner A, Doring A, Keil U, Hense HW, Schunkert H. Variation in body composition determines long-term blood pressure changes in pre-hypertension: the MONICA/KORA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Research in the Region of Augsburg) cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:65-76.
127. Marquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillen V, de la Figuera-Von Wichmann, Casado-Martinez JJ, Martin-de Pablos JL, Figueras M, Galera J, Serra A. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens* 2006; 24:169-175.
128. Matsumura K, Ansai T, Awano S, Hamasaki T, Akifusa S, Takehara T, Abe I, Takata Y. Association of body mass index with blood pressure in 80-year-old subjects. *J Hypertens* 2001; 19:2165-2169.
129. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:163-172.
130. Mendez-Chacon E, Santamaria-Ulloa C, Rosero-Bixby L. Factors associated with hypertension prevalence, unawareness and treatment among Costa Rican elderly. *BMC Public Health* 2008; 8:275-285.

131. 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; 11:1413-1417.
132. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370:591-603.
133. Monahan KD. A new answer to an old question: does ageing modify baroreflex control of vascular sympathetic outflow in humans? *J Physiol* 2009; 587:1857.
134. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5:184-192.
135. Nardo CJ, Chambless LE, Light KC, Rosamond WD, Sharrett AR, Tell GS, Heiss G. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 33:1123-1129.
136. Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 2003; 17:459-462.
137. Netea RT, Lenders JW, Smits P, Thien T. Influence of body and arm position on blood pressure readings: an overview. *J Hypertens* 2003; 21:237-241.
138. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010; 55:1346-1351.
139. Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A, Jula AM. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study. *Hypertension* 2011; 57:1081-1086.
140. Nordmann A, Frach B, Walker T, Martina B, Battagay E. Reliability of patients measuring blood pressure at home: prospective observational study. *BMJ* 1999; 319:1172.
141. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1-13.
142. Obara T, Ohkubo T, Imai Y. Long-term risk in subjects with white-coat hypertension. *Hypertension* 2009; 54:e133.
143. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, Chaplin W, Spruill TM, Albanese GM, Eguchi K, Burg M, Gerin W. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med* 2008; 168:2459-2465.
144. Ogihara T, Hiwada K, Morimoto S, Matsuoka H, Matsumoto M, Takishita S, Shimamoto K, Shimada K, Abe I, Ouchi Y, Tsukiyama H, Katayama S, Imai Y, Suzuki H, Kohara K, Okaishi K, Mikami H. Guidelines for treatment of hypertension in the elderly--2002 revised version. *Hypertens Res* 2003; 26:1-36.
145. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension

- detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:508-515.
146. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, Vongpatanasin W, Levine BD, Fu Q. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 2012; 59:98-104.
 147. Palatini P, Bratti P, Palomba D, Saladini F, Zanatta N, Maraglino G. Regular physical activity attenuates the blood pressure response to public speaking and delays the development of hypertension. *J Hypertens* 2010; 28:1186-1193.
 148. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, Mos L, Longo D, Zaetta V, Dal Follo M, Biasion T, Pessina AC. Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage 1 hypertension. *Hypertension* 2004; 44:170-174.
 149. Palomino-Doza J, Rahman TJ, Avery PJ, Mayosi BM, Farrall M, Watkins H, Edwards CR, Keavney B. Ambulatory blood pressure is associated with polymorphic variation in P2X receptor genes. *Hypertension* 2008; 52:980-985.
 150. Panagiotakos DB, Kourlaba G, Zeimbekis A, Toutouzas P, Polychronopoulos E. The J-shape association of alcohol consumption on blood pressure levels, in elderly people from Mediterranean Islands (MEDIS epidemiological study). *J Hum Hypertens* 2007; 21:585-587.
 151. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325:986-990.
 152. Parati G, Omboni S, Bilo G. Why Is Out-of-Office Blood Pressure Measurement Needed? Home Blood Pressure Measurements Will Increasingly Replace Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Hypertension* 2009; 54:181-187.
 153. Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. *Lancet* 2009; 373:876-878.
 154. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505-1526.
 155. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24:779-785.
 156. Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int* 2007; 71:855-860.

157. Pickering TG. Home blood pressure monitoring: a new standard method for monitoring hypertension control in treated patients. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:762-763.
158. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111:697-716.
159. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52:10-29.
160. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic Value of White-Coat and Masked Hypertension Diagnosed by Ambulatory Monitoring in Initially Untreated Subjects: An Updated Meta Analysis. *Am J Hypertens* 2010; 24:52-58.
161. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Mascio R, Cuccurullo F. Short- and long-term risk of cardiovascular events in white-coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2008; 22:408-414.
162. Pierdomenico SD, Pannarale G, Rabbia F, Lapenna D, Licitra R, Zito M, Campanella M, Gaudio C, Veglio F, Cuccurullo F. Prognostic relevance of masked hypertension in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21:879-883.
163. Pison G. Population de la France au 1er janvier 2012. *Population & Sociétés* 2012; 487:1-4.
164. Poggi L, Vaisse B, Silhol K, Bouchlaghem K. La pression artérielle et sa mesure clinique. <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/learnet/webcours/hta/pressionart/chap1.htm>. 2000. Accédé le 15/06/2012.
165. Postel-Vinay N. Seuils et cibles de pression artérielle: Chiffres sous influences. *HTA-Info* 2010; 29:4-9.
166. Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Nachev C, Parati G, O'Brien ET, Tuomilehto J, Webster J, Bulpitt CJ, Fagard RH. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003; 21:2251-2257.
167. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M, Pauletto P. Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension* 2008; 51:1300-1305.
168. Puchades R, Ruiz-Nodar JM, Blanco F, Rodriguez F, Gabriel R, Suarez C. White-coat hypertension in the elderly. Echocardiographic analysis. A substudy of the EPICARDIAN project. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:1377-1381.

169. Quan HL, Blizzard CL, Venn AJ, Thuy AB, Luc PH, Sharman JE. Blood pressure and body mass index: a comparison of the associations in the Caucasian and Asian populations. *Hypertens Res* 2012; 35:523-530.
170. Ragot S, Genes N, Vaur L, Herpin D. Comparison of three blood pressure measurement methods for the evaluation of two antihypertensive drugs: feasibility, agreement, and reproducibility of blood pressure response. *Am J Hypertens* 2000; 13:632-639.
171. Ragot S, Herpin D, Siche JP, Poncelet P, Mallion JM. Relationship between short-term and long-term blood pressure variabilities in essential hypertensives. *J Hum Hypertens* 2001; 15:41-48.
172. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Blood pressure lowering in the oldest old. *J Hypertens* 2010; 28:1373-1376.
173. Ried K, Sullivan T, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Does chocolate reduce blood pressure? A meta-analysis. *BMC Med* 2010; 8:39-49.
174. Rodbard S. The significance of the intermediate Korotkoff sounds. *Circulation* 1953; 8:600-604.
175. Rose G. Standardisation of observers in blood-pressure measurement. *Lancet* 1965; 1:673-674.
176. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938-948.
177. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Poulter NR, Sever PS. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:469-480.
178. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895-905.
179. Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, Griffin MR, Liu X, Stone WJ, Wallston KA, Dittus RS, Alvarez V, Cobb J, Speroff T. Improving blood pressure control through provider education, provider alerts, and patient education: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:165-175.
180. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens* 2007; 20:720-727.
181. Samieri C, Feart C, Proust-Lima C, Peuchant E, Tzourio C, Stapf C, Berr C, Barberger-Gateau P. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: The Three-City Study. *Neurology* 2011; 77:418-425.
182. Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr* 2010; 30:365-401.

183. Schillaci G, Parati G. Determinants of blood pressure variability in youth: at the roots of hypertension. *J Hypertens* 2010; 28:660-664.
184. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, Ferrario M, Mancia G. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002; 39:710-714.
185. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. 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* 2005; 111:1777-1783.
186. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104:1385-1392.
187. Seki M, Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Metoki H, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Asayama K, Kanno A, Obara T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens* 2010; 28:1814-1820.
188. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:126-132.
189. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328:303-307.
190. Souza WK, Jardim PC, Brito LP, Araujo FA, Sousa AL. Self measurement of blood pressure for control of blood pressure levels and adherence to treatment. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98:167-174.
191. Spence JD. White-coat hypertension is hypertension. *Hypertension* 2008; 51:1272.
192. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
193. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T, Kikuya M, Richart T, Boggia J, Adiyaman A, Dechering DG, Kuznetsova T, Thien T, de Leeuw P, Imai Y, O'Brien E, Parati G. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit* 2008; 13:352-365.
194. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Home monitoring is the optimal method for assessing blood pressure variability. *Hypertens Res* 2011; 34:1246-1248.
195. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Giovas PP, Rarra VC. Long-term reproducibility of home vs. office blood pressure in children and adolescents: the Arsakeion school study. *Hypertens Res* 2009; 32:311-315.

196. Stergiou GS, Parati G. How to best monitor blood pressure at home? Assessing numbers and individual patients. *J Hypertens* 2010; 28:226-228.
197. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010; 55:1301-1303.
198. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009; 54:233-240.
199. Stokes GS. Management of hypertension in the elderly patient. *Clin Interv Aging* 2009; 4:379-389.
200. Studinger P, Goldstein R, Taylor JA. Age- and fitness-related alterations in vascular sympathetic control. *J Physiol* 2009; 587:2049-2057.
201. Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, Yamamoto K, Yokota M, Sugiyama T, Nabika T, Fujioka A, Ohnaka K, Asano H, Yamori Y, Yamaguchi S, Kobayashi S, Takayanagi R, Ogihara T, Kato N. Blood pressure and hypertension are associated with 7 loci in the Japanese population. *Circulation* 2010; 121:2302-2309.
202. Taku K, Lin N, Cai D, Hu J, Zhao X, Zhang Y, Wang P, Melby MK, Hooper L, Kurzer MS, Mizuno S, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28:1971-1982.
203. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, DE Caterina R. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007; 50:325-332.
204. Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003; 290:1029-1030.
205. Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19:880-886.
206. Trudel X, Brisson C, Larocque B, Milot A. Masked hypertension: different blood pressure measurement methodology and risk factors in a working population. *J Hypertens* 2009; 27:1560-1567.
207. Tsubota-Utsugi M, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Kurimoto A, Suzuki K, Fukushima N, Hara A, Asayama K, Satoh H, Tsubono Y, Imai Y. High fruit intake is associated with a lower risk of future hypertension determined by home blood pressure measurement: the OHASAMA study. *J Hum Hypertens* 2010; 25:164-171.
208. Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1541-1546.

209. Ushio H, Ishigami T, Araki N, Minegishi S, Tamura K, Okano Y, Uchino K, Tochikubo O, Umemura S. Utility and feasibility of a new programmable home blood pressure monitoring device for the assessment of nighttime blood pressure. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13:480-485.
210. Vaisse B, Genes N, Vaur L, Bobrie G, Clerson P, Mallion JM, Chatellier G. The feasibility of at-home self-monitoring blood pressure in elderly hypertensive patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000; 93:963-967.
211. van den BB, Draijer R, Westerhof BE, van den Meiracker AH, van Montfrans GA, van den Born BJ. Effects on Peripheral and Central Blood Pressure of Cocoa With Natural or High-Dose Theobromine. A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Hypertension* 2010; 56:839-846.
212. van der Hoeven NV, van den Born BJ, Cammenga M, van Montfrans GA. Poor adherence to home blood pressure measurement schedule. *J Hypertens* 2009; 27:275-279.
213. van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, Nelemans PJ, van der Kuy PH, Neef C, de Leeuw PW. Effect of self-measurement of blood pressure on adherence to treatment in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 2010; 28:622-627.
214. van Velthoven MH, Thien T, Holewijn S, van der Wilt GJ, Deinum J. The effect of crossing legs on blood pressure. *J Hypertens* 2010; 28:1591-1592.
215. Vaur L, Bobrie G, Dutrey-Dupagne C, Dubroca I, Vaisse B, d'Yvoire MB, Elkik F, Chatellier G, Menard J. Short-term effects of withdrawing angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on home self-measured blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1998; 11:165-173.
216. Verberk WJ, Kessels AG, de Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21:969-975.
217. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW. Home blood pressure measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:743-751.
218. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Borgioni C, Castellani C, Sardone M, Reboldi G. The clinical significance of white-coat and masked hypertension. *Blood Press Monit* 2007; 12:387-389.
219. Viera AJ, Hinderliter AL, Kshirsagar AV, Fine J, Dominik R. Reproducibility of Masked Hypertension in Adults With Untreated Borderline Office Blood Pressure: Comparison of Ambulatory and Home Monitoring. *Am J Hypertens* 2010; 11:1190-1197.
220. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrieres J, Amouyel P, Ruidavets JB, Arveiler D. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens* 2010; doi:10.1155/2012/437350

221. Wagner S, Toftegaard TS, Bertelsen OW. Challenges in blood pressure self-measurement. *Int J Telemed Appl* 2012; doi:10.1155/2012/437350.
222. Wang GL, Li Y, Staessen JA, Lu L, Wang JG. Anthropometric and lifestyle factors associated with white-coat, masked and sustained hypertension in a Chinese population. *J Hypertens* 2007; 25:2398-2405.
223. Wang L, Manson JE, Buring JE, Lee IM, Sesso HD. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008; 51:1073-1079.
224. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30:449-456.
225. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:906-915.
226. WHO. Rapport sur la santé dans le monde. <http://www.who.int/whr/2002/en/chapter4fr.pdf> 2002. Accédé le 15/06/2012.
227. WHO. Definition of an older or elderly person. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>. Accédé le 15/06/2012.
228. WHO. Vieillissement. <http://www.who.int/topics/ageing/fr/>. Accédé le 15/06/2012.
229. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM. 'Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20:639-644.
230. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43:10-17.
231. Yarows SA, Julius S, Pickering TG. Home blood pressure monitoring. *Arch Intern Med* 2000; 160:1251-1257.
232. Zhou J, Zhu Y, Cheng M, Dinesh D, Thorne T, Poh KK, Liu D, Botros C, Tang YL, Reisdorph N, Kishore R, Losordo DW, Qin G. Regulation of vascular contractility and blood pressure by the E2F2 transcription factor. *Circulation* 2009; 120:1213-1221.

10. ANNEXES

Annexe 1 : Formation à l'automesure

- Préparation de l'appareil d'automesure

La première étape de la formation à l'automesure des participants concernait la mise en place des piles ainsi que le branchement du brassard sur l'appareil.

- Conditions de réalisation de l'automesure

Le protocole de mesure utilisé est celui préconisé par l'ESH.^{154,155} A chaque mesure de la PA, trois valeurs étaient prises consécutivement. La première mesure était effectuée une fois que le patient était en position assise dans un environnement calme, jambes non croisées, après cinq minutes de repos. Ensuite un intervalle de deux minutes était respecté entre la 1^{ère} et la 2^{ème} mesure, puis entre la 2^{ème} et la 3^{ème} mesure.

Les mesures s'effectuaient au bras gauche après avoir correctement placé le brassard et préalablement dénudé et retiré tous vêtements serrés de la partie supérieure du bras (pull complètement retiré, manche de chemise, chemisier ou tee-shirt relevé). Le bras gauche devait être relâché (poing non serré) et reposer, paume vers le haut, sur la table. Le patient ne devait pas avoir mangé, fumé ou fait du sport pendant au moins les 30 minutes précédant la mesure, et, durant l'ensemble des mesures, le patient ne devait ni parler ni bouger.

- Mise en place du brassard

Le micro mesurant la tension se trouvant au niveau de la flèche située sur le brassard, cette dernière devait être placée au niveau du pli du coude (environ 2,5 cm au dessus de la fossette cubitale) sur la face antérieure du bras, et pointer vers le bas. L'enquêteur soulignait le fait que le brassard devait se situer au-dessus de l'articulation du coude de manière à ce que la personne puisse plier son bras, et qu'une fois serré, le brassard devait être repositionné de

manière à ce que la flèche se trouve au milieu de la face avant du bras. Puis l'enquêteur laissait le patient mettre le brassard seul et corrigeait ses erreurs en réexpliquant la bonne position.

- Réalisation de l'automesure

L'enquêteur procédait ensuite à la démonstration d'automesure de la PA.

Après s'être assuré que les conditions de mesure étaient respectées, l'enquêteur expliquait les dernières étapes de la procédure de mesure :

- vérifier que le tuyau gris n'est pas tordu ou plié
- appuyer une fois sur le bouton bleu (0/1 START)
- attendre que le brassard se gonfle puis se dégonfle, la procédure prenant au total quelques dizaines de seconde
- noter sans arrondir les trois chiffres qui apparaissent sur l'écran. Le 1^{er} chiffre (SYS) correspond à la PAS, le 2^{ème} chiffre (DIA) correspond à la PAD, le 3^{ème} chiffre (PULSE) correspond à la fréquence cardiaque
- appuyer une nouvelle fois sur le bouton bleu (0/1 START) pour éteindre l'appareil

- Modalités de réalisation de l'automesure à domicile

En dernier lieu, l'enquêteur exposait la procédure d'automesure à domicile. Chaque automesure devait être réalisée de la manière suivante :

- s'assurer du respect des conditions et de la position de mesure décrites précédemment
- faire la 1^{ère} automesure
- noter les résultats immédiatement
- éteindre l'appareil et attendre deux minutes en laissant le brassard positionné
- rallumer l'appareil pour réaliser la 2^{ème} automesure

- noter les résultats immédiatement
- éteindre l'appareil et attendre deux minutes en laissant le brassard positionné
- rallumer l'appareil pour réaliser la 3^{ème} automesure
- noter les résultats immédiatement
- éteindre l'appareil

L'enquêteur insistait sur la nécessité de recopier tous les chiffres et de ne pas arrondir ou simplifier les valeurs. Les participants disposaient également de toutes ces informations sous forme d'un livret qui leur était remis en même temps que l'appareil.

Annexe 2 : Paire concordantes vs. Paires discordantes

- Caractéristiques des paires concordantes et discordantes

Le tableau 2 compare les caractéristiques à l'inclusion des participants ayant un diagnostic tensionnel concordant au centre et à domicile de ceux ayant un diagnostic discordant. Les sujets ayant un diagnostic tensionnel discordant au centre et à domicile étaient significativement plus âgés que ceux ayant un diagnostic tensionnel concordant. Le niveau de PA mesuré au centre et à domicile était significativement plus élevé dans le groupe des paires concordantes. Les autres variables présentées, notamment le sexe, l'IMC et la prise de traitement antihypertenseur, ne différaient pas entre ces deux groupes.

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques des sujets selon la concordance des diagnostics au centre et à domicile

	Tous N = 1701	Paires discordantes N = 505	Paires concordantes N = 1196	P*
Age moyen, années	79,0 (4,0)	79,3 (4,1)	78,9 (3,9)	0,03
Age >80 ans, %	33,5	36,2	32,4	0,27
Sexe féminin, %	59,9	61,4	59,3	0,42
PAS centre, mm Hg	145,4 (19,4)	139,1 (13,9)	148,0 (20,7)	<0,0001
PAD centre, mm Hg	75,6 (10,1)	73,3 (9,4)	76,6 (10,3)	<0,0001
PAS domicile, mm Hg	141,9 (16,7)	138,3 (12,3)	143,4 (18,0)	<0,0001
PAD domicile, mm Hg	73,4 (8,8)	72,1 (7,9)	74,0 (9,1)	<0,0001
Traitement antiHT, %	59,7	61,8	58,8	0,24
IMC moyen, kg/m ²	25,4 (3,7)	25,3 (3,6)	25,5 (3,8)	0,21
Antécédents CV [§] , %	4,8	5,4	4,6	0,50
Diabète [†] , %	7,6	7,7	7,6	0,98
Hypercholestérolémie [‡] , %	39,6	37,8	40,3	0,33

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviations standard).

[§]Inclus : AVC, pontage, angioplastie, infarctus du myocarde, angine de poitrine, ou une chirurgie cardiaque

[†]Traitement antidiabétique ou glycémie à jeûn $\geq 7,0$ mmol/L

[‡]Traitement hypolipémiant ou cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L

*Test du Chi2 pour variables qualitatives, analyse de variance pour variables continues

- Effet seuil

Le tableau 3 compare la différence absolue entre les niveaux de PA mesurés au centre et à domicile selon la concordance du diagnostic tensionnel centre/domicile. Les sujets ayant un diagnostic discordant présentaient un écart de PA entre le centre et le domicile supérieur de 8,9 mm Hg pour la PAS et 2,6 mm Hg pour la PAD comparé à ceux ayant un diagnostic concordant.

Tableau 3. Différence absolue entre les niveaux de PA mesurés au centre et à domicile selon la concordance des diagnostics au centre et à domicile

Différence absolue entre la PA mesurée au centre et à domicile	Paires discordantes	Paires concordantes	P*
PAS, mm Hg	19,8 (11,7)	11,1 (9,3)	<0,0001
PAD, mm Hg	8,5 (6,1)	5,9 (4,7)	<0,0001

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviations standard).

*Analyse de variance

La figure 4 présente la répartition des participants selon l'écart entre la PAS mesurée au centre et le seuil d'HTA au centre (140 mm Hg). Les répartitions des paires concordantes et discordantes différaient significativement ($P < 10^{-4}$): celle des paires concordantes était uniforme (33,5% des paires concordantes avaient un écart compris entre 0 et 10 mm Hg, et 36,1% un écart supérieur à 20 mm Hg) tandis que la fréquence des paires discordantes diminuait à mesure que l'écart tensionnel avec le seuil d'HTA augmentait (55,2% des paires concordantes avaient un écart compris entre 0 et 10 mm Hg, et 16,2% un écart supérieur à 20 mm Hg).

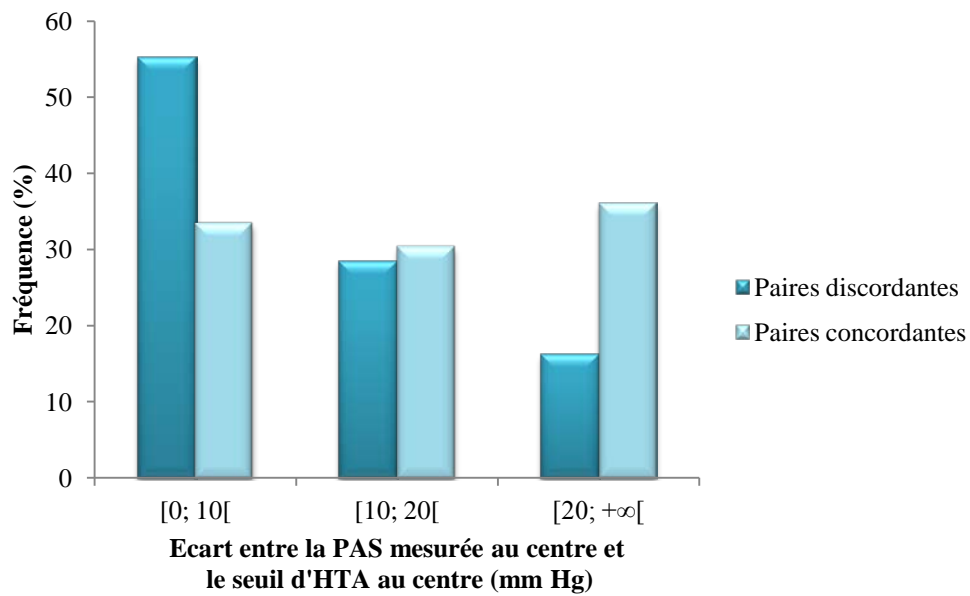


Figure 5. Répartition des individus selon la concordance des diagnostics ainsi que l'écart entre la PAS mesurée au centre et le seuil d'HTA au centre

- Variabilité tensionnelle

Le tableau 4 présente les indices de variabilité tensionnelle selon la concordance du diagnostic tensionnel centre/domicile. Aucun des indices de variabilité systoliques et diastoliques étudiés ne différait entre les deux groupes.

Tableau 4. Comparaison des indices de variabilité tensionnelle des sujets ayant un diagnostic concordant ou discordant au centre et à domicile

	Tous	Paires discordantes	Paires concordantes	P*
Indices systoliques				
SD _{total}	11,6 (4,3)	11,6 (4,4)	11,6 (4,3)	0,38
SD _{jour}	5,7 (3,8)	5,8 (3,7)	5,7 (3,8)	0,97
SD _{inter-triplet}	9,8 (4,7)	9,8 (4,9)	9,8 (4,7)	0,51
SD _{intra-triplet}	6,8 (3,4)	6,7 (3,2)	6,8 (3,5)	0,66
Coefficient de Variation	0,082 (0,03)	0,083 (0,03)	0,081 (0,03)	0,24
Etendue	40,9 (14,4)	40,5 (14,3)	41,1 (14,4)	0,20
Matin - Soir	10,4 (8,5)	10,0 (8,6)	10,6 (8,4)	0,13
Indices diastoliques				
SD _{total}	6,1 (2,7)	6,1 (2,8)	6,1 (2,7)	0,94
SD _{jour}	3,0 (1,8)	2,9 (1,9)	3,0 (1,8)	0,56
SD _{inter-triplet}	5,2 (2,4)	5,2 (2,5)	5,2 (2,4)	0,87
SD _{intra-triplet}	4,3 (4,0)	4,4 (4,3)	4,3 (3,9)	0,93
Coefficient de Variation	0,083 (0,04)	0,085 (0,04)	0,083 (0,03)	0,33
Etendue	22,5 (11,4)	22,6 (11,7)	22,5 (11,2)	0,92
Matin - Soir	5,5 (4,3)	5,5 (4,4)	5,5 (4,3)	0,88

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviations standard).

* Analyse de variance ajustée sur sexe et âge